

# Prematür ejakülasyon tedavisinde güncel yaklaşımlar

## Current approaches in the treatment of premature ejaculation

Ramazan Aşçı<sup>1</sup>

## ÖZ

**AMAÇ:** Prematür ejakülasyon tedavisinde güncel gelişmelerin gözden geçirilmesi

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Web of Science, Pubmed, Scopus ve Google Scholar gibi elektronik akademik veri tabanları aramalarından elde edilen prematür ejakülasyon tedavisi ile ilgili araştırma çalışmaları, derleme ve ilgili metinlerin gözden geçirilmesi ile hazırlanmıştır.

**BULGULAR:** Avrupa İlaç Ajansı (EMA) kısa etkili SSRI olan dapoksetin ve ötektik lidokain/prilokain doz ayarlamalı aerosol sprey'i PE'nin gerektiğinde tedavisi için önermektedir. Yaşam boyu PE tedavisinde PDE5i ilaçların tek başına veya SSRI'lerle kombine şekilde kullanılması daha etkindir. Anteportall PE tedavisinde topikal anestetikler ile PD5i veya SSRI kombinasyonları etkili olabilir. Kazanılmış PE tedavisinde psikoseksüel/davranış tedavileri ile kombine farmakolojik tedaviler yararlı olabilir.

**SONUÇLAR:** Yaşam boyu PE tedavisinde ilk seçenek farmakoterapi olmalıdır. Özellikle anteportall PE'si olan erkeklerde periferik ve santral etkili kombine farmakolojik tedaviler yararlı olabilir. Ötektik lidokain/prilokain doz kontrollü sprey, endikasyon dışı kullanılan SSRI tedavisi için alternatif olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** prematür ejakülasyon, intravajinal ejakülasyon zamanı, PDE5 inhibitörleri, SSRI, topikal anestetikler, tedavi

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To review current developments in the treatment of premature ejaculation

**MATERIAL AND METHODS:** Research studies, reviews, related texts related to premature ejaculation therapy obtained from electronic academic databases such as Web of Science, Pubmed, Scopus and Google Scholar were reviewed.

**RESULTS:** The European Medicine Agency (EMA) recommends short-acting SSRI dapoxetine and eutectic lidocaine/prilocaine metered-dose aerosol spray for the on-demand treatment of PE. PDE5i drugs alone or in combination with SSRIs are more effective in the treatment of lifelong PE. Topical anesthetics and combinations of PD5i or SSRI may be effective in the treatment of anteportall PE. Pharmacological therapies combined with psychosexual/behavioral therapies may be useful in the treatment of acquired PE.

**CONCLUSIONS:** Pharmacotherapy should be the first option for lifelong PE. Combined pharmacological therapies with peripheral and central effects may be beneficial, especially in men with anteportall PE. Eutectic lidocaine/prilocaine metered-dose aerosol spray may be an alternative for off-label SSRI treatment.

**Keywords:** premature ejaculation, intravaginal ejaculation latency time, PDE5 inhibitors, SSRIs, topical anesthetics, treatment

## GİRİŞ

Prematür ejakülasyon (PE) yaygın bir erkek cinsel işlev bozukluğu olmasına rağmen, patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Hastalar genellikle sorunları için tedavi aramazlar ve hekimlerin çoğu da PE'nin etkili tedavisi konusunda deneyimli değildir. Sonuç olarak hastalar yanlış tanı alabilir veya uygun olmayan tedavi görebilir.

Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) yaşam boyu, kazanılmış, değişken ve PE benzeri ejakülasyon bozukluğu (sübjektif PE) şeklinde dört tip PE tanımlamıştır.<sup>[1]</sup> PE

tanımı ve araştırma yöntemlerindeki farklılıklar epidemiyolojik çalışmalarda PE prevalansını farklı gösterebilir. PE'li olguların çoğunun tedavi aramaması nedeniyle klinik ve genel popülasyonda PE prevalansları farklıdır. Türkiye ve Çin'de yapılan toplum kesitli prevalans çalışmalarında sırasıyla yaşam boyu PE %2,3 ve %3,2, kazanılmış PE %3,9 ve %4,8, değişken PE %8,5 ve %11,4 ve sübjektif PE %5,1 ve %6,4 oranlarında saptanmıştır.<sup>[2,3]</sup> Genel popülasyondaki yaşam boyu ve kazanılmış PE'nin yaklaşık %5'lik prevalansı, genel popülasyonun %5'inde intravajinal ejakülasyon zamanının (İVEZ) iki dakikanın altında olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile tedavi arayanların çoğu yaşam boyu PE'li olgulardır.

PE'nin etiyolojisi için öne sürülen anksiyete, penis aşırı duyarlılığı ve 5-HT reseptör fonksiyon bozukluğu gibi psikolojik ve biyolojik hipotezleri destekleyecek veriler yetersizdir.<sup>[4,5]</sup> Erektile disfonksiyonlu (ED) erkeklerin yaklaşık yarısında PE de görülmektedir. ED ile ilgili yüksek düzeyde performans kaygısı PE'yi kötüleştirir. PE'li erkekler ejakülasyona kadar geçen süreyi uzatmak için cinsel

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

**Yazışma Adresi/ Correspondence:**

Prof. Dr. Ramazan Aşçı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 55139 Samsun, Türkiye

Tel: +90 532 788 75 46

E-mail: rasci60@gmail.com

**Geliş/ Received:** 21.06.2019

**Kabul/ Accepted:** 18.07.2019

uyarılmayı azaltmaya çalışırlar ve dolayısıyla bu olguların da yaklaşık %35'inde ED gelişmektedir.<sup>[6]</sup>

Ejakülasyon, duyu reseptörleri ve afferent sinir yollarının yanı sıra beynin motor ve duyu alanları ile spinal motor alanlarının koordinasyonunu ve efferent sinir etkileşimini gerektiren oldukça karmaşık bir işlemdir. Ejakülasyonun kontrolü, supraspinal ve spinal çekirdeklerin her yerine dağılmış çeşitli nörotransmitterler aracılığı ile yapılır. Hayvan çalışmalarında santral olarak serotonin [5-hidroksitriptofan (5-HT)], dopamin (DA) ve oksitosin (OT), opioidler, gama aminobutirik asit (GABA), nitrik oksit (NO) ve norepinefrin (NE); spinal kord seviyesinde GABA, OT, 5-HT ve P Maddesi; periferde NE, asetil kolin (Ach), NO, OT, pürinler (P2), 5-HT ve duyu reseptörlerinin ejakülasyonda görev aldıkları gösterilmiştir.<sup>[7]</sup>

PE'nin farmakolojik tedavisi santral ve periferik ejakülasyon düzenleyici mekanizmaları hedeflemektedir (Şekil 1).<sup>[8-10]</sup>

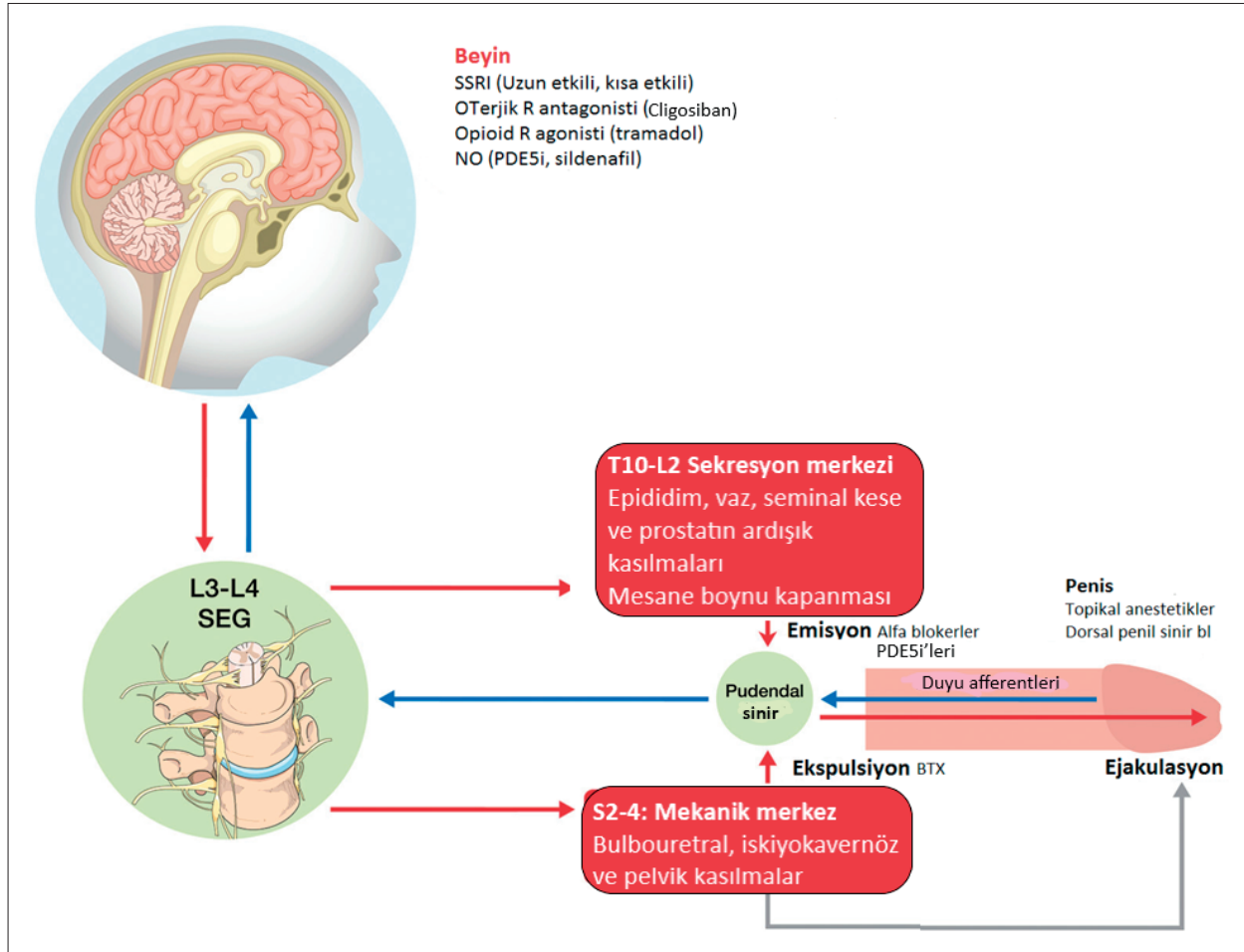
Bu çalışmada amaç kendisinde endişe, sıkıntı, hayal kırıklığı, cinsel ilişkide özgüven kaybı ve ED; partnerinde istek, uyarılma ve orgazm bozuklukları gibi cinsel işlev bozukluklarına yol açan PE'nin tedavisindeki güncel gelişmeler derlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Web of Science, Pubmed, Scopus ve Google Scholar gibi elektronik akademik veri tabanları aramalarından elde edilen araştırma çalışmaları, derleme ve ilgili metinlerin daraltılmış gözden geçirilmesi ile hazırlanmıştır. Veri tabanı araştırmalarında "prematüre ejaculation, intravaginal ejaculation latency time, ejaculatory control, PDE5 inhibitors, SSRİs, topical anesthetics, tramadol, oxytocin receptor antagonists, surgical treatment of PE ve treatment" anahtar kelimelerin kombinasyonları kullanılmıştır. Ağustos 2000-Haziran 2019 tarihleri arasında yayımlanmış 54 çalışma bu derleme için uygun bulunmuştur.

## BULGULAR

PE için psikolojik/davranış tedavileri, daha sıklıkla farmakolojik tedaviler ve bu tedavilerin kombinasyonu kullanılır. Tedavi yöntemlerinin kombinasyonu ile genellikle daha iyi sonuçlar alınır. PE tedavisi için endikasyon almış dapoksetin ve ölçülü-doza prilokain+lidokain aerosol sprey dışında kullanılan ilaçların çoğu endikasyon dışıdır. PE tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. PE'nin farmakolojik tedavisinde hedefler.<sup>[7-10]</sup> (SEG, spinal ejakülasyon merkezi; OTerjik R, oksitosinerjik reseptör; BTX, botoks)

**Tablo 1.** PE tedavisinde yaygın kullanılan ilaçların avantaj ve dezavantajları.<sup>[13,15,18]</sup>

<i>İlaç-tedavi</i>	<i>Avantaj</i>	<i>Dezavantaj</i>	<i>Kanıt</i>
Cinsel/Davranış Tedavileri	Ucuz İlaçlarla kombine edilirse daha başarılı	Zaman alıcı Monoterapi olarak sınırlı etkili Bırakıldığında etkisi düşük	LE 3b Gr C
<b>Uzun etkili SSRİ</b> (paroksetin, fluoksetin, sertralin, citalopram) Günlük kullanım Endikasyonsuz	Günlük kullanımda etkili, İVEZ 4–8 kat artar (paroxe) Ucuz	LH de kullanımda etkisi az Yan etkileri fazla SSRI sendromu riski	LE1a Gr A
<b>Kısa etkili SSRİ</b> (dapoksetin) Gerektiğinde kullanım Endikasyon+	Kısa yarı ömürlü İVEZ 3–4 kat artar	Pahalı Yan etkileri Bırakma oranı >%50	LE1a Gr A
<b>Trisiklik antidepressan (TCA)</b> (klomipramin) Gerektiğinde kullanım Endikasyonsuz	Günlük ve gerektiğinde kul- lanımında İVEZ 4–6 kat artar Ucuz	Cinselliğin spontan doğasını etkiler Yan etkileri fazla	LE1a Gr A
<b>PDE5i</b> (sildenafil, tadalafil, vardenafil) Gerektiğinde kullanım Endikasyonsuz	PE+ED’de etkisi iyi Sadece PE’de etkisi ılımlı	Yan etkileri var Pahalı?	LE 3a Gr C
<b>Tramadol</b> (12,5–50 mg) Gerektiğinde kullanım Endikasyonsuz	Etkinliği iyi İVEZ 6 kata kadar artar	Endikasyon dışı kullanım İlaç bağımlılığı Yan etki	LE 2a Gr B
<b>Alfa bloker</b> (tamsulosin ve silodosin) Endikasyonsuz	İlımlı etki, İVEZ 2–4 kat	Ejakulat volümü azlığı Endikasyon dışı kullanım	LE 1b Gr B
<b>Topikal anestetik kremler</b> (prilokain+lidokain) Gerektiğinde kullanım	Etkinliği iyi Ucuz	Uyuşukluk, ED, anorgazmi Vajinal transfer	LE 1b Gr A
<b>Ötektik lidokain/prilokain doz ayarlamalı aerosol sprey</b> Gerektiğinde Endikasyonlu	Etkinliği yüksek İVEZ 6–10 kat artar, Hızlı etki (5–10 dk) Ucuz	Genital hipoestezi ve vajinal transfer (%4–6)	LE 1b Gr A

## Psikolojik/Davranış Tedavileri

PE’ye yol açan psikolojik ve kişilerarası sorunların çözümü için psikoseksüel ve ilişki danışmanlığı psikolojik tedavinin amacını oluşturur. Durdur-başlat, sıkma, duygusal odaklanma, mastürbasyon, valsava ve pelvik taban egzersizleri gibi fiziksel teknikler ile ejakülasyonu geciktirmek, cinsel özgüven ve cinsel becerilerini geliştirmeye yardım etmek amaçlanır. Cooper ve arkadaşları, toplam 521 olguluk 10 adet randomize kontrollü çalışmayı kapsayan sistematik gözden geçirmelerinde çeşitli davranışsal tedavilerin etkinliğini değerlendirmişlerdir.<sup>[11]</sup>

Yazarlar, PE için davranışsal tedavilerin IELT ve diğer sonuçları hiç tedavi almayanlara kıyasla önemli ölçüde iyileştirdiğine dair sınırlı kanıt bulunduğunu rapor etmiştir. Bununla birlikte, davranış tedavilerinin ilaç tedavileriyle kombinasyonu ilaç monoterapisine göre daha iyi sonuçlar vermektedir.<sup>[12]</sup>

## SANTRAL ETKİLİ İLAÇLAR

Santral etkili ilaçların çoğu endikasyon dışı kullanılır. Uzun etkili selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRİ) ve trisiklik antidepressanlar (TCA) en yaygın kullanılan endikasyon dışı ilaçlardır. Araştırma aşamasında olan oksitosin

(OTerjik) reseptör antagonisti (cligosiban) ile etkinliği gösterilmiş opioid reseptör agonisti (tramadol) ve fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörleri (PDE5i) de santral etkili ilaçlardır. Kısa etkili bir SSRİ olan dapoksetin ise birçok ülkede endikasyonlu kullanılmaktadır.

## Uzun Etkili SSRİ’ler

Spesifik olarak 5-HT1B ve 5-HT2C reseptörlerinin aktivasyonu ejakülasyon yolağını inhibe eder ve ejakülasyonu geciktirirken, buna karşın 5-HT1A reseptör aktivasyonu ejakülasyonu hızlandırmaktadır. SSRİ’lerin presinaptik ve somatodendritik serotonin taşıyıcıları inhibe ederek toplam santral 5-HT nörotransmisyonunu ve postsinaptik 5-HT reseptörlerinin toplam aktivitesini arttırdığına inanılmaktadır. Ayrıca, sinaps aralığında serotonin artışına yol açan SSRİ’ler 5-HT1A ve 5-HT1B reseptörlerini duyarısızlaştırarak ejakülasyon yolağı üzerine inhibitör etki yapar.

Çok sayıda yapılmış çalışmaya göre günlük kullanılan SSRİ’ler İVEZ’i önemli oranda artırmaktadır.<sup>[13]</sup> İVEZ’i paroksetin günlük 10–40 mg (standart doz 20 mg) dozlarda sekiz, sertralin 50–200 mg ve fluoksetin 20–40 mg dozlarda beşer kat ile citalopram 20–40 mg dozlarda iki

kat uzatmaktadır.<sup>[14]</sup> Günlük kullanımında uzun etkili SSRİ ilaçların ejakülasyonu geciktirme etkisi tedaviye başladıktan bir hafta sonra başlarken, serotonin reseptör duyarsızlaşmasıyla maksimal etki iki veya üç hafta sonra ortaya çıkar. Ayrıca, 5-HT reseptörü duyarsızlaştırma vücudun 5-HT reseptörlerinin üretimini arttırmasına neden olabileceğinden, SSRİ'lerin etkinliği 6–12 aylık tutarlı kullanımdan sonra azalabilir.<sup>[15]</sup> Cinsel ilişkiden dört-altı saat önce gerektiğinde alınan paroksetin, sertralin ve fluoksetinin sonuçları günlük kullanıma göre daha azdır.

Üreme çağındaki erkeklerin önemli sorunu olan PE'nin tedavisinde kullanılan uzun etkili SSRİ'ler halsizlik, uyuşukluk hali, esneme, bulantı-kusma, diyare ve aşırı terleme gibi genel yan etkilere; libido azalması, anejakülasyon, anorgazmi ve ED gibi istenmeyen cinsel sorunlara yol açabilir. Uzun süreli kullanımlarında erkek üreme sistemine de önemli yan etkileri olur. Sertralin ve citalopram sperm motilitesi ve konsantrasyonunu düşürürken, paroksetin sperm DNA fragmentasyonunu arttırmaktadır.<sup>[16–18]</sup> Dolayısı ile PE tedavisi için endikasyon dışı uzun etkili SSRİ'lerin kullanılması medikal ve etik sorun oluşturabilir. Bu tür ilaçların PE tedavisinde tek başına kullanılması hastalardan aydınlatılmış onay almayı gerektirir.

### Kısa Etkili SSRİ

Kısa etkili bir SSRİ olan dapoksetin, Avrupa Birliği ve diğer bazı ülkelerde PE tedavisi için endikasyon almıştır. Gerektiğinde ilişkiden bir-üç saat önce 30 veya 60 mg dozlarda alınır ve İVEZ'i üç-dört kat artırır.<sup>[19]</sup> Uzun etkili SSRİ'lere göre yan etki profili daha iyi olmasına rağmen, dapoksetin tedavisi alan hastaların fiyat ve etkinlik sorunları nedeniyle tedaviden 3, 6, 12 ve 24 ay sonra ilacı bırakma oranları sırasıyla %61,6, %79,1, %87,3, ve %90,1 bulunmuştur.<sup>[20]</sup> Yaşam boyu PE'li olgulara göre kazanılmış PE (İVEZ > 2 dakika)'li olgularda ilacı bırakma süresi daha kısa ve oranı daha yüksektir.

Dapoksetin ve diğer uzun etkili SSRİ'lerin tedavi olarak başlandığı yaşam boyu PE'li olguları kapsayan bir çalışmada ilacı bırakma oranları paroksetin için %28,8 ve dapoksetin için %70,6 bulunmuştur.<sup>[21]</sup> Dapoksetin için bırakma nedeni beklentiye karşılayamayan düşük etkinlik ve yan etki profilidir.

### Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNRI)

Sinaptik aralıkta 5-HT ve NE birikmesini sağlayan bu ilaçlar PE tedavisinde kullanılabilir. PE için duloksetin tedavisi verilen iki çalışmada duloksetinin plesaboya göre İVEZ'i önemli oranda uzattığı, cinsel isteği ve hoşnutluğu artırırken PE ile baş etme stresini azalttığı gösterilmiştir.<sup>[22,23]</sup>

### Trisiklik Antidepresanlar

Depresyon, obsesif kompulsif ve panik hastalıkların tedavisinde klomipramin 50–100 mg dozlarda başlanır ve ideal etkili doz için 250 mg'a kadar çıkılır. Anti-depresanlar içinde en kuvvetli serotonin geri alım inhibitörüdür. PE tedavisinde 25–50 mg dozlarda endikasyon dışı kullanılır. Günlük 12,5–50 mg dozlarda kullanılan klomipramin'in İVEZ'i altı kat artırdığı rapor edilmiştir.<sup>[24]</sup> Yakın zamanda 15 ve 30 mg klomipramin'in gerektiğinde kullanımının İVEZ üzerine etkileri araştırılmıştır.<sup>[25]</sup> İVEZ'i iki dakikanın altındaki 101 olguyu kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, fiks doz, paralel grup bir klinik çalışmada ilişkiden 2–6 saat önce alınan 15 ve 30 mg klomipramin'in İVEZ'i önemli oranda artırdığı saptanmıştır.<sup>[25]</sup> Risk-yarar oranı göz önüne alındığında 15 mg'lık dozun etkili ve yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[25]</sup> Olguların %32,5'inde psikiyatrik ve gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. İlişkiden 2–6 saat önce alınma gerekliliğinin cinselliğin spontan doğasını bozuyor olması ve yan etkileri PE tedavisinde klomipramin kullanımını kısıtlamaktadır.

### Oksitosin Reseptör Antagonisleri

Oksitosin reseptör uyarımı ejakülasyonu hızlandırmaktadır. Epelsiban ve cligosiban iki OTerjik reseptör antagonistidir. Epelsiban beyin omurilik sıvısına geçmediği için periferik etkilidir ve PE tedavisinde etkisinin olmadığı anlaşılmıştır.<sup>[26]</sup>

Cligosiban, selektif OTerjik reseptör antagonistidir ve oral alındığında santral sinir sistemi dokularına hızlı geçmektedir. Beyin spinal kord seviyesindeki OTerjik reseptörleri bloke etmektedir. Faz 1 çalışmasında 400-800 mg oral doz aralığında yan etkileri tolere edilebilir farmakolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[27]</sup> Yaşam boyu PE'li olguları kapsayan faz 2b çalışmada ilişkiden 1-6 saat önce alınan 400 ve 800 mg kapsül cligosiban İVEZ'i 61 saniye artırırken, plesabo 16.4 saniye artırmıştır.<sup>[28]</sup> Daha sonra yapılan yaşam boyu PE'li olguları kapsayan çok merkezli çalışmada 400, 800 ve 1200 mg kaplet cligosibanın plaseboya göre İVEZ'i önemli oranda düzeltmediği gösterilmiştir.<sup>[29]</sup>

### Tramadol

Tramadol, opioid reseptör agonisti ve norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitör özelliklerine sahip santral etkili bir analjeziktir. PE tedavisinde tramadol'un kullanıldığı 11 klinik çalışmayı kapsayan bir derlemede cinsel aktiviteden 1–2 saat önce gerektiğinde alınan 25–89 mg dozlardaki tramadol'un doza bağlı olarak İVEZ'de üç dakikaya varan (ortalama 2,77 dakika) net artış sağladığı gösterilmiştir.



[30-32] Tek kullanımda bile ihmal edilemez alışkanlık riski nedeniyle tramadol, diğer tedavilerin işe yaramadığı seçilmiş olgularda kullanılmalıdır.

## PERİFER ETKİLİ İLAÇLAR

### PDE5i

PDE5i'lerin ejakülasyonu santral ve periferik düzeneklerle uzattığı düşünülmektedir. Santral etkisini mediyal preoptik alanda (MPOA) NO uyarımını artırarak sempatik tonusu azaltması ile yaptığı hipotezlenmiştir.<sup>[15]</sup> PDE5 beyin dokusunda da üretilmektedir ve PDE5i'ler kan-beyin bariyerini geçebilir. Periferik etkisini ejakülasyonun emisyon fazında etkili vaz, seminal kese, prostat ve uretra düz kaslarını gevşetmesi, periferik aneljezi sağlaması ve ereksiyon kalitesi ve süresini uzatması ile yapmaktadır.<sup>[33]</sup> AUA, EAU ve ISSM kılavuzları PE ve ED'li olguların ilk basamak tedavisinin PDE5i ilaçlarla yapılmasını kuvvetle önermektedir. Bu arada pür PE'li olgularda PDE5i'lerin tümünün (sildenafil, tadalafil ve vardenafil) plaseboya karşı İVEZ'i önemli oranda uzattığı gösterilmiştir.<sup>[34]</sup> Bir başka sistematik derlemede tedavi etkinliği açısından PDE5i ile SSRİ arasında fark bulunamazken, PDE5i ve SSRİ kombinasyonunun SSRİ monoterapisine göre daha etkili, ancak yan etkilerinin daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>[34]</sup> Aynı derlemede farklı PDE5i'lerin etkinlikleri arasında anlamlı bir fark saptanamazken, PDE5i'lerin etkinliği SSRİ'lerinkine göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>[35]</sup> Kılavuzlar PDE5i'leri yaşam boyu PE'si ve ek olarak ED'si olan olgularda ilk seçenek tedavi olarak önermektedir. EAU kılavuzu sildenafil'i ED'si olmayan PE'li olguların tedavisi için de önermektedir.<sup>[36]</sup>

### Alfa 1 Adrenoreseptör Blokerleri

Alfa 1 blokerler vaz, seminal keseler, prostat ve uretra düz kaslarının gevşemesini sağlayarak ejakülasyonun emisyon fazını geciktirir veya ejakulat miktarını azaltırlar. PE tedavisinde kullanılan ve İVEZ'de istatistiksel olarak anlamlı artış sağlayan alfa-1 blokerler tamsulosin, silodosin, terazosin ve alfuzosindir. Terapötik dozlarda, alfa blokerlerin yan etkileri nadirdir. Kazanılmış PE'li 24 olguluk bir seride ilişkiden bir saat önce alınan silodosin ve naftopidil bazal 1,9 dakika olan İVEZ değerini sırasıyla 7,6 ve 4,1 dakikaya yükseltmiştir.<sup>[37]</sup> PE tedavisinde alfa 1 adrenoreseptör blokerleri çok seçilmiş (alt üriner sistem semptomları ve PE'si olan) olgularda alternatif olabilir.

## TOPİKAL ANESTETİKLER

### Lidokain/Prilokain Krem:

Çok geniş randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, penise topikal uygulanan lidokain/prilokain krem

ile İVEZ'de önemli iyileşme sağlanmış ve başarı oranı %80 olarak rapor edilmiştir.<sup>[38]</sup> Cinsel ilişkiden 10 ila 30 dakika önce uygulanan lokal anestetik ilaçların en önemli dezavantajı dozaj sorunudur. Aşırı dozda glans ve penis cildinin uyuşmasına neden olarak erektil yetmezliğe kadar giden cinsel tatmin sorunlarına, düşük dozda ise PE tedavisinin etkisiz kalmasına neden olabilirler. Koitustan önce kremin iyi temizlenmemesi transvajinal emilim ve vajinal uyuşukluğa yol açabilmektedir.

### Lidokain Sprey

Promescent spray® (Absorption Pharmaceuticals, Huntington Beach, CA, ABD) adında ticari olarak satılan lidokain bazlı sprej, PE rapor eden 91 olgu tarafından kullanılmış sprej ile İVEZ 11,16 dakikaya uzarken, sprejsiz 6,81 dakikada kalmıştır. Sprej ile partner orgazmı oranı %65,6 iken, sprejsiz %44,1 olarak bulunmuştur.<sup>[39]</sup>

### Ötektik Lidokain/Prilokain Doz Ayarlamalı Sprej

Pür baz lidokain 150 mg/mL ve prilokain 50 mg/mL içeren bu karışım doz ayarlamalı aerosol sprej olarak ilişkiden beş dakika önce glans penis mukozasına uygulanmaktadır. İki lokal anestetik ötektik ve pür baz karışımı olan ilaç non-keratinize veya az kretanize dokulardan kolayca emilirken, keratinize ciltten emilmez.<sup>[40]</sup> Glans penise uygulandığında hızlı absorbe olur ve yaygın ve hızlı nöral blokaj yapar. Penis shaftı cildinden emilmediği için peniste yaygın uyuşukluğa neden olmaz. Yaşam boyu PE'li 539 olgu ve partnerlerini kapsayan iki adet çok merkezli faz 3 çalışmada ötektik lidokain/prilokain sprej'in İVEZ süresinin geometrik ortalamasını bazal değer olan 0,6 dakikadan 3,8 dakikaya uzattığı gösterilmiştir.<sup>[25]</sup> İVEZ süresindeki artış oranı plaseboda 1,7 kat ve ilaç grubunda 6,3 kat bulunmuştur. Üç aylık tedavi sonucunda da İVEZ'deki uzama devam etmektedir. Ejakülasyon kontrolü, cinsel tatmin ve stres ile baş etmede olumlu sonuçlar elde edilmiştir.<sup>[41]</sup> Olguların %9,6'sında genital hipoestezi ve ED gibi yan etkiler görülürken, partnerlerinin %6'sında vulvovajinal yangı ve genital hipoestezi saptanmıştır.<sup>[41]</sup>

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) PE tedavisi için doz ayarlamalı ötektik lidokain/prilokain sprej'e onay verirken, ISSM Uzmanlar Komitesi endikasyon dışı kullanılabileceğini önermektedir (kanıt düzeyi, L1a).<sup>[18]</sup>

### Penil Dorsal Sinir Modülasyonu ve Nörektomi

EAU, AUA ve ISSM kılavuzlarının önermediği dorsal penil sinire yönelik girişimsel ve cerrahi tedaviler, medikal tedaviye yanıtız hipersensitif penisli, yaşam boyu veya

anteportal PE'li olgularda Asya ülkelerinde sık kullanılır. Hiyaluronik asit enjeksiyonu ile yapılan glans penis augmentasyonu, bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda dorsal penil sinirin (DPS) perkütan kriyoablasyonu, dorsal penil sinir nöromodülasyonu ve mikrocerrahi selektif dorsal nörektomi gibi yöntemlerin kullanıldığı bu tip tedaviler de-neyseldir.<sup>[13,42,43]</sup>

## KOMBİNE TEDAVİLER

Literatürde santral ve periferik etkili ilaçların kombine kul-lanımı ile daha iyi İVEZ ve memnuniyet sonuçları alındığı, ancak yan etki oranlarının daha yüksek olduğu konusunda görüş birliği vardır.

### Psikoseksüel ve Farmakolojik Tedaviler:

Literatürde farmakoterapi ve psikoseksüel/davranış tedavi kombinasyonunun, PE hastalarının çoğunluğu için en uy-gun tedavi seçeneği oluşturduğu konusunda görüş birliği vardır.<sup>[12,44]</sup> Ancak cinsel davranış tedavisi uzun sürelidir ve çiftlerin katılımını gerektirir. Hastaların çoğu cinsel davra-nış tedavisi yapabilen uzman bulamaz veya balsa da zaman ve ücret sorunu yaşar.

### PDE5i ve SSRİ Kombinasyonları

Son iki yıl içinde yayımlanan iki adet sistematik derleme ve meta-analizden birincisinde PE tedavisinde PDE5i'lerin plaseboya, PDE5i ve SSRİ kombinasyonunun SSRİ mo-noterapisine göre daha etkili olduğu saptanmıştır.<sup>[34]</sup> İkincisinde ise 6145 olguyu kapsayan beş meta-anali-zin yeniden sistematik gözden geçirilmesi yapılmıştır.<sup>[35]</sup> Kombine tedavinin PDE5i veya SSRİ monoterapilerine ve PDE5i tedavisinin SSRİ tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[35]</sup> PDE5i tedavisi alan ED ve PE'li olgula-ra kısa etkili dapoksetin eklendiğinde, kombine tedavinin dapoksetine göre PE'yi daha iyi düzelttiği gösterilmiştir.<sup>[35]</sup> Tek kör plasebo-kontrollü bir klinik çalışmada yaşam boyu PE için gerektiğinde kullanılan paroksetin 30 mg, dapoksetin 30 mg, sildenafil 50 mg ve sildenafil 50 mg + dapoksetin 30 mg tedavileri karşılaştırılmıştır.<sup>[45]</sup> Plaseboya göre tüm tedavi gruplarında İVEZ ve memnuniyet skor-ları düzelerken, sildenafil ile kombine dapoksetin tedavisi diğer monoterapilere göre daha iyi sonuçlar vermiştir.<sup>[45]</sup> Sildenafil 50 mg ve dapoksetin 30 mg fiiks doz tabletle-rin kullanıldığı yaşam boyu PE ve ED'li bir olgu serisinde İVEZ'in 3,08 kat uzadığı rapor edilmiştir.<sup>[46]</sup> Dolayısı ile monoterapiden yarar göremeyen ED'li veya ED'siz PE'li olgularda PDE5i ve kısa etkili SSRİ kombine tedavisi iyi bir seçenek olabilir.

## SSRİ ve Lokal Anestetik Kombinasyon Tedavileri

Topikal anestetikler ve SSRİ'nin kombine kullanıldığı iki çalışma Türkiye kaynaklıdır. İki ay süreyle günlük 20 mg ile başlayıp 40 mg fluoksetin ile tedavi edilen 26 olguya karşın, 20 mg fluoksetin ve lokal lidokain kombinasyonu ile tedavi edilen 17 olgunun sonuçları karşılaştırılmış ve sırasıyla olguların %30,8 ve %52,9'da tedavinin başarılı ol-duğu bildirilmiştir.<sup>[47]</sup> Diğer çalışmada cinsel ilişkiden dört saat önce 20 mg fluoksetin alan hastalara üç ay süreyle aynı doz fluoksetin ve ilişkiden 30 dakika önce lidokain krem tedavisi uygulanmıştır.<sup>[48]</sup> Kombine tedavinin, tedaviyi bi-tiren 46 olgunun %86'sında kronometre ile ölçülen İVEZ de önemli ve orta derecede düzelmeler oluşturduğu rapor edilmiştir.<sup>[48]</sup> Dapoksetin ve lokal anestetiklerin kombin-asyonu ile ilgili bir çalışma saptanamamıştır. İVEZ'i 1–2 da-kikanın altında veya anteportal PE'li olgularda kısa etkili SSRİ ve lokal anestetik tedavisi yararlı olabilir.

### PDE5i ve Lokal Anestetik Kombinasyonu

PE'li 84 hastayı kapsayan plasebo kontrollü bir klinik ça-lışmada sildenafil 50 mg, lokal EMLA (%2,5 lidokain ve %2,5 prilokain içeren) krem, EMLA ve sildenafil 50 mg kombinasyonu karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisinin (%86,4) plasebo (%40), sildenafil (%55) ve EMLA krem (%77,3) tedavilerinden üstün olduğu rapor edilmiştir.<sup>[38]</sup> Yaşam boyu PE'li 78 olgudan oluşan üç kollu bir çalışmada üç ay süreyle ilişkiden beş dakika önce uygulanan lidokain sprey (10 g/100 ml), günlük tadalafil 5 mg ve günlük tada-lafil 5 mg ve lidokain sprey kombinasyonunun etkinlikleri araştırılmıştır.<sup>[49]</sup> Bazal İVEZ değerleri benzer olan olgular-dan kombinasyon tedavisi alanların ortalama İVEZ'i 5,6 dakika bulunurken, tadalafil ve sprey grubunda sırasıyla 3,4 ve 3,7 dakika saptanmıştır (p<0,001).<sup>[49]</sup> Literatürde ötektik lidokain/prilokain doz kontrollü sprey ve PDE5i kombinasyonu ile ilgili bir çalışma saptanamamıştır.

### Yeni Tedavi Arayışları

Modafinil, D2 reseptör üzerinden dopaminerjik aktiviteyi inhibe ederken serotonerjik aktiviteyi aktive eder ve ejakü-lasyonu geciktirebilir.<sup>[50]</sup>

Akupunktur, PE tedavisinde akupunktur ve dapoksetin et-kinliğini karşılaştıran bir çalışmada akupunkturun ejakü-lasyonu geciktirdiği, ancak dapoksetin ile karşılaştırıldığın-da daha az etkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>[51,52]</sup>

DA-8031, kısa etkili potent bir serotonin transporter inhi-bitörüdür. PE tedavisinde kullanılabilir.<sup>[53]</sup>

Botulinum-A toksin, ratlarda bulbospongios kas içine en-jekte edildiğinde ekspulsiyonu inhibe etmektedir.<sup>[54]</sup>

## SONUÇ

Öncelikle PE ile birlikte saptanan ED, diğer cinsel disfonksiyonlar, endokrin sorunlar veya genitoüriner enfeksiyon tedavisi edilmelidir. Yaşam boyu PE tedavisinde ilk seçenek farmakoterapi olmalıdır. Özellikle anteportal PE'si olan erkeklerde periferik ve santral etkili kombine farmakolojik tedaviler yararlı olabilir. Ötekitik lidokain/prilokain doz kontrollü sprey, endikasyon dışı kullanılan SSRİ tedavisi için alternatif olabilir. Gerekteğinde kullanılan opioid reseptör agonisti tramadol SSRİ'lere zayıf bir alternatiftir. Bulgular, ED'li veya ED'siz PE'li olgularda PDE5i ilaçların özellikle sildenafilin tek başına veya diğer tedavilerle kombine şekilde kullanımının kuvvetli şekilde önerilebileceğini göstermektedir. Kazanılmış PE'nin tedavisinde psikoseksüel/davranış tedavileri ile kombine farmakolojik tedaviler daha etkilidir.

### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansal Destek

???

### Peer-review

Externally peer-reviewed.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Financial Disclosure

???

## KAYNAKLAR

1. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *Sex Med* 2014;2:41–59. [CrossRef]
2. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta ME, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med* 2011;8:540–8. [CrossRef]
3. Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, et al. 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* 2013;10:1874–81. [CrossRef]
4. McMahon CG, Jannini EA, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Transl Androl Urol* 2016;5:434–49. [CrossRef]
5. Waldinger MD. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. *Transl Androl Urol* 2016;5:424–33. [CrossRef]
6. Corona G, Rastrelli G, Limoncin E, Sforza A, Jannini EA, Maggi M. Interplay Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2015;12:2291–300. [CrossRef]
7. Clement P, Giuliano F. Physiology and Pharmacology of Ejaculation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119(Suppl 3):18–25. [CrossRef]
8. Gur S, Sikka SC. The characterization, current medications, and promising therapeutics targets for premature ejaculation. *Andrology* 2015;3:424–42. [CrossRef]
9. Andersson KE, Abdel-Hamid IA. Therapeutic targets for premature ejaculation. *Maturitas* 2011;70:26–33. [CrossRef]
10. Saitz TR, Serefoglu EC. Advances in understanding and treating premature ejaculation. *Nat Rev Urol* 2015;12:629–640. [CrossRef]
11. Cooper K, Martyn-St James M, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, et al. Behavioral therapies for management of premature ejaculation: a systematic review. *J Sex Med* 2015;3:174–188. [CrossRef]
12. Bao B, Shang J, Wang J, Dai H, Li X, Zhang K, et al. Efficacy and safety of behavioral therapy for premature ejaculation: Protocol for a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14056. [CrossRef]
13. Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, Gratzke C, Salonia A, Giuliano F. Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69:904–16. [CrossRef]
14. Porst H. Premature ejaculation. In: Porst H, Reisman Y, editors. *The ESSM syllabus of sexual medicine*. Amsterdam: Medix Publishers; 2012. pp.547–94.
15. Martin C, Nolen H, Podolnick J, Wang R. Current and emerging therapies in premature ejaculation: Where we are coming from, where we are going. *Int J Urol* 2017;24:40–50. [CrossRef]
16. Lee J. Potential Risks for the Off-Label Use of SSRIs in Premature Ejaculation (CME). *J Sex Med* 2010;7:2622–4. [CrossRef]
17. Koyuncu H, Serefoglu EC, Ozdemir AT, Hellstrom WJ. Deleterious effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on semen parameters in patients with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2012;24:171–3. [CrossRef]
18. Porst H, Burri A. Novel Treatment for Premature Ejaculation in the Light of Currently Used Therapies: A Review. *Sex Med Rev* 2019;7:129–40. [CrossRef]
19. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011;8:524–39. [CrossRef]
20. Park HJ, Park NC, Kim TN, Baek SR, Lee KM, Choe S. Discontinuation of dapoxetine treatment in patients with premature ejaculation: a 2-year prospective observational study. *J Sex Med* 2017;5:e99–105. [CrossRef]
21. Jern P, Johansson A, Piha J, Westberg L, Santtila P. Antidepressant treatment of premature ejaculation: discontinuation rates and prevalence of side effects for dapoxetine and paroxetine in a naturalistic setting. *Int J Impot Res* 2015;27:75–80. [CrossRef]
22. Athanasios Z, Polyanthi P, George K. The efficacy of duloxetine in the treatment of premature ejaculation. *Int Urol Nephrol* 2007;39:115–8. [CrossRef]
23. Ozcan L, Polat EC, Otuncemur A, Ozbek E. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment for premature ejaculation. *Int Urol Nephrol* 2015;47:283–7. [CrossRef]
24. Waldinger MD. Drug treatment options for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1077–85. [CrossRef]
25. Choi JB, Kang SH, Lee DH, Kim YS, Jeon JS, Choi WS, Kim SW. Efficacy and Safety of On Demand Clomipramine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. *J Urol* 2019;201:147–53. [CrossRef]



26. Shinghal R, Barnes A, Mahar KM, Stier B, Giancaterino L, Condrey LD, et al. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *J Sex Med* 2013;10:2506–17. [CrossRef]
27. Muirhead GJ, Osterloh IH, Whaley S, van den Berg F. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Doses of the Novel Oxytocin Receptor Antagonist Cligosiban in Development for Premature Ejaculation: Two Randomized Clinical Trials in Healthy Subjects. *J Sex Med* 2019;16:213–22. [CrossRef]
28. McMahon C, Althof S, Rosen R, et al. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Prolongs Intravaginal Ejaculatory Latency and Improves Patient-Reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Trial (PEPIX). *J Sex Med* 2019; 16:1178–1187.
29. Althof S, Osterloh IH, Muirhead GJ, et al. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Fails to Prolong Intravaginal Ejaculatory Latency in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIb trial (PEDRIX). *J Sex Med* 2019; 16:1188–1198.
30. Wu T, Yue X, Duan X, Luo D, Cheng Y, Tian Y, Wang K. Efficacy and safety of tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2012;80:618–24. [CrossRef]
31. Yang L, Qian S, Liu H, Liu L, Pu C, Han P, Wei Q. Role of tramadol in premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2013;91:197–205. [CrossRef]
32. Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. *BMC Urol* 2015;15:6. [CrossRef]
33. Krishnappa P, Fernandez-Pascual E, Carballido J, Martinez-Salamanca JI. Sildenafil/Viagra in the treatment of premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2019;31:65–70. [CrossRef]
34. Martyn-St James M, Cooper K, Ren S, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2017;3:119–29. [CrossRef]
35. Sun Y, Yang L, Bao Y, Liu Z, Liu L, Wei Q. Efficacy of PDE5Is and SSRIs in men with premature ejaculation: a new systematic review and five meta-analyses. *World J Urol* 2017;35:1817–31. [CrossRef]
36. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:804–14. [CrossRef]
37. Sato Y, Otani T, Amano T, Araki T, Kondou N, Matsukawa M, et al. Silodosin versus naftopidil in the treatment of premature ejaculation: a prospective multicenter trial. *Int J Urol* 2017;24:626–31. [CrossRef]
38. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006;67:388–91. [CrossRef]
39. Mark KP, Kerner I. Event-level impact of Promescent on quality of sexual experience in men with subjective premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2016;28:216–20. [CrossRef]
40. Porst H, Burri A. Fortacin™ Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urologia* 2017;84(Suppl 2):1–10. [CrossRef]
41. Dinsmore WW, Wyllie MG. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo controlled study. *BJU Int* 2009;103:940–9. [CrossRef]
42. Liu Q, Li S, Zhang Y, Cheng Y, Fan J, Jiang L, et al. Anatomic Basis and Clinical Effect of Selective Dorsal Neurectomy for Patients with Lifelong Premature Ejaculation: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med* 2019;16:522–30. [CrossRef]
43. Anaissie J, Yafi FA, Hellstrom WJ. Surgery is not indicated for the treatment of premature ejaculation. *Transl Androl Urol* 2016;5:607–12. [CrossRef]
44. Althof SE. Psychosexual therapy for premature ejaculation. *Transl Androl Urol* 2016;5:475–81. [CrossRef]
45. Abu El-Hamd M, Abdelhamed A. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Andrologia* 2018;50:e12829. [CrossRef]
46. Tuken M, Culha MG, Serefoglu EC. Efficacy and safety of dapoxetine/sildenafil combination tablets in the treatment of men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction-DAP-SPEED Study. *Int J Impot Res* 2019;31:92–6. [CrossRef]
47. Atan A, Başar MM, Aydoğanlı L. Comparison of the efficacy of fluoxetine alone vs. fluoxetine plus local lidocaine ointment in the treatment of premature ejaculation. *Arch Esp Urol* 2000;53:856–8.
48. Metin A, Kayigil O, Ahmed SI. Does lidocaine ointment addition increase fluoxetine efficacy in the same group of patients with premature ejaculation? *Urol Int* 2005;75:231–4. [CrossRef]
49. Dell’Atti L, Galosi AB, Ippolito C. A randomized single-center study to compare the efficacy and tolerability of tadalafil once daily plus lidocaine anesthetic spray on premature ejaculation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:1036–40. <https://www.europeanreview.org/article/12323>
50. Tuken M, Kiremit MC, Serefoglu EC. On-demand Modafinil Improves Ejaculation Time and Patient-reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation. *Urology* 2016;94:139–42. [CrossRef]
51. Sahin S, Bicer M, Yenice MG, Seker KG, Yavuzsan AH, Tugcu V. A Prospective Randomized Controlled Study to Compare Acupuncture and Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urol Int* 2016;97:104–11. [CrossRef]
52. Dai H, Li H, Wang J, Bao B, Yan Y, Wang B, Sun S. Effectiveness comparisons of acupuncture for premature ejaculation: Protocol for a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14147. [CrossRef]
53. Shin D, Lee S, Yi S, Yoon SH, Cho JY, Bahng MY, et al. Pharmacokinetics and tolerability of DA-8031, a novel selective serotonin reuptake inhibitor for premature ejaculation in healthy male subjects. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:713–23. [CrossRef]
54. Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, Grissom EM, Mandava SH, Sikka SC, et al. Effect of botulinum-A toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats. *J Sex Med* 2014;11:1657–63. [CrossRef]