



SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PREMATÜR EJAKÜLASYON ETİYOLOJİSİNDE BEYİN
TÜREVİ NÖROTROFİK FAKTÖRÜN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz Tarık Atik

AĞUSTOS-2017

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PREMATÜR EJAKÜLASYON ETİYOLOJİSİNDE BEYİN
TÜREVİ NÖROTROFİK FAKTÖRÜN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz Tarık Atık

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ahmet Gökçe

AĞUSTOS-2017

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi İlaç Dışı Girişimsel Etik Kurulu'ndan 22/06/2016 tarih ve 16214662/050.01.04/89 sayılı onayı alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Adı-Soyadı

Yavuz Tarık Atik

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım klinik Őefimiz ve tezimin son halini almasında yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Ahmet Gökçe'ye, hem sosyal hem de mesleki tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Osman Köse'ye, her daim desteklerini esirgemeyen kliniğimiz uzmanlarına, saygı ve sevgi çerçevesinde keyifli bir arkadaşlık ve çalışma ortamında katkıları büyük olan asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitim sürecim devam ederken farklı sebeplerden dolayı kliniğimizden ayrılmak zorunda kalan; bilgi, fikir ve tecrübelerinden faylandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Öztuğ Adsan ve Doç. Dr. Hasan Salih Sağlam hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünkü başarımda büyük pay sahibi olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu tez, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2016-40-02-010 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Saygılarımla

Dr. Yavuz Tarık Atik

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMA VE SİMGELER	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. EJAKÜLASYON İLE İLİŞKİLİ GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ	5
2.1.1. Emisyon Organları	5
2.1.2. Ekspulsiyon Organları	6
2.2. EJEKÜLASYONUN NÖROANATOMİSİ ve NÖROFİZYOLOJİSİ	7
2.2.1. Ejakülasyon Safhaları	7
2.2.1.1. Emisyon	7
2.2.1.2. Ekspulsiyon	8
2.2.1.3. Orgazm	9
2.2.2. Ejakülasyonun Santral Kontrolü	10
2.2.2.1. Spinal merkezler	10
2.2.2.2. Beyin	12

2.2.3. Ejakülasyonun Periferik Kontrolü	12
2.2.4. Ejakülasyonun Nörokimyasal Kontrolü	14
2.2.4.1. Dopamin	14
2.2.4.2. Serotonin	15
2.2.4.3. Noradrenerjik mediatörler	18
2.2.4.4. Oksitosin	18
2.3. PREMATÜR EJAKÜLASYON PATOFİZYOLOJİSİ	19
2.4. BEYİN TÜREVİ NÖROTROFİK FAKTÖR	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	25
3.1.1. Dahil edilme kriterleri	25
3.1.2. Dışlama kriterleri	26
3.2. KULLANILAN SORGULAMA ANKETLERİ	26
3.2.1. Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi	26
3.2.2. Uluslararası Eretil Fonksiyon Değerlendirme Anketi	27
3.3. SERUM BDNF DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ	27
3.3.1. Kullanılan Malzemeler	28
3.3.2. Örnek dilüsyonu	28
3.3.3. Analiz Basamakları	28
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34

6.ÖZET	38
KAYNAKLAR	42
EKLER	x
ÖZGEÇMİŞ	xi



KISALTMA VE SİMGELER

5-HT: Serotonin

5-HTP: 5-hidroksitriptofan

BDNF: Beyin Türevi Nörotrofik Faktör

BNSTpm: Stria terminalis Posteromedial Bed Nukleusu

DGC: Gri Komissur

DH: Dorsal Boynuz

DL: Dorsolateral Nükleus

DM: Dorsomedial Nükleus

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ED: Erektıl Disfonksiyon

IELT: İntravajinal Ejakülasyon Gecikme Süresi

IIEF: Uluslararası Erektıl Fonksiyon Değerlendirme Anketi

IML: İntermediolateral Kolumna

ISSM: Uluslararası Cinsel Tıp Derneği

LSt: Lumbar Spinotalamik Hücreler

MEApd: Posterodorsal Medial Amigdaloid Nükleus

MPOA: Medial Preoptik Alan

MRN: Median Rafe Nükleus

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

NPGD: Nükleus Paragigantoseelularis

NT-3: Nörotrofin-3

NT-4/5: Nörotrofin-4/5

PE: Prematür Ejakülasyon

PEDT: Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi

SEG: Spinal Ejakülasyon Jeneratörü

SPFps: Supparafasiküler Talamusun Parvisellüler Bölümü

SPN: Spinal Parasempatik Nükleus

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

Trk: Tirozinkinaz



ŞEKİLLER

Şekil-1: Ejakülasyonun santral kontrolü

Şekil-2: Ejakülatuar refleks mekanizması

Şekil-3: Cinsel işlev döngüsü



TABLULAR

Tablo-1: Prematür ejakülasyon tanımlamaları

Tablo-2: Prematür ejakülasyonun alt tipleri

Tablo-3: Normal antegrad ejakülasyonun safhaları

Tablo-4: Prematür ejakülasyon etiyolojisinde rolü olduğu düşünölen faktörler

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubu demografik verileri

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubunda IIEF sorgulaması alt başlık skorları karşılaştırması

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubunda BDNF düzeyleri arasındaki ilişki

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erkeğin cinsel uyarılma ile birlikte arzu ettiği süreden daha önce boşalması ile meydana gelen prematür ejakülasyon (PE) özellikle genç popülasyonda en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluklarından biridir. PE ile ilgili ilk veriler 100 yıl öncesine dayanmasına rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Son dönemde ağırlıklı olarak PE'nin patofizyolojisi ve tanımı üzerinde durulmaktadır. PE için çeşitli meslek kuruluşları ve otörler tarafından hazırlanmış olan birçok tanımlama mevcuttur (Tablo-1) (Althof et al. 2014). Kanıta dayalı olmamaları, spesifik işlevsel ölçütlerin eksikliği, aşırı belirsizlik ve tanı koyan kişinin öznel yargısına dayalı olmaları nedeniyle geçmiş tanımlar büyük eleştiri almıştır ve bunların yetersizliği nedeniyle Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) 2014 yılında yaşam boyu ve edinsel PE için ortak bir tanım yayınlamıştır. Bu tanıma göre PE;

1. İlk cinsel ilişkiden itibaren her zaman veya hemen her zaman vajinal penetrasyondan önce veya penetrasyon sonrası yaklaşık 1 dakika içinde ejakülasyonun olması (yaşam boyu PE); veya intravajinal ejakülasyon gecikme süresi (IELT)'nin çoğunlukla 3 dakika ve altına inmesi ve klinik olarak kişiyi rahatsız etmesi (edinsel PE),
2. Vajinal penetrasyonların tamamı veya tama yakınında ejakülasyonu geciktirmede yetersizlik olması,
3. Sıkıntı, stres, kısıtlanma ve/veya cinsel yakınlaşmadan kaçınma gibi negatif kişisel sonuçlar doğurmasıdır (Althof et al. 2014).

Tablo-1: Prematür ejakülasyon tanımlamaları

Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflaması 10. Baskı- WHO; 1994	Ejakülasyonu geciktirme yetersizliği ile karakterize olan, cinsel ilişkinin başlangıcından önce veya hemen sonra (eğer süre gerekirse, 15 saniye önce veya sonra) veya ilişkinin başlaması için yeterli ereksiyon gelişmeden oluşan ejakülasyon
Avrupa Üroloji Derneği Klavuzu; 2001	Vajinal penetrasyon öncesi ejakülasyonu yeterince uzun süre kontrol edilememesi.
Amerikan Üroloji Derneği Klavuzu; 2004	Ejakülasyonun arzulandan daha önce olması, ya da penetrasyondan önce veya hemen sonra olması, partnerlerin teki ya da her ikisi için de strese yol açması
Amerikan Psikiyatri Derneği-DSM-IV-TR 2000	Penetrasyondan önce, esnasında veya hemen sonra minimal cinsel uyarı ile ve kişi istemeden önce, sürekli veya tekrarlayan şekilde meydana gelen, belirgin rahatsızlık veya kişiler arası ilişki zorluğuna neden olan durum
Amerikan Psikiyatri Derneği-DSM-V; 2013	A- Vajinal penetrasyon sonrası yaklaşık ilk 1 dakika içerisinde veya kişinin kendisi istemeden olan, sürekli veya tekrarlayıcı ejakülasyon B- Bu durumun en az 6 aydır mevcut olması ve tüm cinsel aktivitelerin neredeyse tamamında olması (yaklaşık %75- %100) C- Bu durumun bireyde belirgin stres oluşturması D- Bu durumun non-seksüel mental bozukluklarla, herhangi bir madde/medikal uygulamasıyla veya diğer medikal bozukluklarla ilişkili olmaması
Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM); 2013	Ejakülasyonun her zaman veya hemen her zaman vajinal penetrasyondan hemen önce veya vajinal penetrasyondan sonraki 1 dk içerisinde olması, hemen her vajinal penetrasyonda ejakülasyonun geciktirilememesi ve bu durumun üzüntü, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden uzaklaşma gibi olumsuz kişisel sonuçlara yol açması

(Althof et al. 2014)

PE' nin herhangi bir zamanda erkek popülasyondaki prevalansı %20-30'dur (Althof 2006). Porst ve ark. nın (2007) yapmış oldukları çalışmada PE prevalansı Amerika'da %24, İtalya'da %20 ve Almanya'da %20,4 bulunmuştur. Yine Gao ve ark. Çinli erkeklerde yaptıkları PE prevalans çalışması sonucu bu oran %25,8 olarak bildirilmiştir (Gao et al. 2013). Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada ise PE prevalansı %36,5 ve %25,7 olarak bildirilmiştir (Tekdoğan ve ark. 2003, Balcı ve ark. 2012). Asya ülkeleri ile Avrupa ülkeleri arasındaki prevalans farkının inanç ve kültür farklarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

1993 yılında Schapiro PE'yi primer (yaşamboyu) ve sekonder (edinsel) olarak sınıflamıştır (McMahon 2008). Fakat çalışmalar şunu göstermiştir ki genel toplumda

IELT'si 1 dakikadan daha az olan erkeklerin sayısı %2,5'in altında iken; normal IELT'si olan erkeklerin büyük çoğunluğu PE'den şikayet etmektedir (McMahon 2016). Bu farklılık; PE'nin yeni bir sınıflandırması ile açıklanmış olup; Waldinger (2007a) bu sınıflamayı genişleterek IELT süresi, şikayet sıklığı ve yaşam seyrine göre dört ayrı PE alt türü tanımlamıştır. Bu sınıflandırma; yaşam boyu ve edinsel PE'ye ek olarak; doğal (değişken) PE ve prematür-benzeri ejakülatuar disfonksiyon (subjektif PE) alt tiplerini içermektedir (Tablo-2) (Waldinger and Schweitzer 2006, 2008, Waldinger 2007b). Bu dört PE alt tipinin etiyolojisi ve patogenezi farklıdır. Yaşam boyu PE'si olan erkekler, ilk cinsel ilişki deneyiminden itibaren, sürekli olarak 1 dakikadan az süren IELT'den şikayetçidirler (Waldinger 2016). Buna karşın, edinilmiş PE'li hastalarda sebepler arasında erektil disfonksiyon, tiroid bozuklukları, prostatit veya psikolojik problemler sayılabilir (Althof et al. 2014, Carani et al. 2005, Screponi et al. 2001). Değişken PE'de yalnızca IELT bazen çok kısadır, ancak subjektif PE olan erkeklerde normal veya hatta uzun bir IELT süresi vardır, ancak yine de kendilerini PE'ye sahip oldukları şeklinde algırlar. Waldinger'e (2007b) göre, değişken PE'ye sahip erkeklerde IELT'nin doğal bir varyasyonu vardır ve bu nedenle bu PE alt tipi (psiko)patolojiye bağlı değildir; ancak subjektif PE esas olarak psikolojik ve kültürel faktörlerle ilgilidir (Waldinger and Schweitzer 2008).

Tablo-2: PE alt tipleri

PE alt tipi	Süre/IELT	Etiyoloji	Tedavi	Prevelans
Yaşam boyu PE	Çok kısa	Nörobiyolojik, genetik	Medikal	Düşük
Edinsel PE	Kısa	Medikal, psikolojik	Medikal	Düşük
Doğal değişken PE	Normal	Normal varyasyonu	Güven verme	Yüksek
Subjektif PE	Normal/uzun	Psikolojik	Psikoterapi	Yüksek

(Waldinger 2007b)

Şerefoglu ve ark. (2011) ülkemizdeki erkek popülasyonunda bu dört PE alt tipini araştırdıkları çalışmalarında Türk erkek nüfusunun yaklaşık %20'sinde ejakülasyonun erken gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Aynı PE alt tiplerinin prevalansına bakıldığında ise Türkiye'de yaşam boyu PE'nin %2,3 oranında görüldüğünü, edinilmiş, değişken ve subjektif PE'nin prevalanslarının sırasıyla %3,9, %8,5 ve %5,1 olduğunu bildirmişlerdir.

Geçmişte PE'nin etiolojisinde öncelikli olarak psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülürken (Waldinger 2004, Althof 2006), son dönemde nörobiyolojik ve genetik faktörlerle olan ilişkisi ile ilgili yayınların sayısında belirgin bir artış olduğu gözlenmektedir (Waldinger 2016). Nörobiyolojik faktörlerden özellikle ejakülasyon mekanizması üzerine olan etkileri birçok çalışmada gösterilmiş olan serotoninin (5-HT, 5-Hidroksitriptamin) (Giuliano and Clément 2005a) beyin türevi nörotrifik faktör (BDNF) ile yakın ilişkisinin olması ve bu mediyatörlerin nörogenez mekanizmaları ve nöroplastisitenin temel elemanları olarak görev almaları (Homberg et al. 2014) PE patofizyolojisinde BDNF'nin de rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında daha önce PE ve BDNF ilişkisini gösteren bir çalışmanın olmadığı görülmüştür. Biz de bu çalışmada yaşamboyu PE ile serum BDNF düzeyi arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EJAKÜLASYON İLE İLİŞKİLİ GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

Boşalma ile ilgili anatomik yapılar; sürece katılma safhalarına göre, emisyon organları ve ekspulsiyon organları olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Emisyon fazında yer alan organlar epididim, vaz deferens, seminal veziküller, prostat bezi, prostatik üretra ve mesane boynunu kapsar. Ekspulsiyon evresine katılan organlar ise yine mesane boynu ve üretradır, ayrıca pelvik çizgili kasları içermektedir (Giuliano and Clément 2005a).

2.1.1 Emisyon Organları

Epididimis: Spermatozoa'nın ejakülasyondan önce nihai olgunlaşma ve saklanma işlemine tabi tutulduğu organdır, üst ve alt spermatik pleksustan gelen lifleri alır (Billups et al. 1990).

Vaz Deferens: Epididimin kuyruğundan köken alır ve yaklaşık 2-3 cm kadar tortiyöz özelliktedir. İnguinal kanalın içine doğru uzanır ve inferior epigastrik damarların lateralinde pelvise çıkar. Veziküla seminalis kanalı ile birleşerek, ejakülatuar kanalı oluşturur ve prostatik üretraya açılır. Terminal vaz, dilate ve tortiyöz olup spermatozoa depolayabilmektedir. Vazın dışı longitudinal, içi sirküler düz kastan oluşur. İmmotil steriosilya ile birlikte çok katlı yalancı kolumnar epitel ile döşelidir (Waterhouse 1973, Junqueira and Carneiro 2003).

Seminal Vezikül: Vazın lateralinde bulunmaktadır, 5 cm uzunluğunda, 3-4 ml kapasitesi olan bir kesedir. Ejekülata en fazla sıvı katkısı olan organdır. Seminal vezikül, Goblet hücreleri ile birlikte kolumnar epitel ile döşeli birkaç keseden oluşan tek halkalı bir tüpten meydana gelmektedir. Tüp ince bir düz kas tabakasıyla kaplıdır ve gevşek bir adventisyaya sahiptir. Stroması düz kas tabakalarından oluşmaktadır ve ejakülatuar hacmin %50-80'inin salgılanmasından sorumludur. Seminal vezikül ve vazın beslenmesi superior vezikal arterin bir dalı olan vezikülodeferensiyal arterden sağlanır. Lenfatik drenajları eksternal ve internal iliak lenf nodlarıdır. İnnervasyon hipogastrik sinirlerin katkısı ile pelvik pleksustan sağlanmaktadır (Waterhouse 1973, Williams et al. 1989).

Prostat: Prostat bezi 20 gr ağırlığında bir dış salgı bezidir, içerisinde prostatik üretra geçer. Kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşan kapsül ile çevrilidir. Prostat %70 glandüler elemanlardan, %30 fibromusküler stromadan oluşmaktadır. Stroma prostatik bezleri içerir ve ejakülasyon sırasında prostat salgısını üretraya atmak için kasılır. Prostat salgısı alkali özellikte, sitrik asit ve asit fosfatazdan zengin bir salgıdır. Bu özellikleri ile sperm hareketlerini artırdığı gibi, semenin likefaksiyonu ve alkalinizasyonunda, ayrıca vajinanın asit pH'sının nötralize edilmesinde etkilidir. Genel olarak prostatın arteryal dolaşımı inferior vezikal arterden köken alır. Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlara olmaktadır. İnnervasyonu ise pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik innervasyon prostata kavernoöz sinirler aracılığı ile ulaşmaktadır (Walsh et al. 1983, Aytekin ve ark. 2004).

2.1.2 Ekspulsiyon Organları

Mesane boynu ve üretra ekspulsiyon organları olarak tanımlanmaktadır. Prostatik üretra yaklaşık 3 cm uzunluğunda olup üretranın en geniş bölümüdür. Prostat bezi kanalları verumontanumun her iki yanında bulunan sinüs prostatikus denilen çukurcuklara açılır. Verumontanum ortasında müller kanalının embriyolojik bir artığı

olan kör bir kese şeklindeki utrikulus prostatikus bulunur. Bunun hemen yanında ejakülatuar kanalların açıldığı orifisler yer alır (Vale 1999).

Mesane boynunda, detrüsör kas lifleri bu bölgede daha belirgin olarak üç tabakalı bir diziliş gösterirler. İçteki longitudinal tabaka radyel bir dağılım göstererek üretranın iç longitudinal kas tabakası ile devam eder. Mesane boynunda preprostatik sfinkteri (internal sfinkter) ortadaki sirküler tabaka oluşturur. Dıştaki longitudinal lifler ise arka tarafta daha kalındır. Ön tarafta ise daha zayıf bir yapı gösterir ve puboprostatik ligaman ile birleşirler. Mesane boynunu oluşturan kas lifleri, ayrıca detrüsörün tersine sempatik innervasyonludurlar. Adrenerjik fibrillerden zengin olan mesane boynu uyarıldığında kapanarak geriye bosalmayı engellemektedir (Benson 1997, Vale 1999).

Perineal çizgili kaslar; pelvik taban çizgili kasları olan iskiokavernöz, bulbospongiöz ve levator ani kasları semenin üretradan atılımında baskın rol oynamaktadırlar. Pudental sinirin motor dalı ile innerve olmaktadır (Giuliano and Clément 2005b).

2.2.EJEKÜLASYONUN NÖROANATOMİSİ ve NÖROFİZYOLOJİSİ

Normal antegrad ejakülasyon emisyon, ekspulsiyon ve orgazm olmak üzere üç safhadan oluşmaktadır (Tablo-3) (Althof 2006).

2.2.1. Ejakülasyon Safhaları

2.2.1.1. Emisyon

Emisyon, aksesuar seksüel bezlerin salgılarıyla karışmış spermatozoanın posterior üretra içine atılmasıdır ve önemli ölçüde serebral kontrol altındaki görsel ve fiziksel erotik uyarıları takiben ortaya çıkabilmektedir (Giuliano and Clément 2005a). Emisyon fazı boyunca epitelial sekresyon ve düz kas hücrelerinin kontraksiyonu seminal sistem boyunca sıralı bir şekilde gerçekleşmektedir (Giuliano and Clément 2005a). Emisyon fazına katılan tüm organlar, esas olarak pelvik pleksustan gelen

sempatik ve parasempatik aksonlardan (insanlarda bazen inferior hipogastrik pleksus olarak adlandırılır) oluşan yoğun bir otonomik innervasyon alırlar. İnsanlarda pelvik pleksus, retroperitoneal olarak rektumun her iki tarafındaki sagittal düzlemde bulunur ve seminal veziküllerin lateral ve posteriorunda uzanmaktadır (Schlegel and Walsh 1987). Hem pelvik hem de hipogastrik sinirler tarafından ve kaudal paravertebral sempatik zincirden iletilen sinir liflerini içermektedir (Keast 1995).

Emisyon emrinde baskın rol oynayan mekanizma; seksüel glandlardaki önemli mediatörler olan ATP, nöropeptid Y, vazoaaktif intestinal peptid, nitrik oksit, asetilkolin ve oksitosin gibi faktörlere rağmen emisyonunda sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin temel rolü oynamaktadır (Grundemar and Hakanson 1990, Andersson and Wagner 1995).

Hipogastrik sinirlerin emisyonun kontrolündeki önemli rolü testiküler kanser tedavisinde uygulanan paraaortik lenf nodu diseksiyonu sırasında oluşan hipogastrik sinir hasarı sonucunda seminal emisyonun gerçekleşmemesi ile gösterilmiştir. Buna ek olarak, paraplejik erkeklerde alt abdominal aortanın önünde seyreden sinir demetlerinin ağına karşılık gelen üst hipogastrik pleksusun elektriksel uyarımının seminal emisyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Brindley et al. 1989).

2.2.1.2. Ekspulsiyon

Ekspulsiyon; semenin glans meatusta üretradan atılması anlamına gelmektedir. Genel kabul gören bir görüşe göre ekspulsiyon; boşalma işleminin geri dönüşü olmayan noktasına ulaştığında gerçekleşen omurilik refleksidir. Bu evrede mesane boynundaki düz kas lifleri semenin mesaneye geriye dönmesini önlemek için kasılırlar. Bu sırada bulber ve penil üretranın semenin distale ilerletilmesinde birincil rol oynayan pelvik taban kasları bulbospongios ve iskiokavernoz kaslar stereotipik ritmik kontraksiyonlar gösterirler (Gerstenberg 1990).

Normal antegrad ejakülasyon ayrıca dış üriner sfinkterin relaksasyonunu gerektirmektedir. Yoğun düz kas lifleri içeren mesane boynu ve üretranın proksimal kısmı hem sempatik hem de parasempatik innervasyon almaktadır. Kolinerjik ve

noradrenerjik komponentlere ek olarak, nöropeptid Y, vazointestinal peptid ve nitrik oksit sentaz içeren sinir terminallerinin varlığı, kemirgenler ve insanlardaki bu anatomik yapılarda da kanıtlanmıştır (Alm et al. 1980, Crowe et al. 1987, Milner et al. 1987, Grozdanovic et al. 1992).

Dış üretral sfinkter ve pelvik taban çizgili kasları sadece somatik sinir sistemi tarafından innerve edilmektedir. Bununla birlikte, insanlarda ekspulsiyon sürecinin istemli kontrolü için yeterli veri bulunmamaktadır. Pelvik çizgili kasların ritmik kasılmalarının tetiklenmesi spermin atılmasından sorumludur ve hala net olarak aydınlatılamamıştır. Ejakülasyonun ekspulsiyon fazının semenin bulböz üretrada olmasına karşı verilen bir refleks cevap olduğu öne sürülmüştür (McKenna et al. 1991). Bununla birlikte birkaç deneysel ve klinik kanıt, ejakülataın oluşturduğu üretra uyarımının, boşalmanın çizgili kas komponentlerinin düzenlemesine katkıda bulunmadığını gösterdiği için bu görüşü desteklememektedir (Bergman et al. 1979, Holmes and Sachs 1991).

2.2.1.3. Orgazm

Arzu, uyarılma, orgazm ve rezolüsyon evrelerinden oluşan cinsel işlev döngüsünde orgazm evresi en kısa fakat en yoğun fazdır (Althof 2006). Orgazm kuşkusuz insanlığın bildiği en zevkli hislerden birisidir ve orgazmik cevapları kontrol eden altta yatan fizyolojik mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmesine rağmen sıçanlarda ödül ile ilişkilendirilmiştir. Orgazm genellikle bir dizi periferik fiziksel olayı takip eden serebral bir süreçtir (Pfaus et al. 2001).

Orgazmın radikal prostatektomiden sonra hastalar tarafından bildirilmesi dikkat çekicidir ve seminal emisyonunda başarısızlığa neden olan hipogastrik pleksusun hasarlanmasından sonra da orgazm görülebilmektedir (Koeman et al. 1996, Barnas et al. 2004). Ayrıca orgazmik hisler genital uyarı olmadığı durumlarda ve ejakülasyonun olmadığı durumlarda da uzun süre serebellar olarak kontrol edilmektedir. Bu veriler göstermiştir ki spermin emisyonu ve üretra boyunca ilerletilmesi orgazm oluşumu için olmazsa olmaz değildir (Newman et al. 1982, Brindley et al. 1989).

Tablo-3: Normal antegrad ejakülasyonun safhaları

Emisyon	<ul style="list-style-type: none">• Sempatik spinal kord refleksi(T10-L2)• Genital ve/veya serebral uyarın, istemli kontrol• Epididimis ve vas deferensin peristaltik kontraksiyonu• Seminal veziküllerin ve prostatın kontraksiyonu• Spermatozoa/seminal/prostatik sıvının posterior üretraya atılması• Posterior üretranın distansiyonu ile ejakülasyonun kaçınılmaz hissi
Ekspulsiyon	<ul style="list-style-type: none">• Parasempatik spinal kord refleksi(S2-S4)• Sınırlı istemli kontrol• Bulbokavernöz/pelvik taban kaslarının ritmik kasılması• Mesane boynunun kapanması• Eksternal üriner sfinkterin gevşemesi
Orgazm	<ul style="list-style-type: none">• Posterior üretrada basınç değişimi• Aksesuar cinsel organ düz kaslarının kontraksiyonu• Pudental sinir duyu uyarılarının serebral değerlendirilmesine bağlı his

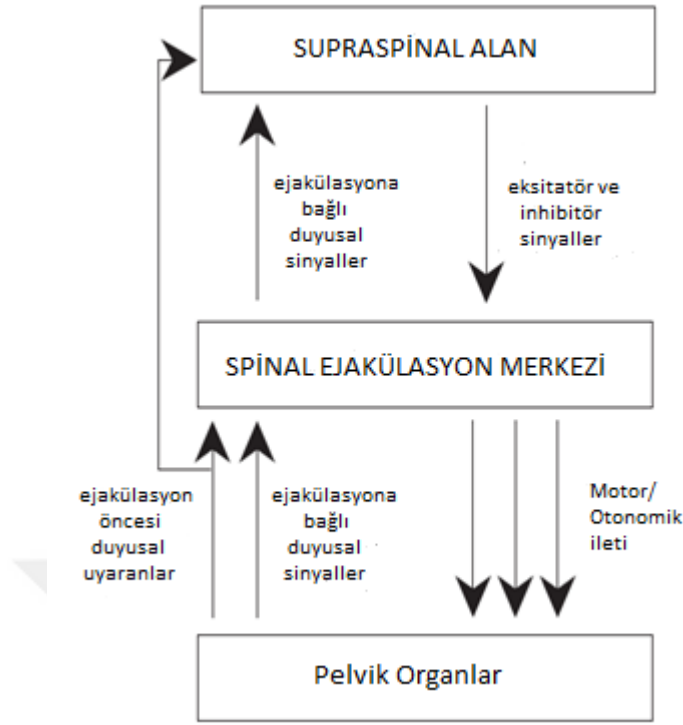
(Althof 2006)

2.2.2. Ejakülasyonun Santral Kontrolü

2.2.2.1. Spinal merkezler

Ejakülasyonun anatomik ayrıntılarının ötesinde, sağlam bir omurilik ve periferik sinir sistemi, ejakülasyon refleksindeki birçok basamağı koordine etmek için gereklidir. Ejakülasyon; spinal kontrol merkezi, spinal ejakülasyon jeneratörü, spinal bağlantı jeneratörü, spinal pacemaker veya merkezi bağlantı jeneratörü olarak adlandırılan spinal merkez tarafından düzenlenmektedir (McKenna et al. 1991, Carro-Juarez et al. 2003).

Beyin sapı, hipotalamus ve preoptik bölgedeki supraspinal alanların etkisi altında olan spinal ejakülasyon jeneratörü (SEG); sempatik, parasempatik ve motor innervasyon koordinasyonu ile ejakülasyonun safhaları olan emisyon ve ekspulsiyonu uyarmaktadır (Şekil-1) (Coolen et al. 2004). Ek olarak SEG ejakülasyon öncesi oluşan seksüel aktiviteye bağlı inputları innervasyon outputları ile entegre ederek ejakülasyonu tetiklemektedir.



Şekil-1: Ejakülasyonun santral kontrolü

(Coolen et al. 2004)

Medulla spinalis fonksiyonel olarak ereksiyon ve ejakülasyon için torakolumbar sempatik, sakral parasempatik ve somatik olmak üzere üç dizi nöron içermektedir. Sempatik preganglionik nöronlar intermediolateral kolumna (IML) ve dorsal gri komissur (DGC) lokalizasyonundadır. Somatik motor nöronlar sakral segmentin ventral boynuzunda Onuf çekirdeklerindedir (Giuliano and Clément 2005a). Parasempatik preganglionik nöronlar sakral segmentteki IML'de sakral parasempatik çekirdekte bulunurlar (Nadelhaft et al. 1980). Genellikle sempatik sinir sistemi emisyonu regüle ederken, somatik sinir sistemi ekpulsiyonu düzenlemektedir. Parasempatik sistemin ejakülasyondaki yeri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Cinsel uyarılma sırasında epitel hücrelerinden ve aksesuar cinsel bezlerden seminal sıvıların salgılanmasında rol aldığı düşünülmektedir (Sheu et al. 2014).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda lumbar spinotalamik hücreler (LSt) olarak bilinen spinal nöron grupları ejakülasyonun tamamlayıcı parçasıdır. Anatomik olarak bu internöronlar lumbar spinal kordda (L3-4) yer almakta ve spinal kordun santral

kanalı yanında lamina 10 ve 7'de kümelenerek talamus ile etkileşim içindedirler. Fonksiyonel olarak, LSt hücrelerinin supraspinal bölgeler tarafından hem inhibitör hem de eksitator kontrol altında olduğu bilinmektedir (Coolen et al. 1996).

2.2.2.2. Beyin

Beyinden desendan olarak spinal ereksiyon ve ejakulasyon merkezlerine birçok yol vardır ve beyin negatif veya pozitif olarak spinal mekanizmalara etki etmektedir (Holstege 2005). Hipotalamustaki medial preoptik alan (MPOA) cinsel uyarıları toplayan ve uygun cinsel yanıtların çıktığı önemli bir bölgedir (Coolen et al. 1998, Heeb and Yahr 2001). Hayvan çalışmalarında MPOA'nın hipotalamik (paraventriküler nükleus), orta beyin (ventral tegmental bölge) ve beyin sapı çekirdeklerine (rafe ve gigantoselüler) etki ettiği, ayrıca otonomik ve somatik spinal merkezlere uyarı göndererek periferal olayların düzenlenmesinde rol aldığı, ereksiyon ve ejakulasyona etki ettiği gösterilmiştir (Rizvi et al. 1992). Beyinden gelen desendan yollar eksitator veya inhibitör olabilmektedir. Cinsel uyarılar (periferal veya santral) yeterli seviyeye ulaşırsa, ereksiyon ve ejakulasyon için artan düzeyde eksitasyon olur ve inhibitör uyarılar azalır, spinal merkezler aktive edilerek periferdeki olaylar gerçekleşir (Giuliano and Clément 2005a). Nükleus paragigantoselüleristen (NPGI) medulla spinalise uzanan nöronların çoğu serotonerjiktir. Bu bölgenin uyarımı ereksiyon, ejakulasyon ve perineal çizgili kasların ritmik kontraksiyonlarını inhibe etmektedir.

2.2.3. Ejakulasyonun Periferik Kontrolü

Mesane boynu ve uretranın proksimal kısmı hem sempatik hem de parasempatik innervasyonlu düz kas liflerinden zengin iken, dış uretral sfinkter ve pelvik taban çizgili kasları sadece somatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Somatik sinir sistemi genel anlamda istemli kontrol altında olmasına rağmen ejakulasyonun ekspulsiyon fazının istemli olarak kontrol edilip edilemeyeceği netlik kazanmamıştır. Ayrıca ekspulsiyonu kontrol eden spinal refleksin oluşması için aferent sinyallerin varlığının gerekliliği noktasında veriler yetersizdir. Bazı veriler ekspulsiyon için gerekli olan pelvik taban kaslarının ritmik kontraksiyonunu semenin bulböz uretradaki birikiminin tetikleyebileceğini savunurken (McKenna et al. 1991), diğer

sonuçlar ise prostatektomi, vezikulektomi veya retrektomi olan hastalarda ritmik pelvik taban kas kontraksiyonu ile birlikte kuru ejakülasyon olmasının emisyon için duyuşal stimulusa ihtiyaç olmadığını gösterdiğini savunmaktadır (Vaucher et al. 2009).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda penil dorsal sinirin elektriksel uyarımı, bulbar üretranın mekanik distansiyonu ve sakral kökün manyetik uyarılmasına cevap olarak bulbospongioz kas kontraksiyonunun olduğu gösterilmiştir (Sheu et al. 2014). Taktil penil stimlasyon ile oluşan somatosensryal inputların rln değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Penis yüksek yoğunluklu duyuşal sinir lifleri içeriyor olsa da, diğer vücut bölgelerinin derisine göre daha düşük bir dokunsal duyarlılığa sahiptir. Ancak bu duyarlılık ereksiyon sırasında büyük oranda artmaktadır (Johnson 1988). Bu plastisite glans penise özgü olan lamellar korpuskl olarak adlandırılan enkapsüle sinir uçlarının varlığı ile açıklanmaktadır (Johnson and Halata 1991). zelleşmiş olan bu sinir uçları normal serbest sinir liflerine göre basınç ve titreşime karşı 10 kat daha hassastırlar. Özellikle el ve ayak ayasında bulunan, nadiren de glansta bulunan Meissner ve Merkel hücre cisimcikleri (mekanoreseptörler) için durum tam tersidir. Bunlar direk taktil uyarıya karşı hassastırlar (Sheu et al. 2014). Bu sinir reseptörlerinin varlığı aydınlatılmış olmasına karşın, boşalmayı başlatan duyuşal mekanizmaların işleyişindeki spesifik rolleri belirsizliğini korumaktadır.

spontan nokturnal ereksiyon gözlenmektedir. Söz konusu dopamin reseptörünün spesifitesi, boşalmayı stimule ettiği bilinen 5-HT1A agonisti kullanılarak yapılan deneylerle ve D2 reseptör antagonist uygulaması ile belirlenmiştir (Matuszewich et al. 1999, Clement et al. 2006).

5 tip dopaminerjik reseptör tanımlanmıştır. Bu reseptörler farmakolojik olarak iki gruba ayrılmıştır; D1 ve D2 ailesi. D2 ailesi cinsel işlevde daha etkin rol almaktadır ve D1 ailesi, D2 reseptörleri üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Dopaminin cinsel işlev düzenlenmesinde muhtemel rolü olduğu, çiftleşmeye hazır dişi varlığında erkek ratlarda MPOA da dopamin artışının gözlenmesi ve çiftleşme sırasında giderek artarak en sonunda ejakülasyonu tetiklemesinin gözlenmesinin ardından ileri sürülmüştür (Hull et al. 1995). Bu biyokimyasal bulgular şizofreni veya anksiyete nedeniyle dopaminerjik antagonistlerle tedavi edilen hastalarda ejakülasyonun gecikmesinin gözlenmesi ile desteklenmiştir (Compton and Miller 2001, Peeters and Giuliano 2008).

Dopamin antagonisti olan haloperidol, tioridazin ve sulpiridin ejakülasyonu geciktirdiği gösterilmiştir. Erken boşalması olan hastalarla yapılan çift kör çapraz karşılaştırmalı çalışmada, dopamin antagonistleri olan metoklopramid hidroklorür veya sülpirid uygulanmasından sonra ejakülasyon süresinde belirgin iyileşme olduğu bulunmuştur. Yine benzer sonuçlar doz bağımlı olarak dopamin ve serotonin reseptör antagonisti olan risperidon ve levosulpirid ile de bulunmuştur (Sato et al. 1998).

2.2.4.2. Serotonin

Güçlü bir vazokonstriktör olan serotonin, ilk defa 100 yıl önce kanda tanımlanmıştır. Endojen bir faktör olan enteramin ise, 1940'da Erspamer tarafından bağırsak enterokromaffin hücrelerinde bulunmuştur. Daha sonra bu faktörün, serotonin olarak adlandırılan serum vazokonstriktörü ile yapısal olarak özdeş olduğu belirlenmiş ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak adlandırılmıştır (McMahon et al. 2004).

Periferik 5-HT trombositlerden salındığında vazokonstriktör ve trombosit agregatörü, bağırsak enterik pleksuslarında nörotransmitter ve enterokromaffin hücreleri

tarafından gastrointestinal sistem, pankreas ve diğer yerlerde salındığında otokrin hormon görevi görmektedir (Graham-Smith DG 1988).

Heterojenite nedeniyle 5-HT reseptörleri fonksiyon ve lokasyona dayalı olarak 7 ana aile (5-HT1-7) şeklinde gruplandırılmıştır. 5-HT3 reseptörü haricinde diğer reseptörlerin tamamı G proteinine bağlı reseptörlerdir. Benzer şekilde, tüm reseptörler postsinaptik olarak konumlandırılmıştır, fakat farklı olarak 5-HT1A, 5-HT1B ve 5-HT1D reseptörleri presinaptik yerleşimlidirler ve negatif geri bildirimde rol almaktadırlar (Sheu et al. 2014). Sinaptik aralıkta 5-HT ve 5-HT nörotransmisyonu; somatodendritik 5-HT1A otoreseptörleri, presinaptik 5-HT1B/1D otoreseptörleri ve 5-HT taşıyıcıları reuptake sistemiyle düzenlenmektedir (Althof 2006).

5-HT ejakülasyonun nöromodülasyonunda genellikle inhibitör etki göstermektedir ancak bu, reseptör alt türüne bağlı olarak değişmektedir. 5-HT reseptörlerinden 5-HT1A, 5-HT1B ve 5-HT2C'nin ejakülasyonun düzenlenmesinde aktif rol oynadıkları gösterilmiştir (Azmitia and Gannon 1983, Gokce and Halis 2013).

Selektif 5-HT1A reseptör agonisti olan 8-OH-DPAT'nin sıçanlara verilmesi, merkezi 5-HT düzeylerini düşürmekte ve birinci veya ikinci içeri girişten sonra, erkek sıçanların boşalmasına neden olmaktadır. 5-HT1A reseptörlerinin aktivasyonu 5-HT2C reseptörlerinin aktivasyonu ile azaltılmakta veya engellenmektedir. 5-HT presinaptik aksonal veziküllerden sinaptik aralığa doğru salındığı için 5-HT taşıyıcıları sinaptik aralıktan 5-HT'yi tekrar alır ve postsinaptik reseptörlerin aşırı uyarılmasını engeller. 5-HT taşıyıcılarının selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile bloke edilmesinden sonra sinaptik aralıkta 5-HT artar ancak 5-HT1A otoreseptörlerinin aktivasyonu ile 5-HT salınımı inhibe olmaktadır (Althof 2006).

SSRI ilacın lateral hipotalamik alana mikroenjeksiyonu hem çiftleşmenin başlangıcını ve hem de çiftleşmenin başlamasından sonra boşalmayı ertelemiştir (Lorrain et al. 1997). Bu, SSRI sınıfı antidepresan ilaçların bildirilen yan etkilerine paralellik gösterir. Bu yan etkiler antidepresan ilaçlara bağlı azalmış libido ve

gecikmiş boşalma/orgazmı içerir. Kondo (1997) bu inhibitör etkinin medyan raphe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlarda lokalize olduğunu bildirmişlerdir.

İmmunositokimyasal çalışmalar beyin sapı, hipotalamus (MPOA) ve omuriliğin dorsal boynuzlarına ve hatta boşalmada rol oynayan yapılara (örneğin seminal vezikül, vas deferens, üretra ve prostat) ait merkezi ve periferik sinir sistemi boyunca bu 5-HT reseptörlerinin varlığını göstermiştir (Kim and Paick 2004). Somatodendritik 5-HT1A reseptör aktivasyonu ejakülasyon gecikme sürelerini kısaltmakta; presinaptik 5-HT1B ve postsinaptik 5-HT2C uyarımı ise ejakülasyon gecikme sürelerini artırmaktadırlar (Hillegaart and Ahlenius 1998, Rowland and Houtsmuller 1998).

5-HT'nin ejakülasyon üzerindeki inhibe edici etkisini göstermek için serebral etki bölgeleri, bir dizi davranışsal çalışmada kanıtlanmıştır (Verma et al. 1989). 5-HT'nin sıçan MPOA'sına ve ön beyindeki serotonerjik projeksiyon alanına mikroenjeksiyonu ejakülasyonun gecikmesine neden olmuştur (Hillegaart et al. 1991).

Yapılan çalışmalarda sıçanlarda 5-HT1B reseptör agonistlerinin (anpirtoline, TFMPP) subkütan uygulanmasının ejakülasyonu ertelediği gösterilmiştir (Hillegaart and Ahlenius 1998). Diğer araştırmalarda; 5-hidroksitriptofan (5-HTP) ile inhibe edilen erkek sıçan ejakülatör davranışının, 5-HT1B reseptör antagonisti olan izomoltan ile eş zamanlı olarak antagonize edilebildiği gösterilmiştir. Bu da gösteriyor ki 5-HT1B reseptörleri ejakülasyon üzerine inhibisyon etki göstermektedir (Ahlenius and Larsson 1998). Spinal düzeyde olduğu gibi 5-HT1B reseptörleri dorsolateral ve dorsomedial çekirdeklerde de motor nöronlarda postsinaptik olarak eksprese edilir, bu reseptörler boşalma üzerindeki 5-HT'nin önleyici etkisine aracılık etmektedirler.

Yapılan birçok çalışmada 5-HT'nin ejakülasyon sürecinin içinde olması için bir periferik etki bölgesi üzerinden etki göstermesi gerektiği öne sürülmüştür. İmmünohistokimyasal çalışmalarda çeşitli türlerde prostat, seminal vezikül, vaz deferens ve üretra gibi ejakülasyon sürecinde rol oynayan anatomik yapılarda 5-HT

sinir liflerinin varlığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların birinde 5-HT'nin sistemik verilmesinin sıçan seminal vezikülünün ve vas deferensinin kontraktıl cevaplarını inhibe ettiği gösterilmiştir (Kim and Paick 2004).

2.2.4.3. Noradrenerjik mediatörler

Adrenerjik reseptörler periferik ve merkezi sinir sistemi boyunca dağılmışlardır ve cinsel fonksiyon da dahil olmak üzere birçok farklı fizyolojik fonksiyonu kontrol eden mekanizmanın önemli bir parçasıdır. Bundan dolayı iyi bir cinsel fonksiyon için kolinerjik ve adrenerjik sistem arasındaki denge önemlidir. Noradrenalinin hem ereksiyonu hem de ejakülasyonu etkilediği bilinmektedir fakat bu etkinin merkezi mi yoksa periferik mi olduğu hala netlik kazanmamıştır. Spinal ejakülasyon jeneratörü noradrenerjik sistem tarafından ciddi bir şekilde etkilenmekte ve ejakülasyonun genital motor paterninin ekspresyonunda hızlandırıcı etki göstermektedir (Carro-Juárez and Rodríguez-Manzo 2008). Presinaptik alfa2-adrenoreseptör blokajı veya postsinaptik alfa1-adrenoreseptör stimülasyonu ejakülasyon jeneratörünün aktivasyonunu sağlamakta ve ejakülasyonu hızlandırmaktadır (Carro-Juárez and Rodríguez-Manzo 2006). Selektif alfa-1 reseptör antagonisti olan prazosinin ejakülasyon gecikme zamanı ve post-ejakülasyon intervali uzattığı hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (Rowland et al. 2010).

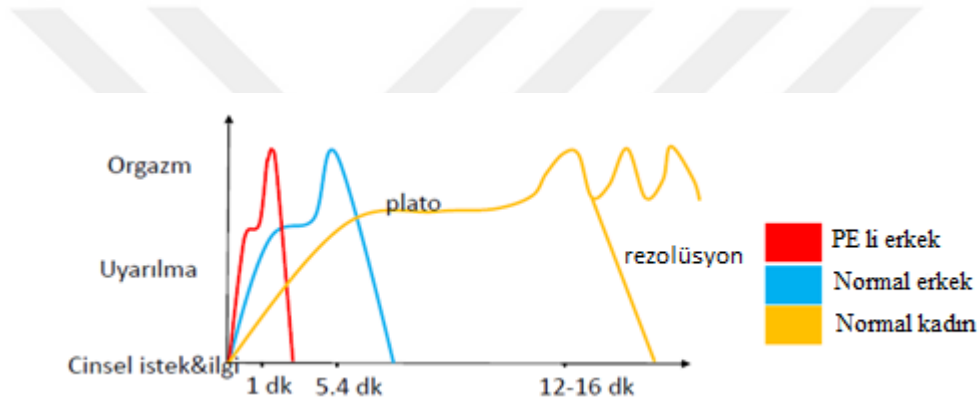
2.2.4.4. Oksitosin

Oksitosinin erkek sıçanlarda serebral ventriküle uygulandığında ejakülasyon gecikme zamanını ve ejakülasyon sonrası refrakter periyodu kısalttığı gözlenmiştir. Periferik uygulanmasında da aynı sonuçlar görülmüştür. Bu bulgular oksitosin antagonistlerinin PE tedavisinde kullanılabilirliğini akıllara getirmiş ve selektif oksitosin antagonistlerinin merkezi olarak uygulanmasının ejakülasyon da dahil olmak üzere cinsel davranışları inhibe ettiği gözlenmiştir. Son dönemde yapılan bir çalışmada oldukça seçici oksitosin antagonisti olan GSK557296'nın periferik ve merkezi olarak uygulanmasıyla ejakülasyonun inhibe edildiği gösterilmiştir. Diğer taraftan yine selektif oksitosin antagonisti olan epelsiban ile yapılan çift-kör plasebo

kontrollü başka bir çalışmada ise ejakülasyon gecikme zamanı üzerine aynı etki gösterilememiştir (Althof et al. 2014).

2.3. PREMATÜR EJAKÜLASYON PATOFİZYOLOJİSİ

PE'si olan bir erkekte ejakülatör siklusun tamamı sıkıştırılmış bir şekilde meydana gelmektedir. Kısa bir heyecanlanma fazı, kısalmış bir plato ve ardından hızlı ejakülasyon ile birlikte orgazm meydana gelmektedir (Şekil-3) (Waldinger et al. 2005a, Buvat 2011).



Şekil-3: Cinsel işlev döngüsü

(Waldinger et al. 2005a)

PE kompleks ve çok değişkenli olup yaşam boyu PE'nin belirleyicileri bilinmemekle birlikte, gelişiminde genetik ve epigenetik faktörler rol oynayabilmektedir (Tablo-4) (Waldinger et al. 1998a, Althof 2006).

Tablo-4: Prematür ejakülasyon etiolojisinde rolü olduğu düşünülen faktörler

Psikojenik faktörler

Anksiyete
Erken seksüel deneyim
Koitus sıklığı
Ejakulatuar kontrol teknikleri
Psikodinamik teoriler

Biyolojik faktörler

Penil hipersensitivite
Hızlı uyarılan ejakulatuar reflex
Uyarılrlık
Endokrinopatoloji
Genetik predispozisyon
5-HT reseptör disfonksiyonu

(Althof 2006)

PE'nin patofizyolojisine katkıda bulunan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Waldinger ve ark. (1998b) 5-HT_{2C}'nin hipo-duyarlılığının ve / veya nöronal merkezlerde bulunan 5-HT_{1A} reseptörlerinin aşırı duyarlılığının yaşam boyu PE için olası etiolojik faktörler olarak öne sürmüşlerdir. Düşük 5-HT nörotransmisyonu ile muhtemel 5-HT_{2C} reseptör duyarsızlığı ve / veya 5-HT_{1A} reseptörlerinin aşırı duyarlılığı olan erkeklerin ejakülasyon eşiğinin düşük olabileceği ve bu nedenle daha az uyarıyla daha çabuk boşalabilecekleri öne sürülmüştür (Saitz and Serefoglu 2015).

IELT genetik olarak belirlenmiş; toplumlar ve kültürler arasında farklılık gösterebilen, çok hızlıdan ortalama hatta yavaş ejakülasyona kadar değişebilen biyolojik bir değişkendir. Yapılan hayvan çalışmalarında persistan PE'si olan sıçan grubunda, yaşam boyu PE'nin ailesel olarak artmış bulunması altta yatan genetik faktörleri düşündürmektedir. Ayrıca Finlandiya ikiz çalışmasında da PE üzerinde ılımlı bir genetik etkinin olduğu gözlenmiştir (Pattij et al. 2005a, Jern et al. 2007).

5-HT taşıyıcı geninin genetik polimorfizminin IELT'nin düzenlenmesini belirlediği ve LL genotipli erkeklerin SS ve SL genotipleri olan erkeklerden istatistiksel olarak

daha kısa IELT'ye sahip oldukları bildirilmiştir (Janssen et al. 2009). Buna karşılık edinilmiş PE genellikle nörobiyojenik (endokrin, ürolojik, nörobiyolojik) veya psikojenik faktörlere veya bazı durumlarda her ikisine de bağlı olarak izlenebilmektedir (Donatucci 2006).

Hem hayvan modellerinde hem de insanlarda yapılan araştırmalar, ejakülasyon süresinin toplumlarda normal oranda dağıldığını ve bunun da bozukluğun genetik bir bileşenin olduğu fikrini desteklediğini öne sürmüşlerdir (Pattij et al. 2005b, Waldinger et al. 2005a). Yapılan çalışmalarda aile bireylerinde IELT'si <1 dk olan erkeklerin birinci derece erkek yakınlarının %88'inde yaşam boyu PE olduğu bildirilmiştir (Waldinger et al. 1998a).

2009'da Janssen ve ark. PE'nin ilk DNA tabanlı çalışmasını yayınlamışlardır. Bu çalışmada yazarlar yaşam boyu PE olan ve IELT'leri bir kronometre ile ölçülen 89 Hollandalı erkek grubu ile sağlıklı gönüllüleri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 5-HT taşıyıcı protein (5-HTTLPR) gen polimorfizmi de araştırılmıştır ve azalmış sinaptik 5-HT ile sonuçlanan allelin yaşam boyu PE'si olan erkeklerde kontrollere kıyasla daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar boşalma üzerinde 5-HT'nin etkileri konusundaki mevcut bilgilerle tutarlı görünmektedir (Janssen et al. 2009).

PE'nin patofizyolojisinde hormonların da rolü olduğu düşünülmektedir. Ereksiyon, ejakülasyon ve penil detümesansın artmış santral ve periferik oksitosin salınımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Waldinger 2014). Geniş bir seride (n=1,517) oksitosin reseptör geni tek nükleotid polimorfizmlerinin ejakülasyon fonksiyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, araştırmacılar oksitosin reseptör geninde (rs75775) tek nükleotid polimorfizmi için heterozigot olan erkeklerin erken boşalma semptomları açısından homozigot olanlara kıyasla önemli ölçüde artmış riske sahip olduğunu bulmuşlardır (Jern et al. 2012).

Hipertiroidisi olan erkeklerde erken boşalma prevalansı hipotiroidi veya ötiroid olanlara kıyasla artmaktadır (Carani et al. 2005). Buna ek olarak, PE'si olan erkeğin olmayanlara kıyasla testosteron düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (Corona et

al. 2008). Bununla birlikte hormonlar ve ejakülatör bozukluklar arasındaki ilişkisi tartışmalı bir konudur ve yaşam boyu PE'nin patofizyolojisini açıklayamamaktadır (Waldinger et al. 2005b).

Hormonal bozukluklara ek olarak bazı ürolojik koşullar da PE'ye katkıda bulunabilmektedir. Örneğin prostatit semptomları erken boşalma ile ilişkili bulunmuştur (Lee and Lee 2015, Gao et al. 2014). Kronik prostatit ve PE'si olan hastalarda etken bakterilerin eradikasyonunun IELT ve ejakülasyon kontrolünde belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Saitz and Serefoglu 2015).

Eretil disfonksiyon (ED) şikayeti olan hastaların yaklaşık üçte birinde PE bulunmaktadır (Corona et al. 2014). Bazı durumlarda boşalmayı kontrol etmeye çalışan bir erkek içgüdüsel olarak heyecan seviyesini düşürür (ki bu da eretil bir kayıp oluşturabilir) ya da ereksiyon elde etmek isteyen bir erkek eksitasyonunu ve heyecanını arttırarak bunu yapmaya çalışır (bu da PE'ye neden olabilir). Bu tür durumlarda PE ve ED kısır bir döngü oluşturabilmektedir. Ayrıca ED yaşam boyu PE ile eş zamanlı olabilir ve bu da cinsel çabanın daha da düşmesi anlamına gelir. Sonuç olarak, zayıf cinsel performanstan kaynaklanan anksiyete nedeniyle ejakülatör kontrolün olmayışı da ED'ye sebep olabilir ve PE ile ED daha da bağlantılı hale gelebilir (Rowland et al. 2010).

Hipoaktif cinsel istek, istenmeyen penetrasyonu kısaltma arzusu nedeniyle PE'ye neden olabilmektedir. Benzer şekilde azalmış cinsel istek kronik ve sinir bozucu PE'nin bir sonucu olabilir. Kadın cinsel işlev bozuklukları (örneğin, anorgazmi, hipoaktif cinsel istek, cinsel isteksizlik, cinsel uyarılma bozuklukları ve vajinismus gibi cinsel ağrı bozuklukları) edinilmiş PE ile ilişkili olabilmektedir (Dogan and Dogan 2008). Kadın cinsel disfonksiyonu eretil disfonksiyonla birlikte veya eretil disfonksiyon olmaksızın erkek PE'sine sekonder meydana gelmiş olabilir ve bu durumun sık görülen bir komplikasyonu olarak düşünülebilir.

2.4. BEYİN TÜREVİ NÖROTROFİK FAKTÖR

Nörotrofik faktörler tek ve çift sarmallı formlarda organize olmuş büyük polipeptidlerden (200 aminoasite kadar) oluşan bir gruptur ve hem merkezi hem de periferik sinir sistemi yapılarının gelişiminde ve korunmasında önemli rol oynamaktadırlar. İlk nörotrofik faktör olan sinir büyüme faktörü (NGF) 1950'lerin başında keşfedilmiştir (Levi-Montalcini 1952). Bundan yaklaşık 30 yıl sonra beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF) bulunmuştur (Barde et al. 1982). Bu faktörler hücre popülasyonlarının büyüme, gelişme, farklılaşma ve hayatta kalmalarının düzenlenmesine ve çevresel etkilere adaptasyonlarına katılırlar (Gomazkov 2007, Popova and Morozova 2013). O dönemde BDNF'nin dorsal kök gangliyon sinirlerinin canlılığını düzenlediği gösterilmiştir ve ardından domuz beyinde varlığı gösterilmiştir. İlerleyen dönemde nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5) gibi nörotrofin ailesinin diğer üyeleri tarif edilmiştir. Her biri santral sinir sistemi ve periferik nöronlarda farklı trofik özelliklere sahiptir (Binder and Scharfman 2004). Nörotrofik faktörlerin sinir sistemi gelişimi sırasında hücre büyümesi, canlılığın sürdürülmesi ve farklılaşmayı düzenlemesinde oynadığı rol yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur.

Nörotrofinler bu etkilerini iki tip reseptör üzerinden göstermektedirler; yüksek afiniteli membrana bağlı tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve düşük afiniteli pan-nörotrofin reseptörü (p75). Spesifik Trk reseptörlerinin bir veya daha fazla nörotrofine karşı afinitesi bulunmaktadır; NGF için TrkA, BDNF ve NT-4/5 için TrkB ve NT-3 için TrkC. BDNF gelişim sırasında nöronal bağlantıların kurulması için hedef sinyal sağlamaktadır ve aynı zamanda kuruluşundan sonra bu ağları değiştirmeye devam etmektedir. Hafızadaki rolü ve yüksek sinaptik plastisitesi olduğu bilinen hipokampus, beyinde BDNF'nin ve TrkB reseptörünün en yüksek nöroanatomik üretimi olan alandır (Murer et al. 2001).

Son dönemdeki çalışmalar BDNF'nin farklı tipteki birçok nöron için nörotrofik destek sağladığını göstermiştir. Bunlar nöral krest kaynaklı ve plakod kaynaklı periferik duyu sinirleri, motonöronlar, bazal ön beyin kolinerjik nöronlar,

dopaminerjik nöronlar, serotonerjik nöronlar, GABAerjik nöronlar, serebellar granül nöronları, kortikal spinal nöronlar ve retinal gangliyon nöronlarıdır. BDNF nöronal sağkalım ve gelişimsel etkilere ek olarak, sinaptik etkinliği ve nöronal plastisiteyi etkiler, ayrıca hem nörotransmitter hem de nörotrofik faktör sentezine katılır. Çok sayıdaki etkisinden dolayı BDNF, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için test edilmekte ve dikkate alınmaktadır (Yan et al. 1997). Hipokampusa BDNF uygulandığında dakikalar içerisinde presinaptik ve postsinaptik amplitüd ve frekansın anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (Russo-Neustadt and Chen 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, randomize ve kontrollü olarak planlanan bu çalışmaya Temmuz 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine başvuran ve yaşam boyu PE tanısı alan 40 hasta ve kontrol grubu olarak da herhangi bir yakınması ve PE'si olmayan 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Her iki gruptaki olgulara çalışma ile ilgili bilgi verilerek imzalı onamları alındı. Tümünün verileri tam olarak kayıt edildi. Hasta ve kontrol grubundaki gönüllülere erektil fonksiyon ve PE'yi değerlendirebilmek için erektil işlev ve erken boşalma anketleri uygulandı. Hasta ve kontrol gruplarında serum BDNF düzeylerini belirlemek amacıyla venöz kan alındı. Alınan kanların serumları ayrılarak BDNF düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

3.1.1. Dahil edilme kriterleri:

- 18-55 yaş arası olan
- Tek eşli, heteroseksüel, cinsel aktif olan
- En az 6 aydır düzenli cinsel ilişkisi olan
- Yaşam boyu PE'si olan (İlk cinsel ilişkiden itibaren her zaman veya hemen her zaman vajinal penetrasyondan önce veya penetrasyon sonrası ilk 1 dakika içinde boşaldığını ifade eden)
- Normal erektil fonksiyona sahip olan
- Sistemik fizik muayenesi ve ürolojik muayenesi normal olan
- Yaşam boyu PE dışında herhangi bir cinsel bozukluğu olmayan erkek hastalar

3.1.2. Dışlama kriterleri:

- Herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almış olanlar
- PE ya da psikiyatrik bozukluk için ilaç tedavisi uygulananlar
- Ürogenital cerrahi uygulanmış olanlar
- Anatomik abnormalite, malignensi, mental sağlığı bozabilecek kronik hastalığa sahip olanlar
- PE'ye sebep olabilecek organik bozukluğu olanlar
- Partneri gebe olanlar
- Yakın zamanda (son iki gün) ağır egzersiz yapmış olanlar

3.2. KULLANILAN SORGULAMA ANKETLERİ

3.2.1. Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi

Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi (PEDT), PE tanısı koyabilmek için DSM 4 kriterlerini sistematik olarak uygulamak amacıyla geliştirilmiş 5 maddelik bir ankettir (Symonds et al. 2007). PEDT skor değerlendirmesinde skor ≤ 8 ise PE yoktur, 9 veya 10 ise olası PE ve ≥ 11 ise PE varlığı olarak tanımlanmıştır. Olası PE tanımlaması PE olup olmadığını değerlendirmek için hekime daha ileri inceleme yapması konusunda yol göstericidir. PEDT, uygulanan tedavinin etkisini değerlendirmekten çok PE için tarayıcı bir ölçüttür. Sadece 5 soru içerdiğinden dolayı hastalar tarafından hızla tamamlanabilir ve klinisyene PE durumunun geçerli bir değerlendirmesini sunar (Althof 2016).

Her ne kadar IELT'nin kronometre ile ölçülmesi objektif olarak düşünülmüş olsa da birçok yazar bu modaliteyi tartışmalı bulmaktadır. Cinsel ilişki sırasında kronometre kullanımının verdiği rahatsızlık, cinsel ilişkinin kalitesini düşürmesi ve her hasta ve partneri için kabul edilebilir olmaması kronometrenin dezavantajlarıdır (Chen et al. 2007). Öznel ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinde tarafsızlığa neden olabilmemesinden dolayı IELT'nin kronometre ile ölçümü ideal görünmemektedir. Son dönemdeki çalışmalar hastanın veya partnerinin bildirdiği ejakülasyon süresinin

kronometre ile ölçüm kadar etkili olduğunu, sensitivite ve spesifitesinin %90'lara yakın olduğunu bildirmektedir (Althof et al. 2010, Rosen et al. 2007).

Kendi kendine uygulanabilen kısa ve öz bir anket olan PEDT, klinik çalışmalarda PE'nin teşhisinin standardize edilebilmesi için Symonds ve ark. (2007) tarafından valide edilmiştir. Özellikle IELT ile pozitif ilişki göstermesi sebebiyle PEDT nin 5 soruluk valide edilmiş Türkçe versiyonu (Serefoglu et al. 2009) hastalar için geçerli bir araçtır. Buna ek olarak, PEDT, PE'nin değerlendirilmesi için toplumumuzda IELT'nin kronometre ile ölçülmesinden daha uygulanabilir gözükmemektedir (Serefoglu et al. 2009).

3.2.2. Uluslararası Eretil Fonksiyon Değerlendirme Anketi

Uluslararası erektile fonksiyon değerlendirme anketi (IIEF) hasta tarafından doldurulan, erektile disfonksiyonun tanı ve tedavisinin değerlendirilmesinde kullanılan ve bu konuda neredeyse altın standart haline gelmiş bir değerlendirme anketidir (Rosen et al. 2002). Bu sorgulama anketi erektile fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, cinsel ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet olmak üzere erkek cinsel işlevinin beş alanını değerlendiren 15 maddelik bir ankettir. 1, 2, 3, 4, 5, 15. sorular erektile fonksiyon değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Bu altı sorunun toplamı olan erektile fonksiyon skoru 6-10 ise ağır ED, 11-16 ise orta şiddette ED, 17-25 ise hafif ED, 26-30 ise ED yoktur şeklinde sınıflanmaktadır (Rosen et al. 1997). IIEF kapsamlı bir şekilde geçerlilik kazanmış ve güvenilir bir araç olarak kabul edilmiştir ve genellikle tedaviyi değerlendirmek için klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Cappelleri and Stecher 2008).

3.3. SERUM BDNF DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Hasta ve kontrol gruplarında serum BDNF düzeylerini belirlemek amacıyla saat 10.00 ile 14.00 arasında 10 cc venöz kan alındı. Alınan kanlar 4 dakika 3000-4000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar -80 °C de saklandı. Serum BDNF düzeyleri RayBioTech BDNF ELISA kiti (RayBiotech, Inc. Norcross, GA, USA) ile çalışıldı.

3.3.1. Kullanılan Malzemeler

- Assay Diluent B, distile su ile 1/5 oranında dilue edildi ve 1X Assay Diluent B elde edildi.
- Yıkama tamponu, 1/20 oranında dilue edilerek kullanıldı.
- Standard Protein, 720 µl Assay Diluent A ile çözüldü. Elde edilen stok standart 400 ng/mL idi.
- Detection Antibody BDNF, 100 µl 1X Assay Diluent B ile karıştırıldı. Elde edilen detection antibody concentrate, 1X Assay Diluent B ile 1/80 oranında dilue edilerek kullanıldı.
- HRP-Streptavidin concentrate, 1X Assay Diluent B ile 1/200 oranında dilue edilerek kullanıldı.

3.3.2. Örnek dilüsyonu

- 20 µl örnek + 180 µl Assay Diluent A (1/10): 1. basamak
- 20 µl örnek 1 + 180 µl Assay Diluent A (1/10): 2. basamak
- Son örnek: 1/100 dilue edildi.

3.3.3. Analiz Basamakları

- Pipetleme: Mikroplaktaki kuyucuklara standart ve hasta örnekleri (100 µL) eklendi.
- 2,5 saat 18-25 °C de sallanarak inkübasyon yapıldı .
- 4 kez 300 µL ile yıkandı (1X Wash Solution).
- Pipetleme: Kuyucuklara 100 µL 1X Detection Antibody BDNF eklendi.
- 1 saat 18-25 °C de sallanarak inkübasyon yapıldı.
- 4 kez 300 µL ile yıkandı (1X Wash Solution).
- Pipetleme: Kuyucuklara HRP-Streptavidin Solution (100 µL) eklendi.
- 45 dakika 18-25 °C de sallanarak inkübasyon yapıldı.

- 4 kez 300 μ L ile yıkandı (1X Wash Solution).
- Pipetleme: Kuyucuklara TMB One-Step Substrate Reagent (100 μ L) eklendi.
- 30 dakika 18-25 $^{\circ}$ C de karanlık ortamda sallanarak inkübasyon yapıldı.
- Pipetleme: Kuyucuklara Stop Solution (50 μ L) eklendi.
- Karıştırıldıktan sonra Synergy HT mikroplak okuyucu cihazı (Synergy HT, Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, USA) ile 450 nm'de ölçüm yapıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin analizi için SPSS v.23 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleriyle değerlendirildi.

İki alt gruba sahip olan ve normal dağılıma uyumu tespit edilen sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında parametrik testlerden bağımsız gruplarda t-testi (Independent T-Test), ikiden fazla alt gruba sahip olan ve normal dağılıma uyumu tespit edilen sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi (ANOVA), kategorik değişkenlerin birbiri ile kıyaslanmasında ise Pearson ki-kare testi kullanılarak gerekli analizler gerçekleştirildi.

p değerleri 0.05'den küçük olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki 40 olgudan 5'i yaşanan teknik problemler nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 35 olgu ve kontrol grubundaki 40 gönüllünün verileri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm olguların demografik verileri Tablo 1'de özetlendi (Tablo 1). PE ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla $34,97 \pm 6,32$ (22-49) ve $33,03 \pm 3,97$ (25-41) yıl, BMI'ları sırasıyla $25,95 \pm 3,48$ ve $25,51 \pm 2,71$ kg/m² idi ($p > 0,05$). Her iki gruptaki bireylerin tümü evliydi ve ortalama evlilik süreleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $9,05 \pm 6,5$ ve $6,75 \pm 4,57$ yıldır ($p > 0,05$). Eğitim düzeylerine bakıldığında hasta grubunda %40 (n:14) ilkokul, %28,6 (n:10) ortaokul, %14,3 (n:5) lise, %17,1 (n:6) üniversite mezunu iken, kontrol grubunda ise %10 (n:4) ilkokul, %22,5 (n:9) lise ve %67,5 (n:27) üniversite mezunu idi ($p < 0,05$). Alkol ve sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Olgular tarafından ifade edilen boşalma süreleri hasta grubunun %91,5'inde (n:32) ilk 1 dk içinde, %8,5'inde (n:3) ise ilişkiye başlamadan önceydi. Kontrol grubundaki boşalma süreleri ise %65'inde (n:26) 5 dk ve üzerinde, %35'inde ise (n:14) 2-5 dk arasındaydı (Tablo-5).

IIEF alt skor ortalamaları hasta ve kontrol grubunda sırasıyla; orgazmik işlev skoru $7,57 \pm 1,88$ ve $9,47 \pm 1,24$ ($p < 0,05$); cinsel istek skoru $7,82 \pm 1,61$ ve $8,37 \pm 1,33$ ($p > 0,05$); cinsel memnuniyet skoru $8,2 \pm 2,27$ ve $12,27 \pm 1,55$ ($p < 0,05$); genel memnuniyet skoru $6,05 \pm 1,87$ ve $9,17 \pm 0,98$ ($p < 0,05$); erektil fonksiyon skoru $27,53 \pm 1,76$ ve $28,40 \pm 1,76$ ($p > 0,05$) olarak bulundu (Tablo-6). Orgazmik işlev, cinsel memnuniyet ve genel memnuniyet skorları PE grubunda anlamlı olarak daha

düşüktü. PEDT skor ortalamaları hasta ve kontrol grubu için sırasıyla 15,11±2,51 ve 4,15±2,38 (p<0,05) olarak saptandı.

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubu demografik verileri

		Hasta	Kontrol	P
Hasta sayısı		35	40	
Yaş ortalaması		34,97±6,32	33,03±3,97	>0,05
Vücut kitle indeksi (kg/m2)		25,95±3,48	25,51±2,71	>0,05
Evlilik süresi (yıl)		9,05±6,5	6,75±4,57	>0,05
Eğitim durumu	İlkokul	14 (%40)	4 (%10)	<0,05
	Ortaokul	10 (%28,6)	0 (%)	
	Lise	5 (%14,3)	9 (%22,5)	
	Üniversite	6 (%17,1)	27 (%67,5)	
Alkol	Kullanan	5 (%14,2)	6 (%15)	>0,05
	Kullanmayan	30 (%85,8)	34 (%85)	
Sigara	Kullanan	17 (%42,8)	18 (%45)	>0,05
	Kullanmayan	17 (%57,2)	22 (%55)	
Boşalma süresi	5 dk üzeri	-	26	
	2-5 dk	-	14	
	1-2 dk	-	-	
	1 dk altı	32	-	
	İlişiyeye başlamadan	3	-	
PEDT skoru		15,11±2,51	4,15±2,38	<0,05

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubunda IIEF sorgulaması alt başlık skorları karşılaştırması

	Hasta	Kontrol	P
Eretil fonksiyon skoru	27,53±1,76	28,40±1,76	>0.05
Orgazmik işlev skoru	7,57±1,88	9,47±1,24	<0.05
Cinsel istek skoru	7,82±1,61	8,37±1,33	>0.05
Cinsel memnuniyet skoru	8,2±2,27	12,27±1,55	<0.05
Genel memnuniyet skoru	6,05±1,87	9,17±0,98	<0.05

Serum BDNF düzeyi hasta grubunda 277,82±226,78 ng/ml, kontrol grubunda ise 542,8±140,5 ng/ml olarak saptandı. Serum BDNF düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,05) Eğitimin BDNF üzerinde etkisi olabileceği düşüncesiyle BDNF yönünden hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada eğitimin etkisi de göz önünde tutuldu ve eğitime göre düzeltilmiş analizde de BDNF düzeyi açısından yine iki grup arasında anlamlı fark bulundu (Tablo-7).

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubu arasındaki BDNF düzeyleri arasındaki ilişki

	BDNF (ng/dl)	P	*P
Hasta	277,82±226,78	<0,05	<0,001
Kontrol	542,8±140,5		

***: eğitim durumuna göre düzeltilmiş p değeri**

Hasta grubunda PEDT skoru ile serum BDNF düzeyi arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla korelasyon analizi yapıldı. Örneklemde yapılan shapiro-wilk testinde değişkenlerin normal dağıldığı saptanmış olup kurulan hipotez peerson korelasyon katsayısına göre değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda PEDT skoru

arttikça serum BDNF düzeylerinin dstğ ve değişkenker arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif ilişki olduğu gözlendi ($r=-0,356$; $p=0,036$).



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Erkek cinsel işlev bozuklukları içerisinde en sık görüleni ejakulatuar disfonksiyonlardır ve bu grupta en sık görülen bozukluk olan PE, erkeklerin yaklaşık %20'sinde gözlenmektedir. PE'nin etiyolojisine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir fakat patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojide daha çok nörobiyolojik ve genetik faktörler üzerinde durulmaktadır. PE ile 5-HT arasındaki yakın ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmaların yine serotonerjik sistem ile BDNF arasındaki yakın ilişkiye dikkat çekmesi PE etyolojisinde BDNF nin rolü olabilir mi sorusunu akla getirmiştir. Bu sorunun yanıtının arandığı bu çalışmada PE'li bireylerde serum BDNF düzeylerinin sağlıklı bireylerden anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür.

Serotonin özellikle ejakulatuar aktivite olmak üzere cinsel fonksiyon üzerinde önemli fonksiyonlara sahip olduğu bilinmektedir. Erkeklerde serotonerjik reseptör subtiplerinin farklı regülasyonuna ve genetik faktörlere bağlı olarak IELT değişiklik gösterebilmektedir. PE'nin patofizyolojisine katkıda bulunan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da Waldinger ve ark. (1998b) 5-HT_{2C}'nin hipoduyarlılığının ve/veya nöronal merkezlerde bulunan 5-HT_{1A} reseptörlerinin aşırı duyarlılığının, yaşam boyu PE için olası bir etiyolojik neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca düşük 5-HT nörotransmisyonu, muhtemel 5-HT_{2C} reseptör duyarsızlığı ve/veya 5-HT_{1A} reseptörlerinin aşırı duyarlılığı olan erkeklerin ejakülasyon eşiğinin düşük olabileceği ve bu nedenle daha az uyarıyla, daha çabuk boşalabileceği öne sürülmüştür (Saitz and Serefoglu, 2015). Berendsen ve Broekkamp (1990), 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonunun 5-HT_{2C} reseptörlerinin aktivasyonu ile azaltıldığını veya bloke edildiğini göstermişlerdir.

Ejakülasyonda rol oynayan spinal kordaki duyuşal akşonlar ve motor nöronlarda ve beyindeki birçok alanda serotonerjik sistem aktivitesi görölmektedir. Bu aktivitede 5-HT reseptör subtipleri ön plana çıkmaktadır. Bu reseptör subtiplerinden 5-HT1A, 5-HT1B ve 5-HT2C reseptörleri ejakülasyonda en aktif olanlarıdır. 5-HT1A aktivasyonu ejakülasyonu aktive ederken, 5-HT2C ve 5-HT1B reseptörleri inhibisyon etkisi göstermektedirler (Hellstrom, 2009).

Serotoninin presinaptik nöronlardan sinaptik aralığa salınmasıyla 5-HT1B ve 5-HT1A reseptörleri aktive olmakta ve negatif geri bildirim mekanizmasıyla serotoninin sinaptik aralığa salınımı belirli bir dengede tutulmaktadır. 5HT-1A reseptör antagonistleri ve 5-HT taşıyıcı reseptörlerin blokajı sinaptik aralıkta serotonin artışı meydana getirerek bu dengeyi bozmaktadırlar (de Jong et al. 2005, Clement et al. 2006).

Serotoninin reseptör düzeyinde ejakülasyon üzerine olan bu etkilerinin yanında BDNF ile birlikte birçok beyin bölgesinde sinaptik plastisite, nörogenezis ve nöronal canlılığın regülasyonunda önemli görevleri bulunmaktadır. Bu iki sinyal yolağının birbirleri ile çok yakın ilişkisi bulunmaktadır. 5-HT BDNF ekspresyonunu stimüle ederken, BDNF de serotonerjik nöronların gelişimine ve canlılığına katkıda bulunmaktadır. BDNF serebral kortekste 5-HT nöron akşonlarının gelişimini stimüle etmekte ve 5-HT sinaps sayısını arttırmaktadır (Mamounas et al. 1995). Rat embriyosunda yapılan çalışmada rafe çekirdeği hücre kültüründe 18 saatlik BDNF maruziyetinin 5-HT nöron sayısını ve aksonal büyümeyi neredeyse iki katına çıkarttığı gözlenmiştir (Rumajogee et al. 2002).

BDNF gen defekti olan farelerde BDNF düzeyinin düşük olduğu ve bunun sonucunda prefrontal korteks ve dorsal rafe çekirdeğinde 5-HT2 reseptör aktivitesinin bozulduğu bildirilmiştir (Homberg et al. 2014). Yine BDNF gen defekli farelerde normal kontrol grubuna göre hipokampustaki 5-HT2C reseptörlerinin regülasyonunun azaldığı, ayrıca frontal korteks, hipokampus ve hipotalamusta 5-HT reseptör ekspresyonunun bozulduğu gösterilmiştir (Lyons et al. 1999).

Bu veriler ışığında özellikle 5-HT_{2C} reseptörü olmak üzere serotonerjik sistemin ejakülasyon üzerine olan inhibe edici etkisi göz önüne alındığında çalışmamızdaki PE'li hasta grubunun BDNF düzeylerinin düşük olması BDNF'nin serotonerjik sistem üzerindeki stimüle edici etkisinin bozulmuş olabileceğini ve serotonerjik sistemin ejakülasyon üzerindeki inhibe edici etkisinin azalmış olmasına bağlı olarak ejakülasyon süresinin kısalmış olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer taraftan BDNF ve 5-HT'nin öğrenme ve hafıza üzerine olan önemli etkileri bilinmektedir. 5-HT'nin bu etkisi aktive olan reseptör alt tipine göre değişmektedir. Örneğin 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu öğrenme ve hafızayı olumsuz etkilerken, 5-HT_{2C} reseptörleri hafızanın düzenlenmesinde olumlu etki göstermektedir (Buhot et al. 2000). BDNF nörogenez, sinaptik plastisite ve hücre canlılığı üzerine olan etkileriyle beyin gelişmesinde merkezi rol oynamaktadır. Serebral korteks ve hipokampusun gelişiminde nöral kök hücrelerin diferansiasyonunu indüklemektedir (Mattson et al. 2004). Yapılan çalışmalarda BDNF düzeyinin azalmasının uzaysal hafızanın kazanılmasını ve sürdürülmesini inhibe ettiği gözlenmiştir (Mizuno et al. 2000). BDNF genindeki tek nükleotid polimorfiziminde hipokampal volümün ve hipokampusta BDNF düzeyinin azaldığı, bunun yanında yönetimsel fonksiyonların ve hafıza fonksiyonlarının bozulduğu gözlenmiştir (Fordl et al. 2006, Erickson et al. 2009). Ayrıca hipotalamusta artmış BDNF düzeyinin kognitif fonksiyonları ve hafızayı olumlu etkilediği bildirilmiştir (Komulainen et al. 2008). 5-HT ve BDNF'nin öğrenme ve hafıza üzerindeki bu etkileri değerlendirildiğinde bizim çalışmamızdaki hasta grubunda saptanan düşük BDNF düzeylerinin bu hastalarda ejakülasyonun öğrenilmiş inhibisyonundaki yetersizlikle birlikte olabileceğini ve bundan dolayı ejakülasyonu geciktiremedikleri hipotezini akla getirmektedir.

Yaş, BMI, egzersiz, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörler serum BDNF düzeyini etkileyebilmektedir. Fakat çalışmamızdaki hasta ve kontrol grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı farkın olmaması bu çalışmada elde edilen sonuçları daha kuvvetli hale getirmektedir. Yine yapılan çalışmalarda BDNF'nin kan-beyin bariyerini geçebildiği ve serum BDNF düzeyinin beyindeki BDNF seviyesi ile korele olduğu gösterilmiştir (Pan et al. 1998). Hasta grubunun serum BDNF düzeylerinin

düşük olması santral sinir sistemindeki seviyelerinin de düşük olacağını öngörmektedir ve BDNF'nin PE etiyolojisindeki olası rolünü akla getirmektedir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı faktörleri arasında IELT'nin kronometre yerine hastanın kendi ifadesine göre belirlenmesi ve hasta sayısının az olması sayılabilir. IELT'nin belirlenmesinde objektif olduğu düşünülmesi nedeniyle her ne kadar klinik araştırmalarda kronometre kullanılmış olsa da partnerin kronometre kullanması ilişkinin doğal seyrini etkileyebilmektedir (Chen et al. 2007). Bundan dolayı yapılan çalışmalarda tahmini (hastanın kendisinin ifade ettiği) IELT süresinin kronometre ile ölçülen değerlerle korele olduğu ve klinik uygulamalarda tahmini IELT değerinin güvenilir olduğu bildirilmiştir (Rosen et al. 2007).

Sonuç olarak;

- Bu çalışmada PE'si olan hasta grubundaki serum BDNF düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
- BDNF ile serotonerjik sistemin yakın ilişkisi de göz önüne alındığında bu bulgular bize BDNF'nin PE etiyolojisinde rolü olabileceğini göstermektedir.
- Bu çalışma aynı zamanda PE'lilerdeki serum BDNF düzeyinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.
- Bu ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için daha geniş çaplı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Prematür ejakülasyon (PE) en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluklarından. Özellikle serotoninin beyin türevi nörotrifik faktör (BDNF) ile yakın ilişkisinin olması ve bu mediyatörlerin nöroenez mekanizmalarında etkin olmaları PE patofizyolojisinde BDNF'nin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Biz de bu çalışmada yaşamboyu PE ile serum BDNF düzeyi arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Temmuz 2016- Mayıs 2017 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve yaşam boyu PE tanısı alan 40 hasta ve PE'si olmayan 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Olguların tamamına erektil işlev ve erken boşalma (PEDT) anketleri uygulandı. Hasta ve kontrol grubunda serum BDNF düzeylerini belirlemek amacıyla venöz kan alındı. Alınan kanların serumları ayrılarak BDNF düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: PE ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla $34,97\pm 6,32(22-49)$ ve $33,03\pm 3,97(25-41)$ yıl, BMI'ları sırasıyla $25,95\pm 3,48$ ve $25,51\pm 2,71$ kg/m² idi ($p>0,05$). Her iki gruptaki bireylerin tümü evliydi ve ortalama evlilik süreleri, alkol ve sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Orgazmik işlev, cinsel memnuniyet ve genel memnuniyet skorları PE grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. PEDT skorları hasta ve kontrol grubu için sırasıyla $15,11\pm 2,51$ ve $4,15\pm 2,38$ ($p<0,05$) idi. Serum BDNF düzeyi hasta grubunda $277,82\pm 226,78$ ng/ml, kontrol grubunda ise $542,8\pm 140,5$ ng/ml olarak saptandı ($p<0,05$). Yapılan korelasyon analizinde PEDT skoru arttıkça serum BDNF düzeylerinin düştüğü gözlemlendi ($r=-0,356$; $p=0,036$).

SONUÇ: PE'si olanlarda serum BDNF düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgular BDNF'nin PE etyolojisinde rolü olabileceğini göstermektedir. Bu ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için geniş çaplı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: beyin türevi nörotrofik faktör, etiyoloji, prematür ejakülasyon, santral sinir sitemi, serotonin



SUMMARY

The Role of Brain Derived Neurotrophic Factor in Etiology of Premature Ejaculation

OBJECTIVES: Premature ejaculation (PE) is one of the most prevalent male sexual dysfunctions. Serotonin plays an important role in PE etiology and is closely related to the brain derived neurotrophic factor (BDNF) and, these two mediators work together in neurogenesis. Therefore, it is suggested that BDNF may play a role in etiology of PE. The aim of this study was to investigate whether there is a relation between the serum level of BDNF and PE.

MATERIAL AND METHODS: Between July 2016 and May 2017, 40 patients who diagnosed with PE and 40 healthy controls without PE were enrolled in this study. The patients were evaluated with the premature ejaculation diagnostic tool (PEDT) and erectile function questionnaires. Blood samples were collected from patients and controls. Serum was separated and BDNF levels were measured. The obtained data were compared statistically.

RESULTS: The mean age of the PE and control group was $34,97 \pm 6,32$ (22-49), $33,03 \pm 3,97$ (25-41) years, respectively ($p < 0,05$). There was no difference in body mass index between two groups; $25,95 \pm 3,48$ kg/m² in PE group, $25,51 \pm 2,71$ kg/m² in control group ($p > 0,05$). All of the cases in both group were married and there was no difference in mean married time, alcohol drinking and smoking. Orgasmic function, intercourse and overall satisfaction scores were significantly lower in PE group when compared to control group ($p < 0,05$). PEDT scores were $15,11 \pm 2,51$ and $4,15 \pm 2,38$ for PE and control group, respectively ($p < 0,05$). The serum level of BDNF was $277,82 \pm 226,78$ ng/ml in PE group and $542,8 \pm 140,5$ ng/ml in control group ($p < 0,05$).

CONCLUSION: Serum level of BDNF was significantly lower in the PE group when compared to controls. The result of this study suggests that lower serum

BDNF levels may be an etiologic factor for patients with PE. Further studies are needed to clarify this relationship.

Key Words: brain derived neurotrophic factor, etiology, premature ejaculation, central nervous system, serotonin

KAYNAKLAR

Ahlenius S, Larsson K. (1998). Evidence for an involvement of 5-HT_{1B} receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behavior produced by 5-HTP. *Psychopharmacology (Berl)*. 137:374–382.

Alm P, Alumets J, Hakanson R, Owman O, Sjöberg NO, Sundler F. (1980). Origin and distribution of VIP (vasoactive intestinal polypeptide)- nerves in the genito-urinary tract. *Cell Tissue Res*. 205:337–347.

Althof SE. (2006). Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol*. 175:842-848.

Althof SE. (2016). Patient reported outcomes in the assessment of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 5:470–474.

Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, Rosen RC, Sadovsky R, Waldinger M, Becher E, Broderick G. A, Buvat J, Goldstein I, El-Meliegy AI, Giuliano F, Hellstrom WJG, Incrocci L, Jannini EA, Park K, Parish S, Porst H, Rowland D, Segraves R, Sharlip I, Simonelli C, Tan HM. (2010). International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med*. 7(9):2947-2969.

Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, Becher E, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJG, Giraldo A, Glina S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. (2014). An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med*. 11(6):1392-1422.

Andersson KE, Wagner G. (1995). Physiology of penile erection. *Physiol Rev*. 75:191–236.

Aytekin Y, Solakoğlu S. Erkek üreme sistemi histolojisi. Kadioğlu A, Çayan S (eds). (2004). Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi (1. baskı). Türk Androloji Derneği, İstanbul, s.35-60.

Azmitia E, Gannon P. (1983). The ultrastructural localization of serotonin immunoreactivity in myelinated and unmyelinated axons within the medial forebrain bundle of rat and monkey. *J Neurosci*. 3(10):2083–2090.

Balcı M, Aslan Y, Aydın AÖ, Kayalı M, Tuncel A, Atan A. (2012). Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması: Anket çalışması. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 4(3):108-113

Barde YA., Edgar D, Thoenen H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain, *EMBO J*. 1:549-553.

Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P, Valenzuela R, Aviv N, Parker M, Waters WB, Flangian RC, Mulhall JP. (2004). The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int*. 94:603–605.

Benson GS: Erection, emission, and ejaculation: Physiologic mechanisms. In Lipshultz LI, Howards SS(eds). (1997). *Infertility in the male*, Mosby, St Louis. p.155-172.

Berendsen H, Broekkamp C. (1990). Behavioural evidence for functional interactions between 5-HT receptor sub-types in rats and mice. *Br J Pharmacol*. 101:667-672.

Bergman B, Nilsson S, Petersen I. (1979). The effect on erection and orgasm of cystectomy, prostatectomy and vesiculectomy for cancer of the bladder: a clinical and electromyographic study. *Br J Urol*. 51:114–120.

Billups KL, Tillman S, Chang TS. (1990). Ablation of the inferior mesenteric plexus in the rat: alteration of sperm storage in the epididymis and vas deferens. *J Urol*. 143(3):625-629.

Binder DK, Scharfman HE. (2004). Mini review-Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 22(3):123-131.

Brindley GS, Sauerwein D, Hendry WF. (1989). Hypogastric plexus stimulators for obtaining semen from paraplegic men. *Br J Urol*. 64:72–77.

Buhot MC, Martin S, Segu L. (2000). Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med*. 32(3):210-221.

Buvat J. (2011). Pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med*. 8(4):316–327.

Cappelleri JC, Stecher VJ. (2008). An assessment of patient-reported outcomes for men with erectile dysfunction: Pfizer's perspective. *Int J Impot Res*. 20:343–357.

- Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. (2005). Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo-and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(12):6472-6479.
- Carro-Juarez M, Cruz SL, Rodriguez-Manzo G. (2003). Evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of the genital motor pattern of ejaculation. *Brain Res.* 975:222–228.
- Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. (2006). α -adrenergic agents modulate the activity of the spinal pattern generator for ejaculation. *Int J Impot Res.* 18:32–38.
- Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. (2008). The spinal pattern generator for ejaculation. *Brain Res Rev.* 58(1):106-120.
- Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. (2007). The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol.* 52:1331–1339.
- Clement P, Bernabe J, Kia HK, Alexandre L, Giuliano F. (2006). D2-like receptors mediate the expulsion phase of ejaculation elicited by 8-hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetralin in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 316(2):830–834.
- Compton MT, Miller AH. (2001). Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacol Bull.* 35(3):89–108.
- Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. (1996). Fos immunoreactivity in the rat brain following consummatory elements of sexual behavior: A sex comparison. *Brain Res.* 738(1):67–82.
- Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. (1998). Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: a combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol.* 397(3):421-435.
- Coolen LM, Allard J, Truitt WA, McKenna KE. (2004). Central regulation of ejaculation. *Physiol. Behav.* 83:203–215.
- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Maggi M. (2004). Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol.* 46(5):615-622.
- Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Chiarini V, Forti Gianni, Maggi, M. (2008). Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med.* 5(8):1991-1998.

- Crowe R, Milner P, Lincoln J, Burnstock G. (1987). Histochemical and biochemical investigation of adrenergic, cholinergic and peptidergic innervation of the rat ventral prostate 8 weeks after streptozotocin- induced diabetes. *J Auton Nerv Syst.* 20:103–112.
- De Groat WC, Booth AM. (1980). Physiology of male sexual function. *Ann Intern Med.* 92(2):329-331.
- De Groat WC, Steers WD. Autonomic regulation of the urinary bladder and sexual organs. (1990). In: Loewy AD, Spyer K (edts). *Central regulation of autonomic function.* Oxford: Oxford University Press. p.310–333.
- De Jong TR, Pattij T, Veening JG, Dederen PJ, Waldinger MD, Cools AR & Olivier B. (2005). Citalopram combined with WAY 100635 inhibits ejaculation and ejaculation-related Fos immunoreactivity. *Eur J Pharmacol.* 509:49–59.
- Dogan S, Dogan M. (2008). The frequency of sexual dysfunctions in male partners of women with vaginismus in a Turkish sample. *Int J Impot Res.* 20:218–221.
- Donatucci CF. (2006). Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med.* 3(4):303–308.
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus.* 19:1030–1039.
- Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jager M, Kummler P. (2006). Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 31(5):316-323
- Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, Tang D, Hao Z, Zhou J, Liang C. (2013). Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. *J Sex Med.* 10(7):1874-1881.
- Gao J, Xu C, Liang C, Su P, Peng Z, Shi K, Tang D, Gao P, Lu Z, Liu J, Xia, L, Yang J, Hao Z, Zhou J, Zhang X. (2014). Relationships between intravaginal ejaculatory latency time and national institutes of health-chronic prostatitis symptom index in the four types of premature ejaculation syndromes: A large observational study in China. *J Sex Med.* 11(12):3093-3101.
- Gerstenberg TC, Levin RJ, Wagner G. (1990). Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. *Br J Urol.* 65:395–402.

- Giuliano F, Clément P. (2005a). Physiology of ejaculation: Emphasis on serotonergic control. *Eur Urol.* 48:408-417.
- Giuliano F, Clement P. (2005b). Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *J Sex Res.* 16(1):190-216.
- Gokce A, Halis F. (2013). Childhood enuresis is associated with shorter intravaginal ejaculatory latency time in healthy men. *J Urol.* 189(6):2223-2228.
- Gomazkov OA. (2007). Growth and neurotrophic factors in the regulation of stem cell transformation and neurogenesis. *Neirokhimiya.* 24:101-112.
- Graham-Smith DG. (1988). Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT). *Q J Med.* 67:459-466.
- Grozdanovic Z, Baumgarten HG, Bruning G. (1992). Histochemistry of NADPH-diaphorase, a marker for neuronal nitric oxide synthase, in the peripheral autonomic nervous system of the mouse. *Neuroscience.* 48:225–235.
- Grundemar L, Hakanson R. (1990). Effects of various neuropeptide Y/ peptide YY fragments on electrically-evoked contractions of the rat vas deferens. *Br J Pharmacol.* 100:190–192.
- Heeb MM, Yahr P. (2001). Anatomical and functional connections among cell groups in the gerbil brain that are activated with ejaculation. *J Comp Neurol.* 439(2):248-258.
- Hellstrom WJ. (2009). Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 5:37–46.
- Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K. (1991). Region-selective inhibition of male rat sexual behavior and motor performance by localized forebrain 5-HT injections: a comparison with effects produced by 8-OHDPAT. *Behav Brain Res.* 42:169–180.
- Hillegaart V, Ahlenius S. (1998). Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behaviour by the respective 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists 8-OH-DPAT and anpirtoline, as evidenced by use of the corresponding new and selective receptor antagonists NAD-299 and NAS-181. *Br J Pharmacol.* 125(8):1733–1743.
- Holmes GM, Sachs BD. (1991). The ejaculatory reflex in copulating rats: normal bulbospongiosus activity without apparent urethral stimulation. *Neurosci Lett.* 125:195–197.
- Homberg JR, Molteni R, Calabrese F, Riva MA. (2014). The serotonin-BDNF duo: Developmental implications for the vulnerability to psychopathology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 43:35-47.

Holstege G. (2005). Central nervous system control of ejaculation. *World J Urol.* 23(2):109-114.

Hull EM, Du J, Lorrain DS, Matuszewich L. (1995). Extracellular dopamine in the medial preoptic area: implications for sexual motivation and hormonal control of copulation. *J Neurosci.* 15(11):7465-7471.

Janssen PK, Bakker SC, Réthelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, Waldinger MD. (2009). Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 6(1):276-284.

Jern P, Santtila P, Witting K, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, Pahlen BVD, Varjonen M, Vikström N, Algars M, Sandnabba, K. (2007). Premature and delayed ejaculation: Genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med.* 4(6):1739-1749.

Jern P, Westberg L, Johansson A, Jonsson L, Corander J, Sandnabba NK, Santtila P. (2012). Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function?. *BJU international.* 110(11):1173-1180.

Johnson RD. (1988). Efferent modulation of penile mechanoreceptor activity. *Prog Brain Res.* 74:319–324.

Johnson RD, Halata Z. (1991). Topography and ultrastructure of sensory nerve endings in the glans penis of the rat. *J Comp Neurol.* 312(2):299–310.

Junqueira LC, Carneiro J. (2003). *Basic Histology.* 10th Edition. Mc Graw Hill.
Keast JR. Pelvic ganglia. In: McLachlan EM, ed. (1995). *Autonomic ganglia.* Luxembourg: Harwood Academic. p.445–479.

Kim SW, Paick JS. (2004). Peripheral effects of serotonin on the contractile responses of rat seminal vesicles and vasa deferentia. *J Androl.* 25(6):893–899.

Kimura Y, Kisaki N, Sakurada S, Tadano T. (1977). On the brain monoaminergic systems relating to ejaculation. *Andrologia.* 9(1):50-54.

Koeman M, van Driel MF, Schultz WC, Mensink HJ. (1996). Orgasm after radical prostatectomy. *Br J Urol.* 77:861–864.

Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, Bruunsgaard H, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Rauramaa TH, Pedersen BK, Rauramaa R. (2008). BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem.* 90(4):596-603.

Kondo Y. (1997). Potentiation of Ejaculatory Activity by Median Raphe Nucleus Lesions in Male Rats. *Endocrine journal.* 44(6):873-879.

Lee JH, Lee SW. (2015). Relationship between premature ejaculation and chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *J Sex Med.* 12:697–704.

Levi-Montalcini R. (1952.) Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system, *Ann. NY Acad. Sci.* 55:330-344.

Lorrain DS, Matuszewich L, Friedman RD, Hull EM. (1997). Extracellular serotonin in the lateral hypothalamic area is increased during the postejaculatory interval and impairs copulation in male rats. *J Neurosci.* 17(23):9361-9366.

Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L. (1999). Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96(26):15239-15244.

Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. (1995). Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci.* 15(12):7929-7939.

Mattson MP, Maudsley S, Martin B. (2004). BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 27(10):589-594.

Matuszewich L, Lorrain DS, Trujillo R, Dominguez J, Putnam SK, Hull EM. (1999). Partial antagonism of 8-OH-DPAT'S effects on male rat sexual behavior with a D2, but not a 5-HT1A, antagonist. *Brain Res.* 820(1–2):55–62.

McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, Xin ZC. (2004). Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med.* 1(1):58-65. Review

McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip I, Dabees K, Adaikan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJG, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen R, Rowland D, Segraves R. (2008). An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: Report of the International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *BJU international.* 102(3):338-350.

McMahon CG, Jannini EA, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. (2016). The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Transl Androl Urol.* 5(4):434-449.

McKenna KE, Chung SK, McVary KT. (1991). A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *Am J Physiol.* 261:1276–1285.

Milner P, Crowe R, Burnstock G, Light JK. (1987). Neuropeptide Y- and vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves in the intrinsic external urethral sphincter in the areflexic bladder compared to detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *J Urol.* 138:888–892.

Mizuno M, Yamada K, Olariu A, Nawa H, Nabeshima T. (2000). Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. *J Neurosci.* 20(18):7116-7121.

Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 63:71-124.

Nadelhaft I, Degroat WC, Morgan C. (1980). Location and morphology of parasympathetic preganglionic neurons in the sacral spinal cord of the cat revealed by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol.* 193(1):265-281.

Newman HF, Reiss H, Northup JD. (1982). Physical basis of emission, ejaculation, and orgasm in the male. *Urology.* 19:341–350.

Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood brain barrier. *Neuropharmacology.* 37:1553- 1561.

Pattij T, Olivier B, Waldinger MD. (2005a). Animal models of ejaculatory behavior. *Curr Pharm Des.* 11:4069–4077.

Pattij T, De Jong TR, Uitterdijk A, Waldinger MD, Veening JG, Cools AR, Van Der Graaf PH, Olivier B. (2005b). Individual differences in male rat ejaculatory behaviour: searching for models to study ejaculation disorders. *Eur J Neurosci.* 22(3):724-734.

Peeters M, Giuliano F. (2008). Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neurosci Biobehav Rev.* 32(3):438–453.

Pfaus JG, Kippin TE, Centeno S. (2001). Conditioning and sexual behavior: a review. *Horm Behav.* 40:291–321.

Popova NK, Morozova MV. (2013). Brain-derived neurotrophic factor: the influence on the genetically and epigenetically determined behavioral disorders. *Russ. Fiziol. Zh. Im. Sechenova.* 99:1125-1137.

- Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. (2007). The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: Prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol.* 51(3):816-824.
- Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. (1992). Reciprocal connections between the medial preoptic area and the midbrain periaqueductal gray in rat: a WGA-HRP and PHA-L study. *J Comp Neurol.* 315(1):1-15.
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. (1997). The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 49(6):822-830.
- Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. (2002). The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res.* 14:226-244.
- Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, Broderick GA, Jamieson C, Gagnon DD. (2007). Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol.* 177(3):1059-1064.
- Rowland DL, Houtsmuller EJ. (1998). 8-OH-DPAT interacts with sexual experience and testosterone to affect ejaculatory response in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 60(1):143-149.
- Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TY. (2010). Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med.* 7:1668-1686
- Rumajogee P, Madeira A, Verge D, Hamon M, Miquel MC. (2002). Up-regulation of the neuronal serotonergic phenotype *in vitro*: BDNF and cAMP share TrkB-dependent mechanisms, *J. Neurochem.* 83:1525-1528.
- Russo-Neustadt AA, Chen MJ. (2005). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des.* 11:1495-1510.
- Saitz TR, Serefoglu EC. (2015). Advances in understanding and treating premature ejaculation. *Nat Rev Urol.* 12:629-640.
- Sato Y, Horita H, Kurohata T, Adachi H, Tsukamoto T. (1998). Effect of the nitric oxide level in the medial preoptic area on male copulatory behavior in rats. *Am J Physiol.* 274(1):243-247.
- Schlegel PN, Walsh PC. (1987). Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol.* 138:1402-1406.
- Schuster TG, Ohl DA. (2002). Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North Am.* 29:939-948.

Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. (2001). Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology*. 58(2):198-202.

Serefoglu EC, Cimen HI, Ozdemir AT, Symonds T, Berktaş M, Balbay MD. (2009). Turkish validation of the Premature Ejaculation Diagnostic Tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *Int J Impot Res*. 21(2):139-144.

Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kendirci M, Semerci B, Kadioglu A. (2011). The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *J Sex Med*. 8(4):1177-1185.

Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. (1989). 5-HT₁ agonists reduce 5-hydroxytryptamine release in rat hippocampus in vivo as determined by brain microdialysis. *Br J Pharmacol*. 96:283–290.

Sheu G, Revenig LM, Hsiao W. (2014). Physiology of ejaculation. In: *Men's sexual health and fertility*. Springer New York. p.13-29.

Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, Martin M, Abraham L, Crossland A, Morris M. (2007). Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol*. 52:565–573.

Tekdoğan ÜY, Aslan Y, Güngör S, Çanaklı F, Atan A. (2003). Türk toplumundaki erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluk taraması. *Üroloji Bülteni*. 14:188-192.

Waldinger MD. (2004). Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. *BJU Int*. 93:201-205.

Waldinger MD. (2007a). Premature ejaculation: Definition and drug treatment. *Drugs*. 67:547-568.

Waldinger MD. (2007b). Premature ejaculation: Different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. *J Sex Marital Ther*. 34(1):1-13.

Waldinger MD. (2014). Ejaculatio praecox, erectio praecox, and detumescentia praecox as symptoms of a hypertonic state in lifelong premature ejaculation: a new hypothesis. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 121:189–194

Waldinger MD. (2016). The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 5(4):424-433.

Waldinger MD, Rietschel M, Nothen MM, Hengeveld MW, Olivier B. (1998a). Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet*. 8:37–40.

- Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Oliver B, Holstege G. (1998b). Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res.* 92:111-118.
- Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. (2005a). EJACULATION DISORDERS: A Multinational Population Survey of Intravaginal Ejaculation Latency Time. *J Sex Med.* 2(4):492-497.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. (2005b). Thyroid-stimulating hormone assessments in a Dutch cohort of 620 men with lifelong premature ejaculation without erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2:865–870.
- Waldinger MD, Schweitzer DH. (2006). Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II--proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med.* 3:693-705.
- Waldinger MD, Schweitzer DH. (2008). The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med.* 5:1079-1087.
- Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. (1983). Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 4:473-485.
- Waterhouse K, Abrahams JJ, Gruber H, Hackett RE, Patil UB, Peng BK. (1973). The transpubic approach to the lower urinary tract. *J Urol.* 109(3):486-490.
- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. (1989). *Gray's anatomy.* 37th ed. New York, Churchill Livingstone.
- Vale J. (1999). Ejaculatory dysfunction. *BJU Int Update.* 83:557-563.
- Vaucher L, Bolyakov A, Paduch DA. (2009). Evolving techniques to evaluate ejaculatory function. *Curr Opin Urol.* 19(6):606–614.
- Verma S, Chhina GS, Mohan Kumar V, Singh B. (1989). Inhibition of male sexual behavior by serotonin application in the medial preoptic area. *Physiol Behav.* 46:327–330.
- Yan Q, Rosenfeld RD, Matheson CR, Hawkins N, Lopez OT, Bennett L, Welcher AA. (1997). Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. *Neuroscience.* 78(2):431-448.

EKLER

Ek-1: Etik kurul onay yazısı



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yavuz Tarık ATİK

Doğum yeri ve tarihi: Fatih/ 03.10.1986

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Askerliğini yapmış

İletişim adresi ve telefonu: Yenigün mah. Danış sok. No:10/A daire:3

Adapazarı/SAKARYA, Tlf: 05542337648

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD.- Sakarya 2012-2017

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi- İzmir 2005-2011

H.M.M. Bileydi Anadolu Lisesi- Antalya 1997-2004

Barboros İlköğretim Okulu- Antalya 1992-1997

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Araştırma görevlisi 2012-2017

Pratisyen hekim 2011-2012

IV- Mesleki Deneyimi

SB. Afyon Sandıklı İlçe Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD.- Araştırma Görevlisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

1- Budak S, Karakeçe E, Budak GG, Aydemir H, Köse O, Kumsar Ş, Atik YT, Çiftçi İH, Sağlam HS, Adsan Ö. Prostat biyopsisi öncesi alınan rektal sürüntü örneklerinden izole edilen escherichia coli izolatlarında florokinolon direnci. Tepecik Eğit Hast Derg. 2014; 24(1):53-57.

2- Sağlam, H. S., Altundağ, H., Atik, Y. T., DüNDAR, M. Ş., & Adsan, Ö. Trace elements levels in the serum, urine, and semen of patients with infertility. Turkish journal of medical sciences. 2015; 45(2):443-448.

3- Gökçe, Ahmet, Yavuz Tarık Atik, ve Yard Doç Dr Fikret Halis. "Erektile disfonksiyon tedavisinde gelecekteki hedefler." Androloji Bülteni (Mart 2015), Derleme.

4- Cimen HI, Atik YT, Adsan O. "Laparoscopic simple nephrectomy patient with situs inversus totalis and left renal hypoplasia: A case report." Canadian Urological Association Journal. 2015; 9:7-8 E521.

5- Cimen, H. I., Atik, Y. T., Saitz, T. R., & Serefoglu, E. C. The Accuracy of References in The Journal of Urology (®). The Journal of urology. 2016, Letter to editor.

6-Gündoğdu AA, Kotan D, Atik YT, Sayan S, Sağlam HS. Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients. Sakarya Med J. 2016; 6(4):190-195.

Kitap çevirisi: Hinman'ın Ürolojik Cerrahi Atlası 3. Baskı. 2014. Çeviri editörü: Prof. Dr. Öztuğ ADSAN. Bölüm 1-2-3 çevirisi (syf 1-109): Dr. Yavuz Tarık ATİK

Ulusal bilimsel kongre, sempozyum ve panellerde sunulan sözlü bildiriler

BÜYÜK ÜROLOJİ BULUŞMASI-2013

Böbrek taşlarının tedavisinde cerrahi tercihlerimiz.

Parmakla rektal muayene prostat değerlendirmesinde halen değerini korumaktadır

2.ÜROLOJİK CERRAHİ KONGRESİ-2014

Çocukluk çağı enürezisi ile kısa intravajinal ejakülasyon latans süresi arasındaki ilişki

Sünnet operasyonunda uygulanan kaudal ve penil bloğun postoperatif dönemde etkinliklerinin karşılaştırılması

Permatür ejakülasyonun psikososyal boyutu

Stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisi için yeni bir teknik: Sınırlı Anterior Vajinal Duvar Örne

Comparison of postoperative period events of caudal and penile block in circumcision operation

Two Years Results of a Novel Technique for Anterior Vaginal Wall Prolapse Repair: Anterior Vaginal Wall Darn

ULUSAL ÜROLOJİ KONGRESİ-2015

İyatrojenik üreter yaralanmalı olgulara yaklaşım: retrospektif analiz

İleri evre uterovajinal prolapsus tedavisindeki cerrahi sonuçlarımız

BPH'lı hastalarda 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin kemik mineral dansitesi üzerine etkileri

Ulusal bilimsel kongre, sempozyum ve panellerde sunulan posterler

İŞLEVSEL ÜROLOJİ KONGRESİ-2015

İleri evre uterovajinal prolapsus tedavisindeki cerrahi sonuçlarımız

ÜROONKOLOJİ KONGRESİ-2015

Mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomiyle beraber ileal konduit yapılan hastalarda konduit ilişkili komplikasyonlar

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Verdiği konferans ya da seminerler

MS Hasta Okulu- MS Hastalarında Ürolojik ve Cinsel İşlev Bozuklukları- 2014

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Retrograd intrarenal cerrahi kursu- 2014 İstanbul

Challenges in Laparoscopy and Robotics- 2015 Derince

Ürodinami kursu- 2016 İstanbul

İstatistik kursu- 2017 Sakarya