

# Antidepresanlar ve Cinsel İşlev Bozuklukları

Tayfun Uzbay<sup>1</sup>, Nevzat Yüksel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof. Dr., GATA Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, <sup>2</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Major depresyonun nokta prevalansı yaklaşık %3 kadardır. En iyi tedavi edilen depresyonların bile yarısının yinelediği bilinen bir gerçektir. Psikiyatrik hastaların tıbbi yardım alma olasılıkları son yıllarda yurdumuzda önemli ölçüde artış göstermiştir. Depresyonun temel tedavisinin antidepresan ilaçlar olduğu, bu grup ilaçların yüksek oranda cinsel işlev bozukluklarına neden olduğu düşünüldüğünde sorunun önemi kolayca anlaşılır.

Depresyon olgularında hastalar tarafından bildirilen cinsel işlev bozuklukları ile sorgulama ile saptanan cinsel işlev bozuklukları oranları önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Fransa'da 4557 depresyon hastası üzerinde gerçekleştirilen büyük ölçekli ve yakın tarihli bir çalışmada hastaların kendileri tarafından bildirilen cinsel problemlerin sıklığı %35 olarak bulunmuştur. Hekimin sorgulaması ile bu oran %69'a çıkmaktadır. Bu çalışmada çeşitli antidepresan ilaçlarla tedavi sonrası hastaların %71'inde cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır (Bonierbale ve ark. 2003).

Bu derlemede antidepresan ilaçlarla tedavide karşılaşılan cinsel işlevlerle ilişkili yan etkilerin ayrıntılı olarak incelenmesi ve antidepresan ilaçların cinsel işlev bozuklukları çerçevesinde kullanım güvenliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## ANTİDEPRESANLAR İLE İLİŞKİLİ CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI VE ETKİ DÜZENEKLERİ

Cinsel işlevler hormonal değişikliklerin yanısıra çeşitli nörotransmitter ve nöropeptidler tarafından da kontrol edilmektedir (Stahl 2000, Rothschild 2000). Normal cinsel davranışa katkıda bulunan nöromodülatörler Tablo 1'de görülmektedir.

Cinsel işlevlerin kontrolünden sorumlu nörotransmitter ve peptidlerin depresyon oluşumunda da önemli olduğu iyi bilinmektedir.

Antidepresan ilaçlarla tedavi sırasında cinsel işlev bozuklukları her iki cinsten de siktir. Antidepresan ilaçların cinsel işlev bozukluğu yapmaları aşağıdaki nedenlerle ilişkili olabilir (Segraves 1989, Baldwin ve Birtwistle 1998, Keltner ve ark. 2002):

- Santral sinir sistemi üzerine özgül olmayan etkileri.
- Santral sinir sistemi içinde faaliyet gösteren özgül transmitterleri (serotonin, noradrenalin, nitrik oksid vb.) etkilemeleri.
- Santral ve otonom sinir sisteminde bazı özgül reseptörleri etkilemeleri (kolinerjik ve  $\alpha 1$  adrenerjik reseptörlerin blokajı gibi).
- Otonom sinir sistemi içinde faaliyet gösteren özgül transmitterleri etkilemeleri.

**Tablo 1.** Cinsel işlevleri etkileyen santral elemanlar\*

Nörotransmitterler	Nöropeptidler/Nörohormonlar	Atipik transmitterler
Dopamin	Oksitosin	Nitrik oksid
Noradrenalin	Vazopressin	
Serotonin	Anjiyotensin II	
Asetilkolin	Gonadotropin saliverici hormon	
GABA	P Maddesi	
	Nöropeptid Y	
	Kolesistokinin	

\*Baldwin ve Birtwistle, 1998; Stahl, 2000

e) Cinsel işlevlerle ilgili hormonal aktiviteyi doğrudan ve dolaylı olarak etkilemeleri.

### Antidepresanlarla oluşan libido bozukluklarının patofizyolojisi

Cinsel istek ve uyarılma için mezolimbik yoldaki dopaminerjik aktivite birincil bir öneme sahiptir (Stahl 2000). Serotonin geriliminin güçlü ve seçici bir şekilde inhibisyonu serotonin 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde uyarılma üzerinden mezolimbik sistemde dopaminerjik aktivitenin azalmasına neden olur ve sonuçta libido azalması veya blokajın derecesine göre libido yokluğu oluşur (Baldessarini ve Marsh 1990, Alcantara 1999, Zajecka 2001, Rosen ve Marin 2003). Limbik sistemin en önemli oluşumlarından biri olan nükleus akkumbensteki dopaminerjik aktivitedeki artış cinsel aktivitede artış ile ilişkilidir (Mas ve ark. 1987). Erkek sıçanlarda nükleus akkumbense serotonin enjekte edilmesi cinsel aktivitede azalmaya neden olur. Bu etki serotonerjik antagonist 8-hidroksi-2-(di-n-propilamin) tetralin (8-OH-DPAT) ile antagonize edilmektedir (Hillegaart ve ark. 1991).

Erkek sıçanlara serotonin 5-HT<sub>2</sub> reseptör agonisti 1-(2,5-dimetoksi-3-iyodofenil)-2-aminopropan (DOI) verilmesinin spontan cinsel aktivitede önemli ölçüde azalmaya neden olduğu ve ritanserin gibi 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin bu olumsuz etkiyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Watson ve Gorzalka 1991, Klint ve ark. 1992).

Medial preoptik bölgedeki dopamin ve serotoninin cinsel aktivitenin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu bölgede dopaminerjik aktivitenin artması erkek sıçanlarda cinsel aktiviteyi artırırken (Hull ve ark.

1993), bu bölgeye serotonin enjeksiyonu tersine cinsel aktivitede önemli ölçüde azalmaya neden olur (Verma ve ark. 1989).

Nefazadon ve mirtazapin gibi 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti özelliğe sahip olan antidepresanların libido üzerine olumsuz etkilerinin olmaması ve bupropion gibi dopamin gerilimini inhibe ederek mezolimbik dopaminerjik aşırımı arttıran ilaçların libido üzerine olumlu etkileri (Baldwin ve Birtwistle 1998, Rothschild 2000, Smucny ve Park 2004) bu etki düzeneğinin doğruluğunu destekler niteliktedir.

Serotonerjik 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerin aktivasyonu sıçan hipokampusunda noradrenalin saliverilmesini azaltır (Done ve Sharp 1992) ve bu etki ritanserin gibi 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri tarafından bloke edilir (Done ve Sharp 1994). Noradrenerjik aktivitenin yeterli olması libidonun oluşması ve sürdürülmesi bakımından önemlidir.

SSRI'lar gibi bazı antidepresanlar hipotalmustan prolaktin saliverilmesini artırıcı etkiye sahiptir. Prolaktin cinsel isteği ve performansı azaltıcı etkiye sahiptir (Cohen ve Davies 1998, Stahl 2000, Zajecka 2001, Rosen ve Marin 2003). Bazı antidepresanlarla tedavide prolaktin artışı bu ilaçların libidoyu azaltıcı etkisinden sorumlu olabilir veya en azından libido azaltıcı etkiye katkıda bulunabilir.

### Antidepresanlarla oluşan uyarılma (arousal) bozukluklarının patofizyolojisi

Cinsel uyarılma kısmen mezolimbik sistemde dopaminin katkısı ile düzenlenir. Seçici ve güçlü serotonin gerilim inhibisyonu cinsel uyarılmayı olumsuz yönde etkiler (Segraves 1989, Zajecka

2001). Periferal sempatik ve parasempatik aktivite erkeklerde ereksiyon ve kadınlarda klitoral şişme yapan reflekslerle ilişkilidir. Bu refleksler sempatik/parasempatik tonusa etki eden serotonin gibi nörotransmitterler tarafından kontrol edilir. Güçlü ve seçici bir serotonin gerialım inhibisyonu ile serotonerjik tonusta artış periferal spinal reflekslerin inhibisyonuna neden olabilir (Segraves 1989, Pollack ve ark. 1992, Stahl 2000). Trazodon ile tedavide gözlenen priapizm ve ağırlı ereksiyon bu ilacın serotonerjik 5-HT<sub>2</sub> ve adrenerjik  $\alpha_2$  reseptörleri bloke edici etkisi ile ilişkilili olabilir (Thompson ve Vare 1990).

Bilindiğı gibi damar endotelinde oluşan nitrik oksid vazodilatasyona neden olur (Furchgott ve Wanhouette 1989). Oluşan vazodilatasyon erkekte penis ereksiyonuna, kadında ise klitoral uyarıya katkı sağlar. Nitrik oksid sentazın inhibisyonu cinsel uyarılmayı azaltıcı yönde etki yapar (Stahl 1998, Stahl 2000). Buna karşın nitrik oksid donörlerinin erkek sıçanlarda penis ereksiyonunu uyardığı gösterilmiştir (Melis ve Argiolas 1995). Nitrik oksit fosfodiesterazlarla yıkılır. Güçlü bir fosfodiesteraz inhibitörü ilaç olan sildenafil nitrik oksid etkinliğini arttırarak düz kaslarda gevşeme yapar. Ayrıca genital dokularda kan akımını arttırarak penis ereksiyonunu kolaylaştırır ve ereksiyon problemlerini iyileştirir. Bu özellikleri ile sildenafil gerek antidepresan tedavisinde gerekse başka nedenlerle oluşan erektil işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Zajacka 2001, Nurnberg ve ark. 2002). Paroksetin (Finkel ve ark. 1996) ve fluoksetin (Yaron ve ark. 1999, Luo ve Tan 2001) gibi SSRI antidepresanlar ile amitriptilin gibi trisiklik antidepresanların (Luo ve Tan 2001) gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında nitrik oksid sentaz enzimini güçlü bir biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu tip antidepresanlarla gözlenen cinsel uyarılma sorunlarından nitrik oksid sistemi üzerine inhibitör etkileri de sorumlu olabilir.

Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar hipotalamusun paraventriküler nükleusundaki oksitosinerjik aşırımın da penis ereksiyonu ile ilişkisine işaret etmiştir. Erkek sıçanlarda hipotalamus içine oksitosin enjeksiyonu penis ereksiyonuna neden olmaktadır. Bu etki nitrik oksid sentaz inhibisyonu yapan ajanların verilmesi ile önlenebilmektedir (Melis ve Argiolas 1995). Bu veri hipotalamusun hormonal faaliyetleri üzerine

etkili olabilen bazı antidepresanların cinsel uyarı bozuklukları ile ilişkilili etki düzeneğı hakkında fikir vericidir.

Asetilkolin muhtemelen noradrenalin ile karşılıklı bir denge halinde cinsel uyarı oluşumuna yardımcı olur (Baldwin ve Birtwistle 1998). Erkeklerde  $\alpha_1$  adrenerjik aktivite peniste korpus kavernozumdan venöz dönüşü düzenlerken periferal kolinerjik aşırım korpus kavernozumun dolmasına ve ereksiyonun oluşmasına yardımcı olur (Rothschild 2000). Trisiklik antidepresanlar gibi antikolinerjik yan etkiye sahip olan ilaçların cinsel uyarı güçlüğüne de neden olabilmeleri; neostigmin ve batenekol gibi kolinerjik agonistlerin ise bazı antidepresanlarla ortaya çıkan ereksiyon problemleri üzerine olumlu etkileri kolinerjik sistemin bu tür bozukluklardaki katkısını teyid etmektedir (Sorscher ve Dilsaver 1986, Segraves 1993, Baldwin ve Birtwistle 1998).

#### **Antidepresanlarla oluşan orgazm/ejakülasyon bozukluklarının patofizyolojisi**

Cinsel işlevin son evresi kadında orgazm erkekte ise ejakülasyondur. Orgazm ve ejakülasyon büyük ölçüde otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentleri tarafından modüle edilir. Santral sinir sisteminin de bu evreye kısmi bir katkısı söz konusudur. Orgazm ve ejakülasyonun modülasyonunda noradrenalin, serotonin ve kısmen de dopaminin katkısı söz konusudur. İnen spinal serotonerjik lifler 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri üzerinden orgazmı inhibe ederken, inen noradrenerjik lifler ve genital bölgenin sempatik noradrenerjik innervasyonu orgazm ve ejakülasyonu uyarıcı nitelikte görev yapar. Sonuçta kadında orgazm ve erkekte ejakülasyonun oluşması inhibitör serotonerjik lifler ile uyarıcı noradrenerjik lifler tarafından kontrol edilir (Stahl 2000).

Güçlü ve seçici serotonin gerialım inhibisyonunun 5-HT<sub>2</sub> reseptörler üzerinden noradrenerjik inhibisyon yapmasının orgazm ve ejakülasyon için gerekli noradrenerjik katkının ortaya çıkamamasına neden olduğu bilinmektedir (Zajacka ve ark. 1991, Zajacka 2001). Özellikle SSRI'ların orgazm gecikmesi veya orgazm yokluğu (anorgasmia) oluşturucu yan etkileri ile 5-HT<sub>2</sub> aracılı noradrenerjik inhibisyon yapmaları arasında bir bağlantı kurulabilir. Orgazm gecikmesi veya yokluğuna serotonin tarafından kısmen modüle edilen periferik nosisep-

tif uyarı da neden olabilir (Zajecka ve ark. 1991, Jacobsen 1994).

İnsan vaz deferensinin motor innervasyonu temel olarak noradrenerjiktir (Birmingham 1968, Medina ve ark. 2000). Trisiklik antidepresanlar gerek sıçanlarda (Huang 1997), gerekse insanlarda (Medina ve ark. 2000) vaz deferensin mekanik kasılmalarını güçlü bir şekilde inhibe eder. Benzer inhibisyon sertralin ve fluoksetin gibi SSRI'larla da gösterilmiştir (Medina ve ark. 2000). Medina ve ark. (2000) trisiklik antidepresanlar ve SSRI'ların insan vaz deferens motilitesi üzerine inhibitör etkilerinden voltaja bağımlı kalsiyum kanalları içine  $Ca^{2+}$  girişini inhibe etmelerinin sorumlu olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada sertralin ve fluoksetinin voltaja bağımlı kalsiyum kanalları içine  $Ca^{2+}$  girişini inhibe edici etkileri trisiklik antidepresan amitriptiline göre daha düşük seviyede bulunmuştur. Özellikle trisiklik antidepresanlarla tedavide erkekler için önemli bir yan etki olan pre-matür ejakülasyondan bu ilaçların vaz deferens motilitesi üzerine güçlü inhibitör etkilerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (Kim ve Seo 1998, Medina ve ark. 2000). Trisiklik antidepresanlarla görülen ağırlı ejakülasyondan da bu ilaçların sperm transportu ile ilişkili düz kasları etkilemesi sorumlu olabilir (Baldwin ve Birtwistle 1998).

## ANTİDEPRESAN İLAÇLARLA İLİŞKİLİ CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARININ KLİNİK ÖNEMİ

### Trisiklik antidepresanlar ve cinsel işlevler

Trisiklik antidepresanların cinsel işlevlerde çeşitli bozukluklar yaptığı eskiden beri bilinmektedir. Bildirilen işlev bozuklukları seksüel ilgide azalma, ereksiyon güçlüğü veya empotans ile ejakülasyon ve orgazm bozukluklarıdır (Balon ve ark. 1993, Balon 1998, Baldwin ve Birtwistle 1998).

Ereksiyon güçlükleri ve ejakülasyon sorunları en çok amitriptilin, imipramin, klomipramin, desipramin ve nortriptilin alanlarda tanımlanmıştır. Orgazm yokluğu ise daha çok imipramin, klomipramin, desipramin ve nortriptilin ile bildirilmiştir (Baldwin ve Birtwistle 1998). Klomipramin ile cinsel işlevlerle ilişkili yan etkilerin görülme sıklığının diğerlerinden daha fazla olduğu ifade edilmektedir (Brill 2004). Obsesif

kompulsif bozukluğu olan hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü bir çalışmada plasebo alan grupta hiçbir hastada cinsel işlev bozukluğu kaydedilmezken, klomipramin alan hastalarda anorgazmi sıklığı kendileri tarafından doldurulan anket formlarında %66 bulunmuştur. Bu oran hekim tarafından doğrudan sorgulanma ile %95'e kadar yükselmiştir (Monteiro ve ark. 1987). Klomipraminin güçlü bir şekilde serotonin gerilim inhibisyonu yapmasının diğer ilaçlara göre daha fazla cinsel işlev bozukluğuna neden olması ile bir ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (Baldwin ve Birtwistle 1998).

Bazı çalışmalarda trisiklik antidepresanlar ile cinsel işlev bozuklukları oranı %75 gibi oranlara ulaşmaktadır. Cinsel işlev bozuklukları içinde libido azlığı veya yokluğu yaklaşık %60'luk oran ile en sık ifade edilen işlev bozukluğu olmuştur. Erkeklerde ereksiyon güçlüğü ve kadında klitoral uyarı ve vajinal ıslanma güçlüğü oranı %30 civarında bulunmuştur. Orgazm güçlüğü ve diğer işlev bozukluklarının görülme sıklığı %20'nin altında kalmıştır (Bonierbale ve ark. 2003). Gerek bu çalışmada gerekse kısıtlı sayıda denek üzerinde gerçekleştirilen başka çalışmalarda (Balon ve ark. 1993, Hirschfeld 1999) trisiklik antidepresanlar ile SSRI'ların cinsel işlev bozukluğuna neden olma sıklıkları birbirine yakın bulunmuştur.

### MAO inhibitörü antidepresanlar ve cinsel işlevler

MAO inhibitörleri ile gözlenen cinsel işlev bozukluklarının görülme sıklığının ise trisiklik antidepresanlara yakın olduğu bildirilmektedir (Baldwin 1995, Baldwin ve Birtwistle 1998). Geri dönüşsüz MAOI ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır. Geri dönüşlü MAOI ilaçların ülkemizdeki tek örneği moklobemiddir. Moklobemidin seçici olmayan MAO inhibitörlerine göre çok daha az sıklık ve şiddette cinsel işlevlerle ilişkili yan etki oluşturduğu ileri sürülmüştür (Philipp ve ark. 1993).

### SSRI antidepresanlar ve cinsel işlevler

SSRI'lar yüksek oranda cinsel işlev bozukluklarına neden olmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi serotonin işlev merkezi sinir sistemi düzeyinde antagonizma yolu ile dopaminerjik tonusu azaltarak cinsel işlev bozukluklarına neden olur. SSRI'lar yüksek sıklıkta ve şiddette cinsel işlev

bozukluğuna neden olabilen ilaçlar arasında tanımlanmaktadır (Brill 2004).

Depresyon tedavisi esnasında çeşitli SSRI'ların cinsel işlev bozukluğu yapma sıklığı ile ilişkili çalışmalar incelendiğinde fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sitalopram ve sertralin gibi SSRI antidepressanların bu tip yan etkilerin sıklığı bakımından kendi aralarında da farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Hastaların kendi bildirimleri ile yapılan araştırmalarda oranlar düşük çıkarken hekimin soluması ile oranlar önemli ölçüde artmaktadır (Baldwin ve Birtwistle 1998, Herman ve ark. 1990, Jacobsen 1992). Yakın tarihlerde yayımlanan bir makalede sertralinin cinsel işlev bozukluğu yapma sıklığı ve oluşan bozuklukların yaşam kalitesini etkileme şiddetinin diğer SSRI ilaçlardan ve mokolobemidden çok daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (Smucny ve Park 2004).

Çok merkezli başka bir çalışmada da fluoksetin, sertralin, fluvoksamin ve paroksetin alan 344 hastada cinsel işlevlerle ilişkili yan etkiler değerlendirilmiştir (Montejo-González ve ark. 1997). Bu çalışmada hastaların tümünde cinsel işlev bozukluğu sıklığı %58 bulunmuştur. İlaç alan gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise en yüksek sıklık %65 ile paroksetin alan grupta saptanmıştır. Bunu sırasıyla fluvoksamin (%59), sertralin (%56) ve fluoksetin (%54) alan gruplar izlemiştir. Bu çalışmada kadınlar ile erkekler arasında cinsel yan etkilerin görülme sıklığı bakımından çok anlamlı bir farklılık görülmemekle beraber kadınlarda sıklık biraz daha düşük bulunmuştur (%61.8 erkekler, %52.5 kadınlar). Paroksetin alan erkeklerde en çok ifade edilen yakınma ereksiyon güçlüğü olmuştur. Bu çalışmada paroksetin ile özellikle ereksiyon güçlüğüne yüksek sıklıkta gözlenmesi bu ilacın diğer SSRI ilaçlara göre çok daha fazla antikolinergik aktiviteye sahip olması (Hyttel 1994) ile ilişkili olabilir.

"Rush Cinsel Envanter Ölçeği (Rush Sexual Inventory Scale)" kullanılarak 42 hasta üzerinde paroksetin, sertralin ve fluoksetin ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada da erkeklerin %66'sında ve kadınların 57'sinde tedaviyi gerektirecek düzeyde cinsel işlev bozukluğu ortaya çıkmıştır. En fazla yakınma erkeklerde libido kaybı, kadınlarda ise orgazm güçlüğüdür (Zajacka ve ark. 1997).

Fava ve arkadaşları (1998) major depresyonlu 128 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada fluoksetin alan hastalar-

da %7, paroksetin alan hastalarda ise %25 sıklıkla cinsel yan etkiler saptamışlardır. Bu çalışmadaki en ilginç nokta paroksetinin cinsel işlev bozukluğu yapma sıklığının fluoksetine göre istatistikçe anlamlı olarak daha yüksek olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Lane (1997) de paroksetin ile diğer SSRI ilaçlara göre daha yüksek sıklıkta cinsel işlev bozukluğu görüldüğünü ileri sürmüştür. Paroksetin ile daha yüksek sıklıkta cinsel işlev bozukluğu görülmesinin nedeni bu ilacın serotonin gerilimini inhibe edici gücünün daha yüksek olması, buna karşın dopamin gerilimini üzerine etkisi olmaması ile açıklanabilir (Bolden-Watson ve Richelson 1993).

CYP 2D6 alt üyesinin metabolize edici kapasitesindeki azalma ile cinsel işlev bozukluğunun ortaya çıkma sıklığı arasındaki ilişki incelenmiş ve CYP 2D6 inhibisyonu ile cinsel işlev bozukluğu sıklığının anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur (Zourkova ve Hadasova 2002). Bu çalışmada CYP 2D6 enzim sistemini inhibe eden paroksetin ile cinsel işlev bozukluklarının daha sık görüleceği ileri sürülmüştür. Bu gözlem diğer 2D6 inhibitörleri ile de geçerli olmalıdır.

Çeşitli antidepressanların cinsel işlev bozuklukları ile ilişkisinin incelendiği en geniş ölçekli çalışma yakın tarihlerde Fransa'da 4557 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olan ELIXIR çalışmasıdır (Bonierbale ve ark. 2003). Bu çalışmada SSRI olarak sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin kullanılmıştır. Bu SSRI ilaçları kullanan 1332 hastanın 989'unda (%74.2) cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır. SSRI'lar ile en sık tanımlanan cinsel işlev bozukluğu libido azlığı veya yokluğu olmuştur (%57.6). Bunu orgazm ve ereksiyon sorunları izlemektedir.

SSRI antidepressanların cinsel işlev bozuklukları üzerine etkileri ile ilişkili çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde bu ilaçların cinsel işlev bozukluğu yapıcı yan etkilerinin tedavide göz ardı edilmemesi ve hekim tarafından mutlaka takip edilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Mevcut verilere göre cinsel işlevler üzerine olumsuz etkiler bakımından paroksetin ve sertralin diğer SSRI'lara göre biraz daha riskli gibi görünmektedir. SSRI'ların cinsel işlevler üzerine olumsuz etkileri trisiklik antidepressanlardan daha az olmadığı gibi bazı çalışmalarda daha yüksektir. Bununla beraber, SSRI antidepressanların cinsel işlev bozukluğu

üzerine etkilerini değerlendiren çalışmaların çoğu yetersiz denek sayısı içeren küçük ölçekli çalışmalardır. Bunların bazıları da yan etkiler üzerine kesin bir bilimsel öneri getirebilecek metodolojik yeterlilikten yoksundur (Altman 2001).

### **Serotonin/noradrenalin geri alım (reuptake) inhibitörleri (SNRI) ve cinsel işlevler**

Noradrenalin ve dopaminin cinsel işlevler üzerine olumlu etkileri göz önüne alındığında venlafaksin noradrenerjik ve bir miktar da dopaminerjik etkileri nedeniyle en azından diğer antidepresanlara göre daha düşük cinsel işlev bozukluğu yapması beklenir. Nitekim, venlafaksin cinsel işlev bozuklukları üzerine etkilerini değerlendiren erken dönemdeki çalışmalarda bu görüş ile örtüşen veriler elde edilmiştir. Yapılan iki ayrı çalışmada venlafaksin ile erkeklerde ejakülasyon bozukluğu %6 sıklıkla, erektil fonksiyon bozukluğu %12 sıklıkta gözlenirken, kadınlarda orgazm problemlerinin %2 sıklıkta olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda cinsel işlev bozukluğunun venlafaksin kullananlarda önemli bir sorun oluşturmayacağı ileri sürülmüştür (Cunningham ve ark. 1994, Schweizer ve ark. 1994). Daha sonraki bir çalışmada da venlafaksin kadınlardan daha çok erkeklerde cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu ileri sürülmüştür (Margolese ve Assalian 1996).

Yakın tarihte gerçekleştirilen daha geniş ölçekli ve başka antidepresanlarla da karşılaştırmalı çalışmalarda, venlafaksin gerek normal gerekse XR formunun cinsel işlev bozukluklarına daha yüksek sıklıkla neden olduğuna işaret edilmiştir. Clayton ve ark. (2002) oldukça geniş ölçekli bir çalışmada venlafaksin, venlafaksin XR, sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertraline, mirtazapin, nefazodon ve bupropionun cinsel işlevler üzerine etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmada venlafaksin ve venlafaksin XR'in cinsel işlev bozukluğu yapıcı etki sıklığı SSRI'lar kadar (%36-43) bulunmuştur. Daha yakın tarihlerde tamamlanan geniş ölçekli ELIXIR çalışmasında da (Bonierbale ve ark. 2003) benzer veriler elde edilmiştir. Bu çalışmada SNRI ilaçlar olan venlafaksin ve milnasipran kullanan 310 hastanın 228'inde anlamlı cinsel işlev bozukluğu (%73.5) saptanmıştır. Bu değer aynı çalışmada SSRI'lar (%74.2) ve trisiklik antidepresanlar (%75.5) ile gözlenen yan etki sıklığına oldukça yakındır. En sık gözlenen sorunlar hem erkekte

hem de kadında libido azlığı veya yokluğu, kadında gecikmiş orgazm ve erkekte ereksiyon güçlüğüdür.

Milnasipran ile yapılan daha eski tarihli bir çalışmada da ilacın erkeklerde cinsel işlev bozukluğu yapıcı etkilerinin doza bağımlı olarak değiştiği ancak tolere edilebilen en yüksek dozda %6.5'dan daha fazla olmadığı bildirilmiştir (Montgomery ve ark. 1996). Bu çalışmada milnasipran dozu 100 mg/gün'ün altında iken %0.8, 100 mg/gün dozunda iken %2.7 ve 100 mg/gün'ün üstünde iken %6.5 sıklıkta cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır. Yüksek dozda en sık gözlenen yan etki ereksiyon güçlüğü olmuştur. Bu çalışmada en önemli nokta yan etkinin doza bağımlı olarak artış göstermesidir. Bundan doz arttıkça ilacın SSRI özelliğinin daha baskın olması sorumlu olabilir.

### **Seçici noradrenalin geri alım (reuptake) inhibitörleri (NRI) ve cinsel işlevler**

Clayton ve arkadaşları (2003) 450 depresif hastada reboksetin ve fluoksetinin cinsel işlevler üzerine etkilerini plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada her birinde 150 denek bulunan üç gruptan birincisine plasebo, ikincisine 8-10 mg/gün dozunda reboksetin ve üçüncüsüne 20-40 mg/gün dozunda fluoksetin 8 hafta süre ile verilmiş ve cinsel işlevler "Rush Cinsel Envanter Ölçeği" doldurularak değerlendirilmiştir. Cinsel işlevler üzerine etkiler bakımından reboksetin ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fluoksetin ise gerek plasebo gerekse reboksetine göre istatistikçe anlamlı derecede fazla cinsel yan etkilere neden olmuştur. Bu çalışmada ayrıca, reboksetin alan kadınların orgazma ulaşma yeteneklerinde artış gözlenirken, fluoksetin alanlarda orgazm yokluğu veya orgazma ulaşma yeteneğinde belirgin azalmalar saptanmıştır. Bu bulgular Montgomery (1999) tarafından gerçekleştirilen daha önceki bir çalışmanın sonuçlarını da destekler niteliktedir. Versiani ve arkadaşları (2000) da reboksetin ile cinsel işlev bozukluklarının görülme sıklığının %10 civarında olduğunu bildirmiştir.

Bu olumlu bulgulara zıt olarak reboksetin ile cinsel işlev bozukluğu bildiren iki ayrı olgu sunumu yayınlanmıştır. Haberfellner (2002) günde 2 kez 4 mg reboksetin alan bir olguda defekasyon sonrası ağırlı seminal emisyon ve şiddeti düşük gecikmiş ağırlı orgazm gözlemiştir. Her iki problem de ilacın

kesilmesini izleyen 2. günde ortadan kalkmıştır. O'Flynn ve Michael (2000) de aynı dozda ve benzer şekilde reboksetin alan erkek hastada günde 2-3 kez spontan ejakülasyon ve cinsel ilişki esnasında erken ejakülasyon problemi rapor etmiştir.

Reboksetin cinsel işlev bozukluğu yapma bakımından trisiklikler, SSRI'lar ve venlafaksine göre daha emniyetli görünmekle beraber, hakkında daha net ifadeler kullanılabilmesi için daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

### **Diğer antidepressanlar ve cinsel işlevler**

#### **Tianeptin**

Dibenzotiazepin türevi atipik bir antidepressandır. Beyindeki serotonerjik sinapslarda serotoninin geri alımını bloke etmez tersine artırır buna rağmen SSRI'lar kadar antidepressan etkisi vardır (Uzbyay 2002).

Tianeptinin cinsel işlevler üzerine etkilerini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yakın tarihlerde tianeptinin cinsel işlevler üzerine etkisini araştıran iki adet çalışma yayımlanmıştır. Bunlardan birincisi Fransa'da gerçekleştirilen geniş lekli ELIXIR alışmasıdır (Bonierbale ve ark. 2003). Diğer alışma ise ülkemizde yapılmıştır (Atmaca ve ark. 2003).

Bonierbale ve arkadaşları (2003) tianeptin ile tedavi edilen hastalarda cinsel işlev bozuklukları görülme sıklığının antidepressan tedavi almayan hastalara göre anlamlı derecede farklı olmadığını ve trisiklik antidepressanlar, SSRI'lar ve SNRI ilaçlara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Atmaca ve arkadaşları da (2003) trisiklik klomipramin ile SSRI (paroksetin, sertralin ve fluoksetin) alan ve cinsel işlev bozukluğu gelişen hastalarda bu ilaçların kesilerek tianeptine geçilmesinin ortaya çıkan cinsel işlev bozukluklarında anlamlı derecede azalmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu iki çalışmanın sonucu Ducrocq (1999) tarafından daha önce ileri sürülen tianeptin ile diğer antidepressanlara göre daha düşük cinsel işlev bozukluğu sıklığı görülebileceği ile ilişkili hipotezi de desteklemektedir.

Tianeptin cinsel işlev bozukluğu oluşturma çerçevesinde bu tip yan etkileri sık oluşturan trisiklik antidepressanlar, SSRI'lar ve venlafaksine göre daha tercih edilebilir bir ilaç gibi görünmekle

beraber kesin bir kaniya varabilmek için daha fazla veriye gereksinim bulunmaktadır.

#### **Mirtazapin**

Mirtazapin kompleks etki düzeneğine sahip bir antidepressandır. Hem noradrenalin hem de serotonin saliverilmesinden sorumlu olan noradrenerjik  $\alpha_2$  otoreseptrleri bloke etmesinin yanısıra serotonerjik 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri de bloke eder. Buna karşın 5-HT<sub>1a</sub> reseptörlere de az da olsa afinitesi vardır (de Boer 1995). Bu nedenle mirtazapin ile düşük sıklık ve şiddette cinsel fonksiyon bozukluğu yapıcı etki görülmesi beklenir. Klinik çalışmaların sonuçları da bu görüşü destekler niteliktedir (Montgomery 1995, Baldwin ve Birtwistle 1998, Waldinger ve ark. 2003).

#### **Trazodon**

Seçici fakat zayıf serotonin gerialım inhibisyonu yapan bir antidepressandır. Ayrıca 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> ve  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörleri de bloke eder. Ciddi cinsel yan etkisi erkeklerde ağrılı ve uzamış ereksiyona (priapism) neden olabilmektedir. Trazodon kullanan hastalarda priapism görülme sıklığı 1/1000 ile 1/10000 arasında değişir (Scher ve ark. 1983, Warner ve ark. 1987, Thompson ve ark. 1990, Baldwin ve Birtwistle 1998, Kene ve Davies 1999). Bu ilacı kullanan erkek hastalar priapizm yapıcı yan etkiye karşı uyarılmalıdır.

#### **Bupropion**

Dopaminerjik etkili bir ilaçtır (Kayaalp 2003). Artmış dopaminerjik aşırımın cinsel işlevler üzerine uyarıcı etkileri çerçevesinde bupropion cinsel işlev bozukluklarına neden olmadığı gibi antidepressan tedavide ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde kullanılır (Ashton ve Rosen 1998, Clayton ve ark. 2004). Bupropion ile ilişkili en önemli sorun antidepressan etkinliğinin yukarıda anılan diğer ilaçlardan daha az ve tartışmalı olmasıdır.

### **ANTİDEPRESANLARIN NEDEN OLDUğU CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARININ TEDAVİŐİ**

Antidepressan kullanımı sırasında ortaya çıkan cinsel işlev bozukluklarının önlenmesi, hafifletilmesi veya ortaya çıkmış olan problemlerin tedavisine

**Tablo 3.** Antidepresanlarla ilişkili cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılan farmakolojik antidotlar\*

Antidot	Etki düzeneği	Doz	Etki
Yohimbin	$\alpha 2$ antagonist	5.4-10.8 mg/gün	libido uyarılma ve orgazm
Siproheptadin	5-HT antagonist	4-8 mg/gün	orgazm
Amantadin	Dopamin agonist	100-400 mg/gün	orgazm
Bupropion	Dopamin agonist	75-150 mg/gün	libido uyarılma ve orgazm
Dekstroamfetamin	Dopamin agonist	5-40 mg/gün	libido
Metilfenidat	Dopamin agonist	5-40 mg/gün	uyarılma ve orgazm
Buspiron	5-HT <sub>1a</sub> parsiyel agonist	15-45 mg/gün	libido ve orgazm
Sildenafil	NO agonist	50-100 mg/gün**	libido uyarılma ve orgazm
Neostigmin	Kolinerjik agonist	50-200 mg/gün	uyarılma
Betanehol	Kolinerjik agonist	10-50 mg (bir kez)	uyarılma

\*(Hirschfeld, 1999; Rotschild, 2000; Zajecka, 2001); \*\*Nitratlarla kullanımı kontrendike; NO= nitrik oksid.

yönelik çeşitli stratejiler önerilmiştir (Baldwin ve Birtwistle 1998, Hirschfeld 1999, Zajecka 2001). Bunlar tercih sıralarına göre aşağıda ayrı ayrı ele alınmıştır.

#### Uyum için bekleme

Özellikle SSRI kullanan bazı hastalarda ortaya çıkan cinsel işlev bozukluklarının tedavinin kesintisiz sürdürülmesi ile zaman içinde kendiliğinden hafiflediği veya tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (Herman ve ark. 1990, Montejo-Gonzales ve ark. 1997). SSRI'ların yanısıra trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörleri ile de tedaviye devam etmenin bazen olumlu sonuç verdiği ileri sürülmektedir (Baldwin ve Birtwistle 1998). Burada diğer bazı yan etkilerde olduğu gibi cinsel işlev bozukluklarının da zaman içinde giderek azalması söz konusu olabilir.

Cinsel yan etkiler ilk görülmeye başladığında hasta bu yan etkiler açısından dikkatli bir izlemeye alınarak belli bir süre tedavinin kesilmeksizin sürdürülmesi başka bir strateji izlemeye gerek bırakmayabilir.

#### Dozun minimal etkin doz olacak şekilde ayarlanması

SSRI'lar ve trisiklikler başta olmak üzere birçok antidepresan ilacın cinsel işlevleri bozucu yan etkileri doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır (Baldwin ve Birtwistle 1998, Zajecka 2001). Özel-

likle SSRI kullanan bazı hastalarda dozun belirgin şekilde azaltılmasının antidepresan etkinliği fazla azaltmadan cinsel işlevler üzerine olumsuz etkileri hafiflettiği gözlenmiştir (Herman ve ark. 1990, Benazzi ve Mazzoli 1994, Montejo-Gonzales 1997).

Bu yöntem bazı hastalarda yan etki şiddetinin hafifletilmesine veya ortadan kalkmasına yardımcı olabilmekle beraber, özellikle eliminasyon yarılanma ömrü kısa olan antidepresanlarla tedavide depresyon belirtilerinin yeniden alevlenmesine de neden olabilir. Doz azaltılarak cinsel işlevlerle ilgili yan etkilerde azalma gözlenen hastalar depresyon belirtileri bakımından sıkı bir kontrole alınmalıdır. Bu yöntemin önemli bir diğer dezavantajı her hastada etkili olmamasıdır. Bazı hastalarda cinsel işlevlerle ilişkili yan etkiler, doz azaltılmasına rağmen ortadan kalkmamaktadır (Baldwin ve Birtwistle 1998).

#### İlaç tatili

Rothchild (1995), sertralin ve paroksetin ile tedavi esnasında cinsel işlev bozukluğu ortaya çıktığında 4 hafta süre ile hafta sonları 48 saat süre ile tedaviye ara vererek hafta başında tekrar tedaviye dönmenin hastaların %50'sinde libido ve orgazm bozukluğu gibi problemleri etkili bir şekilde düzelttiğini saptamıştır. Benzer etki fluoksetin gibi daha uzun yarılanma ömrüne sahip ilaçlarla elde edilememiştir. İlaç tatili özellikle kısa etki süreli SSRI'lar ile tedavide etkili olabilecek bir yöntem gibi görünmektedir. Bu yöntem antidepresan teda-



vide daha önce uyunç sorunu (ilacı düzenli kullanmama ve hekime haber vermeden kesme) yaşamış olan hastalarda ve tedaviye kısıtlı yanıt veren olgularda önerilmemektedir (Zajecka 2001).

İlaç tatili olarak kullanılacak srenin mutlaka hafta sonu tatiline denk gelmesi gerekmez. Hafta içinde herhangi bir birbirini izleyen iki gün ilaç tatili olarak kullanılabilir (Baldwin ve Birtwistle 1998).

### Başka antidepresanlara geçme

Özellikle SSRI'lar ve trisiklik antidepresanlar ile tedavide cinsel işlev bozuklukları ortaya çıktığı durumlarda nefazodon, bupropion, mirtazapin ve tianeptin gibi başka ilaçlara geçme cinsel işlev bozukluklarının hafiflemesine veya düzelmesine yardımcı olmaktadır (Zajecka 2001). Burada değiştirilecek antidepresan ilacın dopaminerjik agonist ve antiserotonerjik (5-HT<sub>2</sub> reseptör blokajı özelliği) zelliklere sahip olması avantaj sağlayıcı özelliktedir (Brill 2004). Yukarıda da söz edildiği gibi SSRI ile tedaviden moklobemid (Ramassubbu 1999) ve tianeptin (Atmaca ve ark. 2003) ile tedaviye geçmenin de cinsel işlevler üzerine olumsuz etkileri ortadan kaldırdığı bilinmektedir.

Bupropionun SSRI'lar, trisiklikler ve diğer antidepresanlara göre etkinliği tartışmalıdır. Ülkemizde depresyon tedavisinden çok sigara bırakmaya yardımcı olarak reetelenmektedir. Moklobemidin MAO inhibitri olması özellikle SSRI'lardan bu ilaca geçişte en az 2 haftalık bir ara verilmesini gerektirmektedir. Bu durumda ülkemizdeki koşullar da göz önüne alındığında tianeptin ve mirtazapin bu stratejinin uygulanmasında en iyi iki seçenek gibi görünmektedir. Tianeptinin serotonin gerilimini stimüle edici özelliği ve mirtazapinin 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti özelliği bu görüşü desteklemektedir.

### Farmakolojik antidot kullanma

Cinsel işlev bozukluğu ortaya çıktığında bazı ilaçlar doğrudan tedaviye eklenerek alınan cevaba göre dozu ve kullanım süresi ayarlanmak suretiyle antidot olarak kullanılırlar. Bunların antidepresan etkileri yoktur veya düşüktür (bupropion ve buspiron gibi). Bu amaçla en çok serotonin antagonistleri, 5-HT<sub>1a</sub> parsiyel agonistleri, adrenerjik antagonistler, kolinerjik agonistler, dopaminerjik agonistler ve nitrik oksid stimülatörleri kullanılır (Baldwin ve Birtwistle 1998, Rotschild 2000, Zajecka 2001). İlaç seçimi kullanılan antidepresanın antidot ile etkileşimi olup olmadığı ve hastanın antidotu kullanmasına engel başka bir sorunu olup olmadığı göz önüne alınarak yapılır.

Antidepresanlarla karşılaşılan cinsel işlev bozukluklarına karşı antidot olarak kullanılabilecek ilaçlarla ilgili bilgiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

### SONUÇ

Bu derleme kapsamında incelenen veriler göz önüne alındığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmaktadır:

- Antidepresanlarla tedavide cinsel işlev bozukluğu mutlaka sorgulanması, izlenmesi ve tedavi edilmesi gereken bir yan etkidir.
- SSRI'lar, trisiklik antidepresanlar, seçici olmayan MAO inhibitörleri ve SNRI ilaçlarda cinsel işlev bozukluğu yapma riski daha yüksek gibi görünmektedir. NRI ilaçların cinsel işlevler üzerine etkilerini değerlendirmeye yardımcı olacak daha fazla veriye gereksinim bulunmaktadır.
- Türkiye'de reçetelenen antidepresan ilaçlar göz önüne alındığında, tianeptin ve mirtazapin bu çalışma kapsamında değerlendirilen kaynaklar çerçevesinde cinsel işlevler üzerine yan etkileri bakımından diğer ilaçlara göre daha güvenli görünmektedir.

### KAYNAKLAR

Alcantara AG (1999) A possible dopaminergic mechanism in the serotonergic antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Sex Mar Ther*, 25:125-129.

Altman CA (2001) Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on sexual function. *J Clin Psychopharmacol*, 21:241-242.

Ashton AK, Rosen RC (1998) Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 59:112-115.

Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E ve ark. (2003) Switching to tianeptine in patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 18:277-280.

Baldessarini RJ, Marsh E (1990) Fluoxetine and side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 47:191-192.

Baldwin DS (1995) Psychotropic drugs and sexual dysfunction. *Int Rev Psychiatry*, 7:261-273.

Baldwin DS, Birtwistle J (1998) Antidepressant drugs and sexu-

- al function: improving the recognition and management of sexual dysfunction in depressed patients. *Antidepressant Therapy at the Dawn of the Third Millennium*. M Briley, S Montgomery (Ed), London, Martin Dunitz Ltd, s. 231-253.
- Balon R (1998) The effects of antidepressants on human sexuality: Diagnosis and management update 1998. 1998 Pocket Reference. *The Effects of Psychotropic Medications on Human Sexuality*. R Balon, KB Segraves (Eds), New York, MBL Communications Inc., s. 6-22.
- Benazzi F, Mazzoli M (1994) Fluoxetine-induced sexual dysfunction: a dose-dependent effect? *Pharmacopsychiatry*, 27:246.
- Birmingham AT (1968) The human isolated vas deferens: Its response to electrical stimulation and to drugs. *Br J Pharmacol*, 34:692-693.
- Bolden-Watson C, Richelson E (1993) Blockade by newly developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci*, 52:1023-1029.
- Bonierbale M, Lancon C, Tignol J (2003) The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin*, 19:114-124.
- Brill M (2004) Antidepressants and sexual dysfunction. *Fertil Steril*, 2:35-40.
- Clayton AH, Pradko JF, Croft HA ve ark. (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 63:357-366.
- Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM ve ark. (2003) Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 18:151-156.
- Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG ve ark. (2004) A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 65:62-67.
- Cohen MA, Davies PH (1998) Drug therapy and hyperprolactinemia. *Adverse Drug React Bull*, 190:723-726.
- Cunningham LA, Borison RL, Carman JS ve ark. (1994) A comparison of venlafaxine, trazadone and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 14:99-106.
- de Boer T (1995) The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 4):19-23.
- Done CJ, Sharp T (1992) Evidence that 5-HT<sub>2</sub> receptor activation decreases noradrenaline release in rat hippocampus in vivo. *Br J Pharmacol*, 107:240-245.
- Done CJ, Sharp T (1994) Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic by 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology*, 33:411-421.
- Ducrocq F (1999) Dépression et troubles de la fonction sexuelle. *L'Encéphale*, 25:515-516.
- Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA ve ark. (1998) A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry*, 10:145-150.
- Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG ve ark. (1996) Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull*, 32:653-658.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM (1989) Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*, 3:2007-2018.
- Haberfellner EM (2002) Sexual dysfunction caused by reboxetine. *Pharmacopsychiatry*, 35:77-78.
- Herman JB, Brotman AW, Pollack E ve ark. (1990) Fluoxetine-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 51:25-27.
- Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K (1991) Region-selective inhibition of male rat sexual behavior and motor performance by localized forebrain 5-HT injections: A comparison with effects produced by 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res*, 42:169-180.
- Hirschfeld RM (1999) Management of sexual side effects of antidepressant therapy. 60 (Suppl 14):27-30.
- Huang Y (1997) Inhibition of contractions by tricyclic antidepressants and xylamine in rat vas deferens. *Eur J Pharmacol*, 327:41-47.
- Hull EM, Eaton RC, Moses J ve ark. (1993) Copulation increases dopamine activity in the medial preoptic area of male rats. *Life Sci*, 52:935-940.
- Hyttel J (1994) Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol*, 9 (Suppl 1):19-26.
- Jacobsen FM (1994) SSRI-induced sexual dysfunction. *Am Soc Clin Psychopharmacol Progress Notes*, 5:1-4.
- Kayaalp SO (2003) BNF/TİK Türkiye İlaç Klavuzu - 2003 Formülleri. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş.
- Kene LC, Davies PH (1999) Drug-related erectile dysfunction. *Adverse Drug React Toxicol Rev*, 18:5-24.
- Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL (2002) Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care*, 38:111-116.
- Kim SC, Seo KK (1998) Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol*, 159:425-427.
- Klint T, Dahlgren IL, Larsson K (1992) The selective 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist amperozide attenuates 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane-induced inhibition of male rat sexual behavior. *Eur J Pharmacol*, 212:241-246.
- Lane RM (1997) A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor related sexual dysfunction: incidence, possible aetiology and implications for management. *J Psychopharmacol*, 11:72-82.
- Luo L, Tan R-X (2001) Fluoxetine inhibits dendrite atrophy of hippocampal neurons by decreasing nitric oxide synthase expression in rat depression model. *Acta Pharmacologica Sinica*, 22:865-870.
- Margolese HC, Assalian P (1996) Sexual side effects of antidepressants: a review. *J Sexual Marital Ther*, 22:209-217.
- Mas M, Rodriguez del Castillo A, Guerra M ve ark. (1987) Neurochemical correlates of male sexual behavior. *Physiol Behav*, 41:341-345.

- Medina P, Segarra G, Ballester R ve ark. (2000) Effects of antidepressants in adrenergic neurotransmission of human vas deferens. *Urology*, 55:592-597.
- Melis MR, Argiolas A (1995) Nitric oxide donors induce penile erection and yawning when injected in the central nervous system of male rats. *Eur J Pharmacol*, 294:1-9.
- Monteiro WO, Norshirvani HF, Marks IM ve ark. (1987) Anorgasmia from clomipramine in obsessive compulsive disorder: a controlled trial. *Br J Psychiatry*, 151:107-112.
- Montejo-González AL, Liorca G, Izquierdo JA ve ark. (1997) SSRI-induced sexual dysfunction: Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther*, 23:176-194.
- Montgomery SA (1995) Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 (Suppl 4):37-45.
- Montgomery JA, Prost JF, Solles A ve ark. (1996) Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. *Int Clin Psychopharmacol*, 11 (Suppl 4):47-51.
- Montgomery SA (1999) Predicting response: noradrenaline reuptake inhibition. *Int Clin Psychopharmacol*, 14:21-26.
- Nurnberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ ve ark. (2002) Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of sildenafil citrate (Viagra®) in treated and untreated patients with depression. *Urology*, 60 (Suppl. 2B):58-66.
- O'Flynn R, Michael A (2000) Reboxetine-induced spontaneous ejaculation. *Br J Psychiatry*, 177:567-568.
- Philipp M, Kohnen R, Benkert O (1993) A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol*, 7:149-153.
- Pollack MH, Reiter S, Hammerness P (1992) Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int J Psychiatry Med*, 22:305-327.
- Ramassubbu R (1999) Switching to moclobemide to reverse fluoxetine-induced sexual dysfunction in patients with depression. *J Psychiat Neurosci*, 24:45-50.
- Rosen RC, Marin H (2003) Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 64 (Suppl 10):5-10.
- Rotschild AJ (1995) Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry*, 152:1514-1516.
- Rothschild AJ (2000) New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther*, 22 (Suppl A):42-61.
- Scher M, Krieger JN, Jürgens S (1983) Trazodone and priapism. *Am J Psychiatry*, 140:244-245.
- Schweizer E, Feighner J, Mandos LA (1994) Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in out-patients. *J Clin Psychiatry*, 55:104-108.
- Segraves RT (1989) Effect of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry*, 46:275-284.
- Segraves RT (1993) Treatment emergent sexual dysfunction in affective disorder: a review and management strategies. *J Clin Psychiatry*, 11:57-60.
- Smucny J, Park MS (2004) Which antidepressant is best to avoid sexual dysfunction? *69:2419-2420*.
- Sorscher SM, Dilasaver SC (1986) Antidepressant-induced sexual dysfunction in men: Due to cholinergic blockade? *J Clin Psychopharmacol*, 6:53-55.
- Stahl SM (1998) How psychiatrists can built new therapies for impotence. *J Clin Psychiatry*, 59:47-48.
- Stahl SM (2000) *Essential Psychopharmacology*. 2. baskı, Cambridge, Cambridge University Press, s. 539-568.
- Thompson JW Jr, Ware MR (1990) Psychotropic medications and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry*, 51:430-433.
- Uzbay İT (2002) Tianeptin: Genel bilgiler, farmakolojisi ve kullanım güvenliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (Ek 2): 3-9.
- Verma S, Chhina GS, Mohan V ve ark. (1989) Inhibition of male sexual behavior by serotonin application in their medial preoptic area. *Physiol Behav*, 46:327-330.
- Versiani M, Amin M, Chouinard G (2000) Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 20:28-34.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B (2003) Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 23:467-470.
- Warner MD, Peabody CA, Whiteford HA ve ark. (1987) Trazodone and priapism. *J Clin Psychiatr*, 48:244-245.
- Watson NV, Gorzalka BB (1991) DOI-induced inhibition of copulatory behavior in male rats: reversal by 5-HT<sub>2</sub> antagonists. *Pharmacol Biochem Behav*, 39:605-612.
- Yaron I, Shirazi I, Judovich R ve ark. (1999) Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E<sub>2</sub>, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. *Arthritis Rheum*, 42:2561-2568.
- Zajacka J, Mitchell S, Fawcett J (1997) Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. *Psychopharmacol Bull*, 33:755-760.
- Zajacka J (2001) Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl 3):35-43.
- Zourkava A, Hadasova E (2002) Relationship between CYP 2D6 metabolic status and sexual dysfunction in paroxetine treatment. *J Sex Marital Ther*, 28:451-461.