

Erektile disfonksiyon şikâyeti ile başvurup eşlik eden prematür ejakulasyonu olan heteroseksüel hastalarda günlük tadalafil ve sertralin kombinasyon tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği

Efficacy and safety of daily tadalafil and sertraline combination therapy in heterosexual patients presenting with erectile dysfunction and concomitant premature ejaculation

Kemal Ertaş¹, Abdullah Akkurt², Zülfü Sertkaya³

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, erektil disfonksiyon (ED) yakınmaları ile başvuran ve eşlik eden erken boşalma (PE) semptomları olan hastalarda üç aylık takipte günlük tadalafil 5 mg ve sertralin 50 mg tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Bu prospektif, gözlemsel tek kollu çalışma, Mart ve Eylül 2021 arasında ED' ve eşlik eden Yaşam Boyu / edinilmiş PE'den muzdarip hastalar arasında gerçekleştirildi. Hastalarda ED tanısı için Uluslararası Erektile Fonksiyon - Erektile Fonksiyon İndeksi'nin (IIEF-EF) Türkiye geçerliliği kullanıldı. Hastalar PE tanısı için Erken Boşalma Teşhis Aracı (PEDT) anketini doldurdu. Ek olarak, Erken Boşalma Profili (PEP) skoru dolduruldu. Tüm hastalardan ayrıntılı tıbbi öykü alındı ve tam bir fizik muayene yapıldı. Dört haftalık takip sürecinden sonra hastalara günde 5 mg tadalafil ve sertralin 50 mg tablet verildi. Hastaların IELT süreleri 12 haftalık tedaviden sonra kaydedildi. Hastalara başlangıçta uygulanan PEP ve IIEF-EF anketleri tekrar dolduruldu. Ayrıca tedavi memnuniyeti açısından Global Impression of Change (GIC) anketi uygulandı.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 71 hasta dahil edildi. Altmış üç hasta (%88,73) çalışmayı tamamladı. Üç aylık tadalafil 5 mg + sertralin 50 mg kombinasyon tedavisi sonucunda hastaların geometrik ortalama IELT, PEP indeks skorları ve alt grup skorlarında düzelmeye ile IIEF-EF skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,001$). Ayrıca GIC anketine bakıldığında hastaların %81,69'u (58/71) tedaviden memnun kaldığını belirtmiştir.

SONUÇ: Sonuç olarak, tadalafil ve sertralinin günlük olarak uygulanması, ED ve eşlik eden PE şikâyetleri olan hastaların yönetiminde etkili ve güvenilir bir şekilde objektif ve subjektif iyileşmeye sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: erken boşalma, erektil disfonksiyon, sertralin, tadalafil, IELT

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of daily tadalafil 5 mg and sertraline 50 mg treatment in 3-month follow-up in patients presenting with erectile dysfunction (ED) complaints and accompanying premature ejaculation (PE) symptoms.

MATERIAL and METHODS: This prospective, observational single-arm study was conducted between March and September 2021 among patients suffering from ED and concomitant Lifetime/acquired PE. The Turkish validity of the International Erectile Function-Erectile Function Index (IIEF-EF) was used for the diagnosis of ED in the patients. The patients filled the Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) questionnaire for the diagnosis of PE. Additionally, the Premature Ejaculation Profile (PEP) score was filled. A detailed medical history was taken from all patients and a complete physical examination was performed. After a four-week follow-up period, patients were given 5 mg tadalafil and sertraline 50 mg tablets daily. The IELT durations of the patients were recorded after 12 weeks of treatment. Premature ejaculation profile and IIEF-EF questionnaires administered to the patients at the beginning were filled again. In addition, the Global Impression of Change (GIC) questionnaire was applied in terms of treatment satisfaction.

RESULTS: A total of 71 patients were included in the study. Sixty-three patients completed the study (88.73%). As a result of 3-month daily tadalafil 5 mg + sertraline 50 mg combination therapy, the geometric mean IELT, PEP index scores and subgroup scores of the patients improved and a statistically significant increase in the IIEF-EF scores ($p<0.001$). In addition, considering the GIC questionnaire, 81.69% (58/71) of the patients stated that they were satisfied with the treatment.

CONCLUSION: In conclusion, daily administration of tadalafil and sertraline provides an effective and reliable objective and subjective improvement in the management of patients with ED and accompanying PE.

Keywords: premature ejaculation, erectile dysfunction, sertraline, tadalafil, IELT

GİRİŞ

Erektile disfonksiyon (ED), tatmin edici cinsel performans için yeterli bir ereksiyonun elde edilememesi veya ereksiyonun sürdürülememesidir.^[1] Erektile disfonksiyon şikâyeti olan erkeklerin %23-30'unda eşlik eden Prematür ejakulasyon şikâyeti olduğu da düşünülmektedir.^[2]

Erken boşalma (PE), erkeklerde %20 ila %30 oranlarında görülebilen yaygın bir cinsel fonksiyon bızıklığıdır.

¹Memorial Hastanesi, Üroloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

²Dr. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³Andro Expertise Erkek Sağlığı ve Estetik Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Kemal Ertaş

Urfâ Yolu 3.km Kayapınar 21000 Diyarbakır - Türkiye

Tel: +90 412 315 66 66-1038

E-mail: drertask@hotmail.com, kemal.ertas@memorial.com.tr

Geliş/ Received: 13.12.2022

Kabul/ Accepted: 05.01.2023

[3] Uluslararası Cinsel Sağlık Derneği (ISSM) tarafından 2014 yılında yapılan PE tanımına göre yaşam boyu (life-long) PE; i) ejakülasyonun her zaman ya da hemen hemen her zaman vajinal penetrasyon öncesi veya vajinal penetrasyondan sonraki bir dakika içerisinde olması, ii) ejakülasyonu geciktirmede yetersizlik ve iii) bu durumun bireyde hayal kırıklığı, üzüntü, ruhsal sıkıntı ve cinsellikten kaçınma sorunlarını meydana getirmesi durumudur. Edinsel (acquired) PE ise, daha önce normal ejakülasyon performansı olan bireylerde PE şikâyetinin başlaması ve ejakülasyonun yaklaşık üç dakika içerisinde olması ile yaşam boyu PE'den ayrılır.[4] PE tedavisinin etkinliğini ölçmedeki duyarlılığı nedeniyle intravajinal ejakülasyon gecikme süresi (IELT) en yaygın ve faydalı kullanılan ölçüt olarak kabul edilmektedir.[5,6]

Son yıllarda PE'nin tedavisinde farmakoterapi seçeneği psikoterapiden daha fazla tercih edilmektedir.[7] Başlıca tercih edilen ilaçlar selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) inhibitörleridir.[7,8]

Erken boşalma sebepleri araştırıldığında, Waldinger ve ark., yaşam boyu erken boşalmanın, santral serotonininde iletimin azalması (5-HT_{2C} ve / veya 5-HT_{1A}) ile ilişkili olduğunu varsaymaktadır.[9] Olivier ve ark., 5-HT'nin ejakülasyon inhibisyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir.[10] Santral 5-HT içeriğinin azalması PE için risk faktörlerinden biridir. Sertralin, trombositler tarafından 5-HT alımını bloke ederek, plazma 5-HT konsantrasyonlarının artmasına ve PE'nin iyileşmesine neden olan oldukça seçici bir SSRI'dır.[11]

Erken boşalma ve ED'si bulunan erkeklerde, Amerikan Üroloji Derneği önce hastanın ED'sinin tedavisini önermektedir.[12] Avrupa Üroloji Kılavuzu ise, ED sorunu olan veya olmayan PE hastalarında tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde PDE5 inhibitörlerinin kullanımını, bu konuyla ilgili yakın zamanda yayımlanan verileri dikkate alarak desteklemektedir.[13-15] Bununla birlikte, zayıf çalışma tasarımı ve yayımlanmış literatürlerdeki heterojenitenin bulunmaması nedeniyle PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisinde etkili olup olmadığına dair kanıtlar tartışmalıdır. Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü ile SSRI kombinasyon tedavisi genellikle PE si olan hastalarda kullanılagelmiştir. Literatürde bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.[14,15]

Eretil disfonksiyon şikâyeti ile başvuran hastalarda çoğu zaman performans kaygısı, çeşitli korkular ve kendinden şüphe duymak gibi psikojenik faktörler de eşlik etmektedir. Bu nedenle antidepressan ve anksiyolitik etkileri olan SSRI günlük kullanımının ED tedavisinde faydalı olacağı

beklenebilir. Nitekim ülkemizde yapılan bir çalışmada PDE5 inhibitörü ile antidepressan kombinasyon tedavisinin ED tedavisindeki başarıyı artırdığı vurgulanmıştır.[16] Ancak, ED ve buna eşlik eden Prematür ejakülasyonu olan hastalarda PDE5 inhibitörü tadalafil ile SSRI olan sertralinin günlük kombine kullanımının etkinliğinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı ED şikâyeti ile başvuran ve eşlik eden PE'si olan hastalarda günlük tadalafil 5 mg ve sertralin 50 mg tedavisinin üç aylık takiplerde etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu prospektif, gözlemsel tek kollu çalışma Mart-Eylül 2021 tarihleri arasında ED şikâyeti ile başvurup eşlik eden Hayatboyu/edinilmiş PE şikâyeti de olan hastalar arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın etik kurulu local etik komite tarafından alınmış olup her hastanın yazılı onamı alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Son altı aydır düzenli cinsel ilişkisi olan heteroseksüel erkekler çalışmaya dâhil edildi. Prostatit, majör psikiyatrik bozukluk, hormonal problemler ve PE için başka tedavi alma öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Eretil disfonksiyon durumunu değerlendirmek amacıyla International Index of Erectile Function-Erectile Function (IIEF-EF) kullanılmıştır. IIEF-EF anketi 15 sorudan oluşan IIEF'in 1-5 ve 15. Sorularını kapsamaktadır.[17] Anketten alınacak toplam puan 0-30 arasındadır. IIEF-EF skorunun 21'den düşük olması ED olarak kabul edilmiştir. Eretil disfonksiyon olarak kabul edilen hastalarda Prematür ejakülasyon semptomları sorgulandı. Erken boşalma tanısını doğrulanması amacıyla hastalar Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) anketini doldurdular.[18] PEDT puanı 10'un üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca Prematüre Ejakülasyon Profilinin (PEP) Türkçe validasyonu hastalar tarafından tamamlanmıştır. PEP, PE'nin temel unsurlarını (örn. Kontrol, sıkıntı, partnerlerarası zorluk ve cinsel ilişki memnuniyeti) değerlendirmek için tasarlanmış dört maddelik (her biri beş puanlık yanıt ölçeklerinde değerlendirilir) bir ankettir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Şerefoglu ve ark. tarafından 2011 yılında yapılmıştır.[19]

Tüm hastalardan ayrıntılı bir tıbbi öykü (cinsel öykü dâhil) alındı ve tam bir fizik muayene yapıldı. Çalışmaya katılmaya uygun olan hastalar dört haftalık bir tarama sürecinden geçirildi ve bu süre boyunca cinsel ilişki sayısı ile birlikte kronometre yöntemi ile IELT'lerini kaydetmeleri istendi.

Dört haftalık takip periyodundan sonra hastalara günlük tadalafil 5 mg ve sertralin 50 mg tablet tedavisi günlük 1*1 olarak verildi. Hastalardan tedavi süresi boyunca her hafta en az iki kez cinsel ilişki yapmaları istendi ve bu ilişkilerde prezervatif veya topikal anestezi krem kullanılmamaları önerildi.

On iki haftalık tedavi sonrasında hastaların IELT süreleri kaydedildi. Hastalara ilk başta uygulanan PEP ve IIEF-EF anketleri tekrar doldurtuldu. Ayrıca tedavi memnuniyeti açısından Global Impression of Change (GIC) anketi uygulandı. Tedavi süresince oluşan yan etkiler kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 (IBM, NY, USA) kullanıldı. Dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Paired sample t test ve wilcoxon test kullanıldı. İstatistiksel anlamlı p değeri <0,05 olarak belirlendi.

Tuken ve ark.^[15], yapmış olduğu çalışmadaki IELT skorları göz önüne alınarak %5 hata payı ve %80 güvenilirlik ile çalışmaya en az 62 hasta alınması hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 71 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmayı 63 hasta tamamlayabilmiştir (%88,73). Toplamda altı hasta takip dışı kalmış ve iki hasta yan etki nedeniyle çalışmayı tamamlayamamıştır. Hastaların ortalama yaşı 43,47±9,44, BMI ortalaması 26,48±4,32 idi. Hastaların tedavi öncesi geometrik ortalama IELT'leri 33,82±21,06, PEDT skoru ortalaması 16,56±2,50 PEP skoru ortalaması 0,68±0,80 ve IIEF-EF skoru ise 13,24±4,56'dir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Mean ± SD	Min-Max
Yaş (yıl)	43,47±9,44	26–53
VKİ (kg/m ²)	26,48±4,32	20,9–35,4
IELT (saniye)	33,82±21,06	0–90
PEDT Skoru	16,56±2,50	12–20
PEP Index	0,68±0,80	0–3
IIEF-EF Skoru	13,24±4,56	4–23

SD: standart sapma; BMI: Vücut kitle indeksi; IELT: Intravajinal boşalma gecikme süresi; PEDT: Erken boşalma tanı aracı; PEP: Erken boşalma profili; IIEF-EF: Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi – Eretil Fonksiyon.

Üç aylık günlük tadalafil 5 mg+sertralin 50 mg kombinasyon tedavisi sonucunda hastaların geometrik ortalama IELT, PEP indeks skorları ve alt grup skorlarında iyileşme ve IIEF-EF skorlarında istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir (p<0,001). Haftalık cinsel ilişki sıklığı da anlamlı olarak

artmıştır (Tablo 2). Ayrıca GIC anketi göz önüne alındığında hastaların %81,69'u (58/71) tedaviden memnun kaldığını belirtmiştir. Yan etkiler genellikle hafif orta düzeyde olup sadece iki hasta yan etki nedeniyle (baş ağrısı ve mide bulantısı) çalışmayı tamamlayamamıştır. Yan etkiler ve görülme sıklıkları Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 2. Tadalafil+sertralin tedavisinin etkinliği

	Tedaviden önce	Tedaviden 3 ay sonra	p
IELT (saniye)	33,82±21,06	121,68±93,78	<0,001
IELT (artış katı)	N/A	3,11(2,45–3,51)	<0,001
PEP Index Skoru	0,68±0,80	2,79±3,60	<0,001
IIEF-EF Skoru	13,24±4,56	24,04±4,07	<0,001

Paired sample t-test kullanıldı.

Tablo 3. Yan etkilerin dağılımı

Yan etkiler	Hasta (n)	Yüzde (%)
Baş ağrısı	5	7,04
Çarpıntı	2	2,81%
Bulantı	2	2,81%
Sırt ağrısı	1	1,41%

TARTIŞMA

Bu klinik gözlemsel çalışma ile günlük kullanılan tadalafil 5 mg ve sertralin 50 mg kombinasyonunun ED ve eşlik eden PE semptomlarını iyileştirdiği ve güvenli bir şekilde kullanılabilirdiği gösterilmiştir. Ayrıca günlük kullanım ile cinsel ilişkinin spontanlığı sağlanmış ve partnerlerin cinsel ilişki sayılarında da artış meydana gelmiştir.

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin ED ile birlikte gösteren ve göstermeyen PE tedavisinde etkinliğini gösteren meta analizler olmasına rağmen, çalışmalarda metodolojik eksiklikler nedeniyle henüz net bir konsensüs sağlanamamıştır.^[13,14,20] Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde PDE5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil veya mirodenafil) ve SSRI'ların (paroksetin, fluoksetin veya dapoksetin) birlikte kullanımının tek başına SSRI'lerden IELT'yi uzatmada ve koitus sayısını artırmada daha etkin olduğu gösterilmiştir.^[14] Bununla beraber SSRI ve PDE5 inhibitörü kombinasyonunu kullanan hastaların, tek başına SSRI kullanan hastalara göre anlamlı ölçüde daha fazla cinsel ilişki memnuniyeti bildirdikleri saptanmıştır.^[15]

Oral farmakoterapiler arasında SSRI'lar PE için ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir ve fluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram vb., ilaçlar PE'nin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Akgül ve ark., günde 50 mg sertralin

veya sitalopram ile 80 PE hastasında yaptıkları çalışmada sekiz hafta sonunda her iki grupta da PE semptom skorları ve IELT üzerine olumlu etkiler gözlenmiştir.^[21] Birçok çalışmada sertralinin PE semptomlarını gidermede etkili ve güvenli olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bazı araştırmalar sildenafil gibi fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin de PE tedavisinde etkili olduğunu ileri sürmektedir.^[22] ED tedavisinde antidepressan kullanımıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Yalçinkaya ve ark., yaptıkları çalışmada PDE5 inhibitörü ile Trazodon kombinasyon tedavisinin ED tedavisinde başarıyı artırdıklarını gözlemlemişlerdir.^[16] Bizim çalışmamızda yan etki potansiyeli oldukça az olan iki ajanın kullanılmış olması ile hem tedavi etkinliği sağlanmış hem de güvenli bir kombinasyon tercih edilmiştir. Bu kombinasyonla hem Tadalafilin erektojenik etkisi hemde sertralinin antidepressan ve anksiyolitik etkilerinin sinerjik bir şekilde ED semptomlarını iyileştirdiğini yine aynı şekilde tadalafilin ve sertralinin sinerjik bir şekilde PE semptomlarını düzelttiğini ve cinsel tatmini artırdıklarını düşünüyoruz. Çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Kontrol grubunun olmaması bunların ilkidir. Hastaların kadın partnerlerinin memnuniyetinin değerlendirilmemesi bir diğer limitasyondur.

SONUÇ

Sonuç olarak ED ve eşlik eden PE şikâyetleri olan hastaların tedavi yönetiminde günlük olarak tadalafil ve sertralin tercihi etkin ve güvenilir biçimde objektif ve sübjektif olarak iyileşme sağlamaktadır. Günlük düşük dozlarda kullanılan bu tedavi yöntemi ile cinsel ilişki spontanlığı sağlanmış olup cinsel ilişki sıklığı da artmıştır. Etkinliğin ve güvenilirliğin daha iyi değerlendirilebilmesi için geniş hasta serilerinde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (onay tarihi ve sayısı: 29.01.2021/662).

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval

The study was approved by SBÜ Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Clinical Studies Ethics Committee. (date and number of approval: 29.01.2021/662).

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993;270:83–90. [CrossRef]
2. Fugl-Meyer K, Fugl-Meyer AR. Sexual disabilities are not singularities. Int J Impot Res. 2002;14:487–93. [CrossRef]
3. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. European urology. 2007;51:1816–23; discussion 824. [CrossRef]
4. 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. J Sex Med. 2014;11:1423–41.
5. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. BJU Int. 2004;93:201–7. [CrossRef]
6. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. Int J Psychiatry Clin Pract. 1998;2:287–93. [CrossRef]
7. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). Sex Med. 2014;2:60–90. [CrossRef]
8. 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]
9. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. Behav Brain Res. 1998;92:111–8. [CrossRef]
10. Olivier B, van Oorschoot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. Int Clin Psychopharmacol. 1998;13:S9–14. [CrossRef]
11. Mathers MJ, Klotz T, Roth S, Lümmer G, Sommer F. Safety and efficacy of vardenafil versus sertraline in the treatment of premature ejaculation: a randomised, prospective and crossover study. Andrologia. 2009;41:169–75. [CrossRef]
12. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JPW, Lue TF, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. J Urol. 2004;172:290–4. [CrossRef]
13. Bai Y, Pu C, Han P, Jinhong Li, Haichao Yuan, Yin Tang, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors plus phosphodiesterase-5 inhibitors for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. Urology. 2015;86:758–64. [CrossRef]
14. Men C, Yu L, Yuan H, Cui Y. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors on primary premature ejaculation in men receiving selective serotonin reuptake inhibitors therapy: a systematic review and meta-analysis. Andrologia. 2016;48:978–85. [CrossRef]
15. 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]
16. Yalçinkaya, Fatih Rüştü, and Serdar Geyik. Sertleşme Sorunu Tedavisinde Tadalafil ve Trazodonun Birlikte Kullanımı. Ann Health Sci Res. 2018;7:26–8. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2017124>

17. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822–30. [\[CrossRef\]](#)
18. Serefoglu EC, Cimen HI, Ozdemir AT, Symonds T, Berktaş M, Balbay MD. Turkish validation of the premature ejaculation diagnostic tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *Int J Impot Res*. 2009;21:139–44. [\[CrossRef\]](#)
19. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, 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. [\[CrossRef\]](#)
20. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int*. 2006;98:259–72. [\[CrossRef\]](#)
21. Akgül T, Karakan T, Ayyıldız A, Germiyanoglu C. Comparison of sertraline and citalopram for treatment of premature ejaculation. *Urol J*. 2008;5:41–5. <https://journals.sbm.ac.ir/urolj/index.php/uj/article/view/71/69>
22. Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ. Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study. *Int J Urol*. 2007;14:331–5. [\[CrossRef\]](#)