

Psikiyatrik İlaç Tedavilerine Bağlı Cinsel İşlev Bozuklukları

Sexual Side Effects Caused By Psychotropic Medications

Evrım Ebru YILMAZER, Jülide GÜLER*, Cem İNCESU**

Aliağa Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İzmir, Türkiye

*Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Çok sayıda olgu bildirim ve az sayıda kontrollü çalışmada tüm psikotropik ilaç sınıfları (antipsikotikler, benzodiazepinler, duygudurum dengeleyicileri ve antidepresanlar) ile cinsel yan etkiler arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Cinsel yan etkiler, tedavi uyumsuzluğuna ve hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabildiğinden dolayı önemlidir. Bu nedenle klinisyenler bu yan etkilerin farkında olmalı ve psikiyatrik tedavileri boyunca hastaları cinsel işlevleri açısından değerlendirmelidir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48 Özel Sayı 1: 7-15*)

Anahtar kelimeler: Antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitik ilaçlar, duygudurum düzenleyicileri, cinsel yan etkiler

ABSTRACT

Many case reports and results of a few controlled studies have documented the sexual side effects of all classes of psychotropic medications-neuroleptics, benzodiazepines, mood stabilizers and antidepressants. Sexual side effects are clinically important because they contribute to noncompliance with treatment regimens and may impair the user's quality of life. For this reason, clinicians must be aware of these side effects, and are advised to ask patients about their sexual functions during their psychiatric treatments. (*Archives of Neuropsychiatry 2011; 48 Supplement 1: 7-15*)

Key words: Antipsychotics, antidepressants, anxiolytic drugs, mood stabilizers, sexual side effects

Giriş

Psikiyatrik tedavilerin sık ancak hastaların görece az tanımlandıkları sorunlarından biri cinsel işlev bozukluklarıdır. Cinsel yaşama ilişkin güçlükler psikiyatrik hastalıkların doğasından, birincil ve ikincil etkilerinden kaynaklanabildiği gibi bu hastalıkların tedavilerinde kullandığımız ilaçların yan etkilerinden de kaynaklanabilmektedir. Antidepresanlar ve antipsikotikler en sık cinsel yan etki oluşturan psikotrop ilaçlardır, ancak anksiyolitikler ve duygudurum düzenleyicileri ile de cinsel yan etki görülmektedir (1-11). Psikiyatrik tedavi görmekte olan bir hastada cinsel bir sorunla karşılaşıldığında bunun ilaçtan mı yoksa psikiyatrik hastalığın kendisinden mi kaynaklandığını anlamak bir çok zaman güç olabilmekte ve klinisyenleri zorlayabilmektedir. Psikiyatrik ilaç tedavilerine bağlı gelişen cinsel

işlev bozuklukları tedavi uyumsuzluğunun ve yaşam kalitesindeki bozulmanın önemli ancak pek konuşulmayan nedenlerindedir (12-14). Hastalar yaşadıkları cinsel işlev bozukluğunu sorulmadan söylemekten çekinirler. Ancak, sorulduğunda cinsel yaşamlarındaki sıkıntılarını anlatırlar. Bu alanda yapılan birçok çalışma ile, klinisyenlerin hastalara, cinsel yaşamlarını onların söylemelerini beklemeden sormanın önemi gösterilmiştir. Monteire ve arkadaşları hastaların kendiliğinden cinsel yan etki (CYE) bildirme oranının %3-36, hekim tarafından sorulduğunda ise %58-96 olduğunu bildirmişlerdir (15). Bu konuda yapılmış iki önemli çalışmada hastaların kendiliğinden CYE bildirim oranıyla %14 ve %35, hekim sorguladığında ise %58 ve %69 bulunmuştur (16,17).

İlaç kullanımına bağlı cinsel işlev bozukluğu tanısı karmaşık bir konudur. İlaçların etkisini diğer nedenlerden ayırmak zordur. Bu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Evrim Yılmaz, Aliağa Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Aliağa, İzmir Türkiye

Tel.: +90 232 616 87 87/131 Gsm: +90 505 263 86 16 E-posta: evrimoztekin@yahoo.com

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © *Archives of Neuropsychiatry*, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

nedenle tedaviye başlamadan önce kişinin cinsel işlevlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Eğer böyle bir başlangıç değerlendirilmesi yok ise, cinsel işlev bozukluğunun nedenini ayırt etmek bazen imkansız olabilir. Ayrıca bu değerlendirmenin ayrıntılı yapılması, cinsel işlevin tüm fazlarının tek tek sorulması önemlidir. Tablo 1'de ilaç kullanımına bağlı cinsel işlev bozukluklarının tipik özellikleri özetlenmiştir.

İlaç yan etkisi olarak ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğunun birçok önemli sonucu vardır. Bunlar yaşam kalitesinin bozulması, ilaç uyumunun bozulması, altta yatan psikiyatrik bozukluğun kötüleşmesi, tedavi terklerinin olması ve kalıcı cinsel işlev bozukluğuna dönüşmesidir (16,18).

İlaçlara Bağlı Cinsel İşlev Bozukluğunun Mekanizması

İlaçlara bağlı cinsel işlev bozukluğunun mekanizması oldukça çeşitlidir. Birçok ilaç santral veya periferik olarak nörotransmisyonu etkileyerek cinsel yan etkiye neden olur. Rutin kullanımdaki birçok ilacın önemli antikolinergik yan etkileri vardır. Yine birçok psikiyatrik ilaç alfa adrenerjik blokaj ile yan etkiye neden olur. Serotonerjik transmisyonu etkileyen ilaçlar, cinsel işlevleri de etkileyebilir. Serotonin spinal, periferik ve supraspinal bölgelerde bulunmaktadır. Genelde, serotoninin cinsel davranış üzerine olumsuz etkisi vardır. Ancak, çeşitli serotonin reseptörleri vardır. Serotonin reseptör alt tipine ve lokasyonuna göre cinsel davranış üzerine olumlu ya da olumsuz etki edebilir. Serotonin 5HT1A agonizması sertleşmeyi inhibe edip, boşalmayı geciktirirken; 5HT1C agonizması sertleşmeyi kolaylaştırabilir. Mirtazapin ve nefazadon gibi 5HT2 reseptörünü bloke eden ilaçlar daha az cinsel yan etkiye neden olabilirler.

D1 ve D2 dopaminerjik reseptörlerini bloke eden ilaçlar serum prolaktin düzeyini artırır. Yükselmiş prolaktin cinsel işlev bozukluğu ile ilişkilidir.

Nöroyolaklar arasında önemli çapraz etkilenmeler vardır. 5HT2 stimülasyonu, mezolimbik dopaminerjik yolağı inhibe eder ve birçok adrenerjik nöronun üzerinde presinaptik kolinerjik reseptörler vardır. Adrenerjik nöronal aktivite, serotonerjik aktiviteyi inhibe edebilir; bu gözlem bupropiyon ve amfetaminlerin serotonerjik antidepressanların neden olduğu anorgazmiyi düzelttiği klinik gözlemi ile uyumludur. Antiadrenerjik fonksiyonu direkt olarak etkileyen ilaçlar, cinsel işlevi etkileyen hormonal sistemi etkiler.

Özet olarak psikiyatrik ilaçlar, nörotransmitterleri etkileyerek, cinsel yanıt döngüsündeki hormonları etkileyerek ve nonspesifik istenmeyen etkilerle (sedasyon, EPS, kilo alımı vb.) cinsel işlev bozukluğuna neden olurlar (18). Dopamin cinsel yanıt döngüsünün istek evresinde, asetilkolin ve nitrik oksit uyarılma evresinde, serotonin ve noradrenalin orgazm evresinde etkilidir.

Antipsikotiklere Bağlı Gelişen Cinsel İşlev Bozuklukları

Metodolojik sorunlar nedeni ile antipsikotiklere bağlı cinsel işlev bozukluğunun insidansını belirlemek zordur. Öncelikle antipsikotik kullanan hastaların cinsel aktiviteleri genellikle düşük düzey-

dedir. Bu kişilerden tam bir cinsel öykü almak oldukça güç olabilmektedir. Hastalığın ciddiyeti göz önüne alındığında, cinsel yan etkiler birçok klinisyen tarafından göz ardı edilmektedir. Smith ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada, antipsikotik tedavi alan hastalarda cinsel işlev bozukluğu prevalansını erkeklerde %60 civarında, kadınlarda %30-90 arasında bulmuşlardır. Antipsikotikler ile ilgili cinsel problemler boşalmada gecikme, libidoda azalma, geriye doğru boşalma, ağrılı boşalma, priapizm, orgazm gecikmesi, amenore ve galaktoredir.

Tipik antipsikotikler tuberoinfundibular yolda dopamini bloke ederek prolaktin düzeyini artırır. Bu da cinsel işlev bozukluğuna neden olur. Birçok tipik antipsikotik alfa adrenerjik blokaj ile boşalmayı ve orgazmı inhibe eder. Düşük potensli antipsikotikler daha yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu yaparlar. En sık görülen cinsel yan etki boşalma ile ilgili problemlerdir. Hastaların yaklaşık %19'unda görülmektedir. Geriye doğru boşalma sıklığı bilinmemektedir. Az sayıda çalışma kadınlarda orgazm problemleri ile ilgili benzer bir oran bulmuştur.

Atipik antipsikotikler düşük hiperprolaktinemi, D2 blokajından çok 5HT2 üzerindeki etki, D2'den çok diğer dopamin reseptörlerine etki, daha yüksek mezolimbik seçicilik, düşük antikolinergik etki, düşük EPS (ketiapin<ziprasidon<olanzapin<risperidon) ve negatif, depresif ve kognitif belirtilere daha güçlü etki ile daha sosyal bir yaşam, yüksek yaşam kalitesi sağlar. Hastanın tedaviye uyumu artar, iletişim güçlenir. Dolayısıyla aktif cinsel yaşam beklenir.

Antipsikotiklere bağlı CYE sıklığı erkeklerde % 44.6, kadınlarda %25 olarak bildirilmiştir. Risperidon ile % 43.2, haloperidol ile %38.1, olanzapin ile %35.3 ve ketiapin ile %18.2 oranında CYE bulunmuştur (19).

Klozapin: Prolaktin seviyelerini anlamlı düzeyde arttırmaz. Ancak retrograd (geriye doğru) ejakülasyona neden olabilir (20). Literatürde klozapin ile acil tedavi gerektiren priapizm vakaları bildirilmiştir (21-25). Klozapini risperidon ile karşılaştıran bir çalışmada klozapinin serum prolaktin düzeyini ya hiç etkilemediği ya da hafif düzeyde etkilediği bulunmuştur (26). Klozapin ile tedavi edilen 100, haloperidol ile tedavi edilen 53 şizofreni hastasında cinsel işlev bozukluklarını değerlendiren bir çalışmada, klozapinin cinsel isteği belirgin olarak azalttığı ve erkeklerde işlevsel bozukluklara neden olduğu bulunmuştur. Cinsel işlev bozuklukları kadın hastalara göre erkek hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte bu bozuklukların sıklığı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (27). Klozapinin göreceli olarak faydalı özellikleri (az EPS, daha düşük prolaktin), göreceli olarak olumsuz yönleri (daha yüksek antiadrenerjik ve antikolinergik etki) tarafından dengeleniyor gibi görünmektedir. Bu da haloperidol ile kıyaslandığında cinsel yan etkiler bakımından benzer bulunmasını açıklayabilir.

Risperidon: Prolaktin seviyelerinde haloperidol alan hastalara göre daha fazla bir yükselme gözlenmiştir. Ancak, prolaktine bağlı problemler, haloperidole bağlı olanlardan anlamlı olarak fazla değildir (20). Risperidon ile ilişkili birkaç priapizm vakası bildirilmiştir (28-31). Atipik antipsikotikler arasında risperidon en fazla serum prolaktin düzeyi yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur; konvansiyonel antipsikotikler ile kıyaslanabilecek düzeyde doz-bağımlı serum prolaktin düzeyi yükselmesine neden olduğu bulunmuştur (32). Hem risperidon hem de haloperidol doz-bağımlı serum pro-

Tablo 1. İlaç kullanımına bağlı cinsel işlev bozukluğunun karakteristik özellikleri

1. İlaç tedavisi öncesinde cinsel işlev bozukluğu yoktur
2. İlacın başlanması ya da doz artırılması ile ortaya çıkar
3. Bilinen başka bir fiziksel hastalıkla daha iyi açıklanamaz
4. Yaygın olarak tüm cinsel aktivitelerde ortaya çıkar
5. İlaç kesildikten sonra düzelir

laktin düzeyi yükselmesine neden olmaktadır (33). Risperidon ve haloperidol benzer cinsel yan etki insidansına neden olmaktadır (34). Risperidon ile boşalma bozuklukları (35,36), azalmış cinsel istek ve erektil disfonksiyon (37) bildirilmiştir.

Sertindol: Cinsel istek, ereksiyon ve spermatogenez üzerinde anlamlı yan etki görülmemiştir. Ancak, erkeklerin %20'sinde en azından bir anormal boşalma epizodu bildirilmiştir. Kısa süreli plasebo kontrollü klinik çalışmalar sertindol kullanan hastalarda prolaktin seviyelerinde anlamlı artış göstermiş ancak değerler normal sınırlar içinde kalmış ve klinik olarak anlamlılık göstermemiştir. Sertindol ile uzun süreli tedavi hiperprolaktinemi ile ilişkili değildir (20).

Olanzapin: Büyük klinik çalışmalarda, olanzapin ile cinsel işlev bozukluğu insidansı düşüktür. Akut ve idame tedavide olanzapin ile tedavi, haloperidol ile tedavi ile karşılaştırıldığında, azalmış cinsel istek sıklığı daha düşüktür. Dismenore ve menstrüel bozukluk kadın hastaların %1 ile 3'ünde bildirilmiştir (20). Ayrıca, olanzapin ile tedavi hiperprolaktinemi ile ilişkilidir ve haloperidole göre riski anlamlı olarak azdır. 6 haftalık tedaviden sonra olanzapine bağlı serum prolaktin yükselmesinin, plasebo ile karşılaştırılabilir düzeye düştüğü gösterilmiştir (25,38). Olanzapinle priapizm vakaları bildirilmiştir (25). Risperidon alan hastalara göre olanzapin kullananlarda hiperprolaktinemi ve cinsel işlev bozukluğu daha düşük düzeyde bulunmuştur. Ek olarak risperidon grubuna göre olanzapin grubunda, erkek hastalarda belirgin olarak daha düşük düzeyde cinsel işlev bozukluğu (gecikmiş boşalma %2.8'e karşın %11.5) saptanmıştır (39).

Ketiapin: Prolaktin seviyeleri üzerine etkisi azdır (40,41). Düşük cinsel yan etki insidansı ile ilişkilidir. Nagaraj ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada risperidon, olanzapin ve ketiapiine bağlı cinsel işlev bozukluklarını karşılaştırmışlardır. Risperidon kullanan hastaların %96'sında, ketiapin kullanan hastaların %88'inde, olanzapin kullanan hastaların %90'ında cinsel işlevlerin bir ya da daha fazla fazında bozukluk bulunmuştur. Cinsel istek, en fazla risperidon (%80) grubunda bozulmuştur. Ketiaipin grubunda %72, olanzapin grubunda ise %78 oranında bozulmuştur. Sertleşme bozukluğu, en fazla olanzapin (%50), daha sonra risperidon (%40), daha sonra ketiapin (%36) grubunda görülmüştür. Orgazm bozukluğu, risperidon ve ketiapin grubunda eşit (%32) ve olanzapin grubunda %27 oranında bulunmuştur. Tüm cinsel yan etkiler açısından bakıldığında ketiapin grubunda, diğer gruplara göre daha az etkilenme olmuş, ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (42).

Ziprasidon: Klinik geliştirme döneminde bir priapizm vakası bildirilmiştir (43), fakat klinik kullanıma girdikten sonra priapizm vakası bildirilmemiştir (44). Dört hafta süren, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 139 hastada ziprasidonun iki dozu (40 veya 120 mg/gün) değerlendirilmiş, erkek cinsel işlev bozukluğunun nadir olduğu gösterilmiştir (45). Klinik çalışma programında kadın cinsel işlev bozukluğu ve jinekomasti 1/1000'den daha az hastada saptanmıştır (46). Ziprasidonun, olanzapin gibi orta düzeyde D2 reseptör afinitesi olması nedeniyle, sadece ılımlı ve kısa süreli prolaktin yükselmesine yol açıyor gibi görünmektedir. Elimizdeki veriler ziprasidonun kalıcı değil, geçici prolaktin yükselmesine yol açtığını göstermektedir. 52 haftalık bir çalışmada prolaktin düzeyindeki ılımlı yükselmenin doz-bağımlı olmadığı görülmüştür (47).

Antipsikotiklere Bağlı Cinsel Yan Etkilere Karşı Önerilen Çözümler

Olanzapin ya da ketiapin gibi prolaktin düzeyini pek yükseltmeyen antipsikotiklere geçmenin cinsel işlev bozukluğunu azaltabileceğine dair bazı kanıtlar literatürde mevcuttur. Bazı klinisyenler tedaviye bromokriptin eklenmesinin etkili olduğunu savunmuştur. Ancak, bromokriptinin psikozu alevlendirebileceği unutulmamalıdır. Antipsikotiklere bağlı CYE ortaya çıktığında uygulanabilecek çözümler Tablo 2'de (48) ve kullanılacak antidotlar Tablo 3'de (48) özetlenmiştir.

Priapizm: Priapizm, uzamış, genellikle ağrılı ve dirençli ereksiyondur. Bildirilen priapizm vakalarının %28'inin antipsikotikler ve trazadon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Eğer ereksiyon 4-6 saatten fazla sürüyor ise acil üroloji konsültasyonu gereklidir. Priapizm epizodlarının çoğu sabahın erken saatlerinde oluşur. Yaklaşık %50'si kalıcı ereksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Priapizmde olağan tedavi korporal aspirasyondur. Aspirasyondan sonra ereksiyon tekrarlırsa, corpus cavernosum 100-200 mikrogram fenilefrin ile 5 dakikada bir yıkanır.

Duygudurum Düzenleyicileri ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Bu konudaki literatür, olgu sunumları ve metodolojik olarak yetersiz çalışmalar ile sınırlıdır (48).

Lityum. En eski ve sık kullanılan duygudurum düzenleyicisidir. Farklı çalışmalarda lityum ile cinsel işlev bozukluğu arasında ilişki bulunmuştur. Ancak, bunun serum lityum düzeyinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Lityuma bağlı cinsel işlev bozukluğu, çoğunlukla cinsel istekte azalma ve sertleşme bozukluğu ile sınırlıdır. Lityuma bağlı cinsel işlev bozukluğunun mekanizması hakkında yorum yapmak zordur ancak, olasılıkla serotonerjik transmisyonadaki artış rol oynayabilir.

Antikonvülsanlar. Antikonvülsanlara bağlı cinsel işlev bozukluğu ile ilgili literatür oldukça sınırlıdır ve çoğu epilepsi literatürüne aittir. Karbamazepine bağlı cinsel işlev bozukluğu epileptik hastaların %13'ünde gözlenmiştir. En az sıklıkta cinsel işlev bozukluğunun valproik asit ile olduğu bildirilmiştir.

Tablo 2. Antipsikotiklere bağlı CYE ile baş etme stratejileri

1. Tolerans için bekleyiniz
2. Tedavi uyumu, sosyal desteği iyi olan hastalarda doz azaltımı denenebilir
3. Cinsel işlev bozukluğu, boşalma veya orgazm ile ilgili ise, alfa adrenerjik blokaj etkisi daha az olan, olanzapin veya haloperidol gibi bir antipsikotikçe geçilebilir.
4. Kişi risperidon kullanıyor ve boşalma sorunları yaşıyorsa doz azaltılabilir, olanzapin ya da ketiapiine geçilebilir
5. Eğer problem cinsel isteksizlik veya sertleşme güçlüğü ise, atipik antipsikotikçe geçilebilir
6. Eğer hasta atipik antipsikotikçe geçemiyor ise, günde 2.5 mg bromokriptin eklenip, günde 2.5 mg'lık dozlarla artırılabilir veya haftada iki defa 0.25 mg kabergolin eklenip, 0.5 mg'a çıkılabilir.

Tablo 3. Antipsikotiklere bağlı CYE'de kullanılabilen antidotlar

1. 25-50 mg imipramin (tiyoridazin için)
2. 50-100 mg sildenafil
3. 2.5-25 mg bromokriptin
4. 0.50-1 mg kabergolin

Anksiyolitikler ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Anksiyete bozuklukları da, tedavileri de cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabilir. Anksiyete bozukluğu olan hastalarda farmakoterapi öncesinde cinsel işlev bozukluğu insidansının yüksek olduğu bulunmuştur. Tedavide kullanılan SSGI, benzodiazepin, beta bloker ve buspiron ile cinsel işlev bozukluğu arasında ilişki vardır. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada kadınlarda orgazm gecikmesi ile diazepamın artan dozları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (48).

Benzodiazepinlerin çoğunda cinsel baskılanma ilacın dozu ile ilişkilidir.

Düşük doz benzodiazepinler anksiyeteli bireylerde cinsel davranışı rahatlatılabilir, ancak yüksek dozlarda inhibitör etkilidir.

Lorazepam erken boşalma sorunu olan erkeklerde, boşalmayı geciktirmekte başarı ile kullanılmıştır.

Benzodiazepinler GABA reseptörleri üzerinden etki gösterirler. GABA'eriik nöronlar beynin majör inhibitör yollarından biridir. Benzodiazepinler cinsel davranış üzerine olan etkilerinin bazılarını orta beyin gri alan veya ventral tegmental alandaki GABA reseptörleri üzerinden gösterirler.

Buspiron orgazmı veya sertleşmeyi etkilemez. Genelleşmiş anksiyete bozukluğu olan hastalarda cinsel problemleri azalttığı bulunmuştur. Buspiron kısmi 5HT1A agonisti olarak çalışır ki, bu benzodiazepinlerden farklı bir çalışma mekanizmasıdır. Büyük bir çift kör çalışmada günde 30-60 mg buspironun SSRI'lara bağlı cinsel işlev bozukluğunu genellikle bir hafta sonra tersine çevirdiği gösterilmiştir.

Birçok çalışmada propranololün sertleşme ile ilgili problemlere neden olabileceği ancak, boşalmayı etkilemediği bildirilmiştir. Anksiyolitiklere bağlı CYE'ler Tablo 4'de (48), anksiyolitiklere bağlı CYE ile mücadele etme stratejileri ise Tablo 5'de (48) özetlenmiştir.

Tablo 4. Anksiyolitiklere bağlı CYE'ler

İlaç	Sertleşme bozukluğu	Gecikmiş boşalma	Kadın cinsel işlev bozukluğu
Alprazolam	Belki	Evet	Orgazm gecikmesi (±)
Klordiazepoksit	Bilinmiyor	Evet	Orgazm gecikmesi (±)
Klonazepam	Belki	Evet	Orgazm gecikmesi (±)
Klorazepat	Bilinmiyor	Evet	Orgazm gecikmesi (±)
Diazepam	Belki	Evet	Evet
Lorazepam	Bilinmiyor	Evet	Belki
Buspiron	Hayır	Hayır	
Propranolol	Evet	Hayır	

Tablo 5. Anksiyolitiklere bağlı CYE ile baş etme stratejileri

1. Doz azaltılabilir.
2. Başka bir benzodiazepine geçilebilir
3. Sildenafil denenebilir
4. Cinsel yan etkisi az olan SSRI kullanılabilir
5. Buspiron kullanılabilir

Antidepresan İlaçlar ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Antidepresanlara bağlı cinsel işlev bozukluğu tanısı karmaşık bir konudur. Depresyondaki hastalarda cinsel işlev bozukluğunun çeşitli nedenleri vardır; depresyonun kendisi, eşlik eden tıbbi hastalık, antidepresanlar, diğer ilaçlar, depresyon tedavisinde kullanılan bitki özlü karışımlar ve kötüye kullanılan maddeler gibi. İlaçların etkisini diğerlerinden ayırmak zordur. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce kişinin cinsel işlev bozukluğunun değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Eğer böyle bir başlangıç değerlendirmesi yok ise cinsel işlev bozukluğunun nedenini ayırmak imkansız olabilir. Ayrıca bu değerlendirmenin ayrıntılı yapılması, cinsel işlevlerin tüm fazlarının tek tek sorulması önemlidir.

Tipik olarak cinsel semptomlar hastanın depresyonu iyileştikten sonra su üstüne çıkmaktadır. Depresyonlu hastada cinsel istek azalması ya da yokluğuna sıklıkla rastlanmaktadır. Bununla birlikte hastalar ancak depresyonları iyileştiğinde cinsel güçlükleri hakkında endişe duymaya başlamaktadır. Cinsel güçlüklerini ilk başta hastalığın devam etmesine, ileri yaşa ve partneri ile olan ilişki sorunlarına bağlayabilirler. Hastalar cinsel sorunlarını tedavi eden hekimle paylaşmaktan çekinebilirler. Bu özellikle hasta ve doktor farklı cinsiyetten veya farklı kültürel kökenden ise olur. Cinsel işlevlerdeki bozulma tam ya da kısmi olabilir ve hasta bu türden yakınmalarını hekimine söylemekten çekinebilir. Tüm bu durumlarda cinsel yan etkiler yine de önemlidir, çünkü hastanın ilaçları kesmesine neden olabilir (49).

Cinsel yan etkilerin ortaya çıkması tedavinin başlangıcından sonraki ilk birkaç günde olmakla birlikte, hastanın dikkatini daha geç çekmesi olasıdır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI'leri) ve diğer antidepresanlar günümüzde çok sayıda psikiyatrik durumda, özellikle de anksiyete bozukluklarında önerilmektedir. Bu hastalarda tedavi öncesi cinsel sorunlar olmayabilir ve onlar cinsel yan etkileri majör depresyon tanılı hastalardan daha erken fark edebilirler (49).

Depresif bozukluğun kendisi cinsel işlevlerde bozulma ile doğrudan ilişkilidir. Depresyonda cinsel işlev bozukluğunun prevalansı farklı çalışma desenleri, kültürel farklılıklar ve cinsel işlevlerin çalışmasındaki güçlükler nedeniyle değişmektedir. Son dönemdeki gözden geçirmeler majör depresyonda cinsel işlev bozukluk prevalansının %35 ile %50 arasında değiştiğini (50), ancak %70'e kadar da yükselebileceğini göstermiştir (51).

Montejo AL ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı çalışmada, hastaların %36'sında antidepresanlara bağlı cinsel işlev bozukluklarının tedavinin kabul edilemez bir yan etkisi olduğunu düşündüklerini ve bu nedenle tedaviye devam edilmediğini saptamışlardır (52).

Antidepresanlara bağlı cinsel işlev bozuklukları, çeşitli olgu bildirimleri, olgu serileri ve tüm antidepresanları içeren çalışmalarda bildirilmiştir. Antidepresanların neden olduğu cinsel işlev bozukluğu tipleri; cinsel istekte genellikle azalma, sertleşme bozukluğu, priapizm, lubrikasyonda değişiklik, klitoriste konjesyon, boşalma/orgazmda gecikme, ağrılı boşalma, kısmi veya tam anorgazmi, penil veya vajinal anestezi. Antidepresanların yol açtığı CYE'ler Tablo 6'da verilmiştir.

Bazı antidepresanlar diğerlerinden daha az oranda cinsel işlev bozukluğuna neden olurlar. Bupropion, mirtazapin, moklobemid, nefazodon, reboksetin ve tianeptin bu gruptandır.

Çoğu klinisyen antidepresanlara bağlı cinsel işlev bozukluğu sıklığının %30 ile %50 arasında olduğunu düşünmektedir. Ancak yapılan çalışmaların yöntemleri birbirlerinden oldukça farklıdır ve bu nedenle sıklık verileri oldukça değişkendir. Trisiklik antidepresanlar (TCA) ve monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi daha eski antidepresanların, bir çok nörotransmitter sistemini etkileyerek, cinsel yan etkileri gölgede bırakacak çeşitli yan etkilere yol açtıkları bilinmektedir (49). Farklı sınıf antidepresanlar ile farklı tipte cinsel işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Örneğin güçlü serotonerjik ilaçlar gecikmiş boşalma/orgazma diğer antidepresanlardan daha fazla neden olmakta, en sık yan etki paroksetinle görülmektedir. Heterosiklik antidepresanlar ise daha çok sertleşme bozukluğu ile ilişkilidir ve en sık klomipraminle görülmektedir. Priapizm ise en sık trazodon ile ortaya çıkmaktadır (1/5000-1/6000) (53).

Dopaminerjik etkisi nedeni ile bupropionun cinsel istek üzerine olumlu bir etkisi vardır. Bupropion ve duloksetin kısa süreli çalışmalarda SSGİ'lerinden belirgin olarak daha düşük düzeyde cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır; reboksetin ise hem kısa hem de uzun süreli çalışmalarda daha az cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır (49). Bupropion ve agomelatin venlafaksinden belirgin olarak daha az cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Mirtazapinin SSGİ'lerinden daha avantajlı olduğuna dair bulgular yetersizdir (49). Serotonerjik ilaçlar cinsel fonksiyon üzerine olumsuz etkilidir. Bazıları cinsel isteği azaltır, çoğu orgazmı geciktirir veya baskılar. SSGİ'ni birbirleri ile karşılaştıran çalışmalarda genel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (54). Alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin genellikle erektil fonksiyon üzerinde güçlü etkileri vardır. Bu reseptörler üzerinden etki eden ilaçların etkileri kompleksdir. Çoğu doza bağımlı bifazik etkilidir. Cinsel fonksiyon veya davranışın bir komponentini inhibe ederken, diğer komponentini artırırlar.

Montejo ve arkadaşlarının 2001'de 610 kadın ve 412 erkek hasta ile yaptıkları, çok merkezli prospektif bir çalışmada, antidepresan tedavi ile CYE oranını %59 (kadınlarda %56.9; erkeklerde %62.4) olarak bulmuşlardır. En fazla CYE SSGİ'ler ve venlafaksinle %58-73, en az ise mirtazapin, nefazodon ve moklobemidle saptanmıştır (52).

Serreti ve Chiesa'nın 2009'da yayınladıkları meta-analizde; 2008 Temmuz ayına kadar yayınlanmış olan antidepresanlara bağlı cinsel işlev bozukluğu ile ilgili makaleleri incelemişlerdir. İlaçların çoğunun plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek oranda

cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Sitalopram, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, imipramin ve fenelzinin plaseboya göre çok yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve hastaların %25-80 aralığında cinsel işlev bozukluğu yaşadıklarını belirtmişlerdir. En yüksek oranlar sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ve venlafaksin ile ilişkili bulunmuştur (55).

Tüm ilaçlar cinsel yanıt döngüsünün tüm fazlarını değişik oranlarda etkilemektedir. Son zamanlardaki dikkatli bir gözden geçirmede tüm SSGİ'lerin cinsel yan etkilerle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (50). Bu, hastaların %20'sinde cinsel istek kaybı (56) ve %10'unda erektil disfonksiyon (57) oluşmaktadır; en sık yan etki kadınlarda anorgazmi veya gecikmiş orgazm, erkeklerde ise gecikmiş veya inhibe ejakülasyondur ki, bu hastaların %30-40'ında görülmektedir (50).

Priapizm gibi nadir bazı cinsel yan etkiler de vardır. Priapizm paroksetin, sertralin, fluoksetin, sitalopram ve trazodon ile ortaya çıkmaktadır (50,51). Klomipramin ve SSGİ'leri ile artmış cinsel istek ve spontan orgazm (17,56) ve SSGİ kullanımı veya çekilmesi ile ilişkili kalıcı genital uyarılma bozukluğu (59) ile ilişkili az sayıda olgu bildirimi vardır.

Birçok antidepresanın cinsel istek üzerine olan etkileri, merkezi sinir sisteminde cinsel ilgi ile ilgili birçok alanı etkileyen, birçok faktöre bağlı olabilir. Mezolimbik sistemin cinsel ilgide azımsanmayacak bir rolünün olduğu bulunmuş ve dopaminin cinsel ilginin düzenlenmesinde gereken önemli bir nörotransmitter olduğu öne sürülmüştür (50-52). SGI, klomipramin ve venlafaksin, mezolimbik sistemde 5-HT2 reseptörleri ile dopamin aktivitesini azaltmaktadır; istek fazındaki azalmanın mekanizması bu olabilir.

Uyarılma fazında işlev bozukluğu, mezolimbik sistemdeki dopamin düzeylerinin potent ve selektif 5-HT gerialım inhibitörlerine bağlı azalması ve sertleşme ile klitoral konjesyonu düzenleyen sempatik ve parasempatik sistemin periferik spinal reflekslerinin inhibisyonu ile ilişkilidir ve serotonin de içeren birçok nörotransmitterden etkilenir (50-52). Nitrik oksit azalması da uyarılma bozukluğunda olası bir role sahiptir. Paroksetinin nitrik oksiti azalttığına dair bazı kanıtlar mevcuttur. Ancak bunun diğer SGI'lere genellenbilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 6. Antidepresanlara bağlı gelişen CYE'ler

Cinsel döngü fazı	Cinsel yan etki
Cinsel istek	Cinsel istek azalması
Uyarılma	Erektil disfonksiyon Lubrikasyonda azalma Vajinal kuruluğa bağlı disparoni
Orgazm	Anorgazmi Spontan orgazm Orgazm sıklığında azalma Orgazma ulaşmada güçlük Retarde ejakülasyon Anhedonik orgazm

Tablo 7. Antidepresanların CYE'ye neden olma mekanizmaları

Trisiklik AD'ların cinsel işlev üzerindeki olumsuz etkileri	MAO inhibitörlerinin Cinsel işlev üzerindeki olumsuz etkileri	SSGI'lerinin cinsel işlev üzerindeki olumsuz etkileri
Beta-Adrenerjik aktivitede azalma	Beta-Adrenerjik aktivitede azalma	Serotoninde artış • Mezolimbik
Kolinerjik aktivitede azalma	Kolinerjik aktivitede azalma	5-HT-2A→ Cinsel istek • M. spinalis
Histaminerjik etkide azalma	Serotoninde artış	5-HT2A→Orgazm ve ejakülasyon
Prolaktinde artış		NO sentetaz inh.→ Ereksiyon ve lubrikasyon
Oksitosinde azalma		Prolaktinde artış
Serotoninde artış		Opioidlerde artış Kortizolde artış

Orgazm bozukluğu da, 5-HT₂ aktivasyonu ile oluşan dopamin ve noradrenalin seviyelerindeki düşme ile bağlantılı görünmektedir. Bu değişiklikler sempatik ve parasempatik sistemdeki değişimle sonuçlanmaktadır ki, bunlar orgazm ve boşalmanın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Tüm bu olası açıklamalar mirtazapin ve nefazodon gibi 5-HT₂ antagonizması olan ilaçların cinsel işlev bozukluğu açısından plasebodan farklı olmadığı bilgisi ile uyumludur. Antidepresanların CYE'ye neden olma mekanizmaları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Bupropionun prodopaminerjik etkisi cinsel davranış üzerinde olumlu yöndedir. Moklobemid antikolinergik etkisinin olmaması nedeni ile cinsel işlev bozukluğuna neden olmayabilir.

Meta-analizin diğer bir önemli bulgusu ise, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek oranlarda istek ve orgazm bozukluğunun, kadınlarda ise erkeklere göre daha yüksek oranda uyarılma bozukluğunun görülmekte olduğunu saptanmasıdır. Sadece venlafaksin için böyle anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Paroksetinin diğer SSGİ'lerinden daha fazla cinsel yan etkiye yol açtığına ve fluvoksaminin bazı ılımlı avantajları olduğuna dair bazı bulgular vardır (16,63). En serotonerjik TCA olan klomipraminin hastaların %90'ında anorgazmi veya belirgin orgazm gecikmesine neden olduğu bildirilmiştir (15). Geriye dönüşlü MAOI olan moklobemid ile (%24), SSGİ ile karşılaştırıldığında (%62) belirgin olarak daha az cinsel yan etki insidansı bildirilmiştir (64).

Yeni antidepresanlar ile ilişkili cinsel işlev bozuklukları, 6000'den fazla birinci basamak hastasını kapsayan, enine kesitsel gözlemsel bir çalışmada değerlendirilmiştir (53). Genel popülasyonda oranın %37 olduğu, ve antidepresanlar arasında %22 ile %43 arasında değiştiği bulunmuştur. 500'den fazla hastanın kullandığı antidepresanlar arasında bupropiyona göre paroksetin, venlafaksin XR, sertralin, fluoksetin ve sitalopram ile cinsel işlev bozukluğu belirgin olarak daha yüksek oranda bulunmuştur. Tablo 8'de (18) antidepresanlar CYE oluşturma bakımından sınıflandırılmıştır.

Bupropion, noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) gerilim inhibitörüdür (NDRI). Serotonerjik transmisyon üzerine ve muskarinik, histaminerjik, dopaminerjik veya adrenerjik reseptörler üzerine önemli bir etkisi yoktur (49). Bir çalışmada bupropionun sertralin veya fluoksetine göre belirgin olarak daha az cinsel yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir. SSGİ'lerinin en önemli etkisi orgazm bozukluğu üzerinedir ve tedavinin erken döneminde (1-2. hafta) ortaya çıkmaktadır (65). Orgazm bozuklukları bupropion ve plaseboya göre SSGİ'lerinde (%37) üç kat fazla bulunmuştur. Uyarılma bozuklukları bupropion ve plaseboya göre SSGİ'lerinde (%11) iki kat fazla görülmüştür. Cinsel istek bozuklukları ise SSGİ'lerinde bupropion ve plaseboya göre 1,5 kat daha fazla görülmüştür (66).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası cinsel işlevler ölçülmeden yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalardan toplanan veriler, bupropion ile cinsel işlev bozukluğunun nadir olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, 4 çift-kör randomize yapılan çalışma verileri ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmaların plasebo kontrollü üç tanesi bupropion ile cinsel işlev bozukluğu insidansının genel olarak plasebodan farklı olmadığını göstermiştir. Her bir çalışmada bupropion ile düşük sıklıkta cinsel istek bozuklu, düşük sıklıkta cinsel işlevden memnuniyetsizlik ve plaseboya göre görece fazla sıklıkta cinsel uyarılma bozukluğu bildirilmiştir.

Diğer iki çalışmada bupropion essitalopram (67) ve paroksetin (68) ile karşılaştırılmıştır. Orgazm bozukluğu essitalopramda daha yüksek (%30) bulunmuştur. Bupropionu venlafaksin ile karşılaştırılan bir çalışmada; bupropionun hem kadın hem erkeklerde, belirgin olarak daha iyi cinsel tolerabilite profiline sahip olduğu bulunmuştur (69).

İyi tasarlanmış bu çalışmalara göre bupropion, cinsel yan etki bakımından plaseboya benzer olup; sertralin, fluoksetin, essitalopram, paroksetin ve venlafaksine göre belirgin olarak daha iyidir (49).

Tablo 8. Antidepresanların CYE oluşturma riski bakımından sınıflandırılması

Yüksek risk	Orta derecede yüksek risk	Orta derecede risk	Düşük risk	Çok düşük risk veya risk yok
SSRI	MAO (moklobemid hariç)	Trisiklik antidepresanlar	Mirtazapin	Moklobemid
Klomipramin			Mianserin	Bupropion
Venlafaksin				Trazodon
				Tianeptin

Tablo 9. Antidepresanlara bağlı CYE ler ile baş etme stratejileri

- Spontan iyileşme veya uyum için bekleme:** Nadiren kullanılan bir yaklaşım, çünkü etkisi genellikle kısıtlı kalmaktadır. Uzun bir bekleme sürecine gereksinim olduğu için hastalar tarafından da tolere edilmesi güçtür. Cinsel aktivite sıklığı az olan hastalarda tercih edilebilir.
- Minimal etkin doza düşmek:** Riskli bir yoldur. Sıklıkla cinsel işlev bozukluğunun azaldığı doz, depresyon veya kaygının tekrar ortaya çıktığı doz olabilmektedir. Seçilmiş olgularda, yakın klinik gözlem altında olan olgularda denenebilir.
- Cinsel aktiviteye göre ilaç dozunu planlamak:** Antidepresanı cinsel aktiviteden hemen sonra almak. Bu yöntem kısa yarı ömürlü bazı antidepresanlarda bazen işe yarar.
- İlaç tatili vermek:** Antidepresanların kullanımına birkaç gün ara verilir. Tekrar kullanmaya başlanmadan önce cinsel aktivite önerilir. Kısa yarılanma ömürlü ilaçlarda etkili olabilecek bir yoldur. Ancak, hastanın ilaca uyumunu bozabileceği ve çekilme belirtilerine neden olabileceği için pek tercih edilmemektedir.
- Antidot eklemek:** En fazla bildirilen tedavi stratejisi olmakla birlikte yeterince etkili olamaması nedeni ile son yıllarda kullanımı çok azalmıştır.
- Daha az cinsel işlev bozukluğu yapan bir antidepresana geçmek:** En başarılı ve önerilen yaklaşım budur. *Bupropion, mirtazapin, moklobemid, reboksetin ve tianeptin* görece az ya da hemen hiç cinsel yan etki yapmayan antidepresanlar olarak ilk aklı gelenlerdir.

Reboksetin, seçici bir noradrenalin geri alım inhibitörüdür (NRI) ve 5HT veya dopamin (DA) geri alımı üzerinde etkisi yoktur; MAO'yu inhibe etmez ve adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik, dopaminerjik, serotonerjik (5HT2'yi de kapsayan) ve muskarinik reseptörlere düşük afiniteye sahiptir. Serotonerjik sistem üzerine neredeyse hiç etkisi olmayan nadir antidepressanlardan biridir. Reboksetin tedavisi ile cinsel işlev bozukluğu bağlantısını araştıran üç çalışma yayınlanmıştır. Hem kadın hem de erkeklerde tüm cinsel işlev alanlarında reboksetin fluoksetinden belirgin olarak üstün ve plaseboya benzer bulunmuştur (70). Bununla birlikte erkek hastalarda fluoksetin ve plasebonun reboksetin üzerindeki üstünlüğü ile ilgili belirgin farklar bulunmuştur.

Reboksetin, sitalopram ile karşılaştırıldığı uzun süreli bir çalışmada, özellikle de çalışmanın ileri döneminde cinsel işlevlerde belirgin düzelmeye ile ilişkili bulunmuştur. Orgazm bozukluğu sitalopram ile en yaygın bildirilmiş yan etkidir. Yukarıda bahsi geçen kısa ve uzun süreli çalışmalarda reboksetinin SSGİ'lerine göre cinsel işlevleri daha az etkilediği (erkek uyarılması üzerinde olası noradrenerjik etki haricinde) gösterilmiştir. Reboksetini diğer daha yeni antidepressanlarla karşılaştıran çalışma yoktur (49).

Mirtazapin, ilk noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepressandır (NaSSA) ve 5HT2 ve 5HT3 reseptörlerini bloke ederek, santral noradrenerjik ve 5HT1 nörotransmisyonunu arttırmaktadır. Mirtazapini SSGİ'ler ile, birincil olarak cinsel yan etkileri değerlendirerek, karşılaştıran çift-kör çalışma yoktur. İkincil olarak cinsel yan etkileri değerlendiren, üç randomize, kontrollü etkinlik çalışmasında mirtazapin SSGİ'leri ile karşılaştırılmıştır (71-73); bu konuda ayrıca bir açık natüralistik çalışma da yayınlanmıştır (74). Behnke ve arkadaşları, mirtazapinle sertralin arasında, cinsel işlevler açısından, belirgin fark bulamamışlardır, ancak bazı bulgular mirtazapinin daha avantajlı olduğunu göstermiştir (71). Mirtazapini paroksetinle karşılaştıran bir çalışmada, 24 haftalık tedaviden sonra, her iki grupta cinsel işlevlerde ılımlı bir düzelmeye saptanmıştır (72). Versiani ve arkadaşları, 8 haftalık bir çalışmada mir-

tazapin ile fluoksetin arasında cinsel işlevler açısından fark bulamamışlardır (73).

Antidepressanlara bağlı cinsel yan etkiler ile mücadele etme stratejileri

SSGİ'ler ile oluşan cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde siproheptadin (antihistaminik/antiserotonerjik etkili) gibi başka ilaçların eklenmesi (75-80). Bir adreno reseptör blokleri olan yohimbini, fluoksetin kullanan bazı hastalarda cinsel işlevleri düzelttiği bulunmuştur (81-83). Aynı şekilde ılımlı dopamin agonisti olan amantadin de faydalı olabilir (84). Antidepressan ilaçları cinsel ilişkiden sonra kullanmak veya cinsel aktiviteden iki saat önce siproheptadin almak boşalma bozukluğunu düzeltebilir (14,84). İlaç dozunu azaltmak veya kısa ilaç tatilleri vermek, bazı hastalarda faydalı olabilir (85). Fluoksetin kullanan bazı hastalarda bupropiona geçmek faydalı olmuştur (86-87). Antidepressanlara bağlı CYE'lerle baş etme stratejileri Tablo 9'da, bu durumda kullanılacak antidotlar ise Tablo 10'da özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Akhtar S, Thomson A Jr. Schizophrenia and sexuality: A review and a report of twelve unusual cases. *Journal of Clinical Psychiatry* 1980; 41:166-74. [Abstract]
2. Cohen LS, Rosenbaum JF. Clonazepam: New uses and potential problems. *Journal of Clinical Psychiatry* 1987; 48(Suppl 10):50-5.
3. Decastro RM. Reversal of MAOI-induced anorgasmia with cyproheptadine (letter). *American Journal of Psychiatry* 1985; 142:783. [Abstract]
4. Ghadirian AM, Annable L, Belanger MC. Lithium, benzodiazepine, and sexual function in bipolar patients. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149:801-5. [Abstract] / [PDF]
5. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1982; 170:463-6. [Abstract]
6. Jani NN, Wise TN, Kass E et al. Trazodone and anorgasmia (letter). *American Journal of Psychiatry* 1988; 145:896. [Abstract]
7. Lesko LM, Stotland NL, Segraves RT. Three cases of female anorgasmia with MAOIs. *American Journal of Psychiatry* 1982; 139:1353-4. [Abstract] / [PDF]
8. Lydiard RB, Howell EF, Laraia MT et al. Sexual side effects of alprazolam (letter). *American Journal of Psychiatry* 1987; 144:254-5.
9. Sangal R. Inhibited female orgasm as a side effect of alprazolam (letter). *American Journal of Psychiatry* 1985; 142:1222-3. [Abstract]
10. Segraves RT. Overview of sexual dysfunction complicating the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry Monographs* 1992; 10(Suppl 2):4-10.
11. Wesson ML, Finnegan DM, Clark P. Continuing clozapine despite neutropenia. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168:217-20. [Abstract]
12. Balon R, Yeragani VK, Pohl R et al. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1993; 54:209-12. [Abstract]
13. Greenberg HR. Inhibition of ejaculation by chlorpromazine. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1971; 152:364-6. [Abstract]
14. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Efficacy of a drug holiday. *American Journal of Psychiatry* 1995; 152:1514-6. [Abstract] / [PDF]
15. Monteire WO, Noshirvani HF, Marks IM et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151:107-12. [Abstract]
16. Montejo-Gonzales AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroksetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex & Marital Therapy* 1997; 23:176-94. [Abstract]
17. Bonierbale M, Lançon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19(Suppl 2):114-24. [Abstract]

Tablo 10. Antidepressanlara bağlı CYE durumunda kullanılacak antidotlar

Dopamini artırarak etkileyenler	1. Bupropion 75-300 mg 2. Amantadin 100-600 mg
Noradrenalin üzerinden etkileyenler	1. Yohimbini 5.4 mg 2. Metilfenidat 5-15 mg 3. Dextroamfetamin 2.5-10 mg
Serotonin üzerinden etkileyenler	1. Siproheptadin 4-12 mg 2. Buspiron 15-30 mg 3. Mirtazapin 15-30 mg 4. Trazodon 50-100 mg
Asetilkolini artırarak etki edenler	1. Betanekol 2. Neostigmin 3. Ürokolin
Gingo bloba ve ginseng 60-120 mg	
PDE5 inhibitörleri	1. Sildenafil 25-100 mg 2. Tadalafil 10-20 mg 3. Vardenafil 10-20 mg

18. Gitlin M. Sexual dysfunction with psychotropic drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(Suppl 12):2259-69.
19. Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003; 29(Suppl 2):125-47. [Abstract]
20. Baldwin D and Birtwistle J. Schizophrenia, antipsychotic drugs and sexual function. Review. *Primary Care Psychiatry* 1997; 3:115-23. [Abstract]
21. Rosen SI, Hanno PM. Clozapine-induced priapism. *J Urol* 1992; 148:876-7. [Abstract]
22. Ziegler J, Behar D. Clozapine-induced priapism. *Am J Psychiatry* 1992; 149:272-3.
23. Moifar N, Goad S, Brink DD et al. Clozapine-related priapism. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45:1044. [PDF]
24. Hovermann P, Nurnbach-Ross B, Albrecht J. Priapism with clozapine therapy. *Nervenarzt* 1997; 68:75-6. [Abstract]
25. Compton MT, Saldivia A, Berry SA. Recurrent priapism during treatment with clozapine and olanzapine. *Am J Psychiatry* 2000; 157:659. [Abstract]
26. Breier AF, Malhotra AK, Su TP et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999; 156:294-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
27. Hummer M, Kemler G, Kurz M et al. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:631-3. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
28. Emes CE, Millson RC. Risperidone-induced priapism. *Can J Psychiatry* 1994; 39:315-6. [Abstract]
29. Tekell JL, Smith EA, Silva JA. Prolonged erection associated with risperidone treatment. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1097. [Abstract]
30. Maizel S, Umansky L, Knobler HY. Risperidone-induced priapism. *Harefuah* 1996; 130:744-5. [Abstract]
31. Nicolson R, McCurley R. Risperidone-associated priapism. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:133-4. [Abstract]
32. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(Suppl 4):1-63. [Abstract]
33. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:57-61. [Abstract]
34. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* 1995; 166:712-26. [Abstract]
35. Madhusoodanan S, Brenner R. Risperidone-induced ejaculatory and urinary dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:549-50. [Abstract]
36. Raja EH. Risperidone-induced absence of ejaculation. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14:317-9. [Abstract]
37. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:825-35. [Abstract] / [PDF]
38. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997; 53:281-98. [Abstract]
39. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:407-18. [Abstract]
40. Hamner MB, Arvantis LA, Miller BG et al. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel (ICI 204,636). *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(Suppl 636):107-10. [Abstract]
41. Arvantis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997; 42:233-46. [Abstract] / [PDF]
42. Nagaraj AK, Pai NB, Rao S: A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine, and olanzapine *Indian J Psychiatry* 2009; Oct-Dec;51(4):265-71. [Abstract] / [Full Text]
43. Geodon (ziprasidone HCl) Prescribing Information. Pfizer 2001.
44. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:69-82. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
45. Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140:173-84. [Abstract] / [PDF]
46. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2002; 24:21-37. [Abstract]
47. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ. Ziprasidone, a new atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21:717-30. [Abstract]
48. Seagraves RT and Balon R. *Sexual Pharmacology Fast Facts*. First edition. New York: WW Norton&Company; 2003.
49. Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants. review. *Australian and New Zealand J Psych* 2009; 43:795-808. [Abstract] / [PDF]
50. Segraves RT. Sexual dysfunction associated with antidepressant therapy. *Urol Clin North Am* 2007; 34(Suppl 4):575-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
51. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114(Suppl 6):384-97.
52. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 3):10-21. [Abstract]
53. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 4):357-66. [Abstract]
54. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(Suppl 1):67-85. [Abstract]
55. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(Suppl 3):259-66. [Abstract]
56. Segraves R. Recognising and reversing sexual side effects of medications. In: Levine SC, Risen C, Althof S, eds. *Handbook of clinical sexuality for mental health professionals*. New York: NY Brunner-Routledge; 2003; s. 377-92.
57. Segraves R, Kavoussi R, Hughes A et al. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:122-8. [Abstract]
58. Berk M, Acton M. Citalopram associated with clitoral priapism. A case series. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12:121-3. [Abstract]
59. Leiblum S, Goldmeier D. Persistent genital arousal disorder in women: case reports of association with antidepressant usage and withdrawal. *J Sex Marital Ther* 2008; 34:150-9. [Abstract] / [PDF]
60. Ashton AK, Rosen RC. Accommodation to serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1998; 24(Suppl 3):191-2. [Abstract]
61. Seagraves RT and Balon R. *Sexual Pharmacology Fast Facts*. First edition. New York: WW Norton&Company; 2003.
62. Bancroft J. *Human Sexuality and its Problems*. Third edition 2009.
63. Westenburg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 2006; 60:482-91. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
64. Philipp M, Tiler JW, Baier D et al. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:305-14. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
65. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001; 23:1040-58. [Abstract] / [PDF]
66. Thase ME, Haight BR, Richard N et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomised controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:874-981. [Abstract]
67. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomised, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:736-46. [Abstract]

68. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 52:234-42. [Abstract]
69. Thase ME, Clayton AH, Haigh et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:482-8. [Abstract]
70. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM et al. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:151-6. [Abstract]
71. Behnke K, Sogaard J, Martin S et al. Mirtazepine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:358-64. [Abstract]
72. Wade A, Crawford GM, Angus M et al. A randomised, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazepine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:133-41. [Abstract]
73. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJA et al. Comparison of the effects of mirtazepine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs* 2005; 19:137-46. [Abstract]
74. Siaz-Ruiz J, Montes JM, Ibanez A et al. Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazepine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20:435-40. [Abstract] / [PDF]
75. Decastro RM. Reversal of MAOI-induced anorgasmia with cyproheptadine (letter). *Am J Psychiatry*. 1985; 142:783. [Abstract]
76. Feder R. Reversal of antidepressant activity of fluoxetine by cyproheptadine in three patients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:163-4. [Abstract]
77. Goldbloom DS, Kennedy SH. Adverse interaction of fluoxetine and cyproheptadine in two patients with bulimia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:261-2. [Abstract]
78. Katz RJ, Rosenthal M. Adverse reaction of cyproheptadine with serotonergic antidepressants (letter). *J Clin Psychiatry* 1994; 55(Suppl 5): 314-5.
79. McCormick S, Olin J, Brotman AW. Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:383-4.
80. Segraves RT. Treatment of premature ejaculation with lorazepam (letter). *Am J Psychiatry* 1987; 144:1240. [Abstract]
81. Hollander E, McCarley A. Yohimbine treatment of sexual side effects induced by serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:207-9. [Abstract]
82. Jacobsen FM. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:119-22. [Abstract]
83. Pollack MH, Hamerness P. Adjunctive yohimbine for treatment of refractory depression. *Biol Psychiatry* 1993; 33:220-1. [Abstract]
84. Balogh S, Hendricks SE, Kang J. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine (letter). *J Clin Psychiatry* 1992; 53:212-3. [Abstract]
85. Segraves RT. Sexual side effects of Prozac and other SSRIs. *Messenger Letter* 1994; 2(Suppl 5):7.
86. Jefferson JW. Psychotropic medications with their effects on sexual function (letter). *J Clin Psychiatry* 1995; 56(Suppl 1):536-7. [Abstract]
87. Walker PW, Cole JO, Gardner EA et al. Improvements in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:458-65. [Abstract]