

Antidepresan ilaç kullanımı; iki ucu keskin kılıç

Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli, Yrd. Doç. Dr. Hakan Akdere
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Antidepresanlar üroloji pratiği açısından tam bir dualizm gösteren ajanlardır. Günümüzde off label da olsa prematür ejakülasyon tanısında artık standart diyebileceğimiz sıklıkta kullanılan bu ajanların en önemli yan etkilerinden birinin de seksüel disfonksiyona neden olmak olduğu net bir şekilde gösterilmiş bir gerçektir. Antidepresanlar içinde günümüzde en sık kullanılan grubu oluşturan SSRI'lar isimleri itibariyle selektif gibi görünseler de bu etkilerini genellikle birden çok nörotransmitter üzerinden, seksüel siklusun her fazında oldukça kompleks mekanizmalarla göstermektedirler. İlaçların kesilmesinden sonra seksüel disfonksiyon ile ilgili yan etkilerinin genellikle geçici olduğu öne sürülse de kalıcı olabileceğine dair raporlar ve önerilen hipotezler mevcuttur. Bunların ışığında prematür ejakülasyon gibi en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluklarından birinde primer farmakoterapi ajanı olarak SSRI tedavisi, özellikle kısa ve hızlı etkili yeni bir ajan olan dapoksetinin piyasaya çıkıp kullanılmaya başlanmasından sonra günlük kullanımdan daha çok yan etki spektrumunu belirgin bir şekilde azaltan isteğe bağlı olarak yapılmaya başlanmıştır. Artık ürologların da çok sık olarak kullandığı bu ilaç grubunun özelliklerini, etkilerini ve yan etkilerini psikiyatristler kadar iyi bilmelerinin tedavi başarısının olduğu kadar, hasta memnuniyetinin de önünü açan bir zorunluluk olduğu düşünülmektedir.

Antidepresanların ürolojide kullanımı oldukça eski olmakla birlikte, seksüel disfonksiyon açısından bizi karşıt durumlar arasında bıraktığı açıktır. (Genelde SSRI terimi kullanılmasına karşın kullandığımız ilaçların sadece SSRI değil SSRI, SNRI ve trisiklik antidepresan gruplarına ait olması nedeniyle antidepresanlar olarak adlandırılması daha doğru olacaktır). Prematür ejakülasyon (PE) toplumda %20-30 sıklığında görülen en sık erkek cinsel fonksiyon bozukluklarından biri olmakla beraber ürologların poliklinik bazında en sık karşılaştığı hasta gruplarından birini oluşturmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde davranış-

sal terapi tekniklerinin de bulunmasına karşın etkinlik açısından özellikle hayat boyu PE'da antidepresan kullanımı tedavinin ana ögesi olarak geniş oranda kabul görmüş bir modalite olarak kılavuzlarımızda da yerini almıştır.(1) Antidepresanların bu endikasyonla kullanım şekli ve süresi konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte bu ilaçların en potent ve kullanımlarını kısıtlayabilen önemli yan etkisini bir tedavi modalitesine dönüştürmek de insanın hem yaratıcı hem de ticari zekasının bir ürünü olarak karşımıza çıkan bir dilemmadır. Ayın karanlık yüzüne bakıldığında ise antidepresanlar ve seksüel disfonksiyon ilişkisi artık net olarak ortaya konmuş kronik kullanımda %50'lere varan prevalansa sahip olan DSM-4 trde madde alımına bağlı seksüel disfonksiyon tipi olarak sınıflandırılmaktadır.

Antidepresanlar nasıl seksüel disfonksiyona sebep olurlar?

2009 yılında Seretti'nin yaptığı tüm antidepresanların seksüel disfonksiyon ile ilişkilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde hastaların %25.8 ile %80.3'ünde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak ilacın alımına bağlı seksüel disfonksiyon geliştiği saptanmıştır. Bu etkiler azalan şekilde sertraline, venlafaxine, sitalopram, paroksetin, fluoksetin, imipramine, phenelzine, duloksetine, esitolopram ve fluvoxaminde yukarıda belirtilen oranlarda saptanmakla birlikte, agomelatine, amineptine, bupropione, mirtazapine ve nefadozonedan plasebodan farklılık göstermemişlerdir (3).

SSRI'lar isimleri itibariyle serotonin selektif de olsalar diğer nörotransmitter sistemlerini de etkileyebilmektedirler. Özellikle daha eski nesil ilaçlardan paroksetin, norepinefrin alımını inhibe etmekle birlikte belirgin antikolinerjik etkinliğe de sahiptir (4). Sertralin ise dopamine geri alımını potent şekilde inhibe etmektedir. SSRI'lar cinsel ilişkisi siklusunun üç dönemine de etki edebilmektedirler (5).

Antidepresan alımına bağlı cinsel disfonksiyonda etkisi olduğu düşünülen bu nörotransmitterlerden dopamine ve serotoninin istek ve libido, NO, asetil kolin ve serotoninin uyarılma ve son olarak da norepinefrin ve serotoninin orgazm fazında etkileri olduğu düşünülmektedir (6).

Antidepresanlar sinaptik 5HT düzeyini arttıran serotoninin transportunu antagonize ederek 5HT gerialımını inhibe ederler. Genel olarak 5HT reseptörlerinin seksüel fonksiyona negatif etkisi olduğu dopaminin ise pozitif etkisi olduğu öne sürülmektedir. Serotoninin seksüel disfonksiyondaki etkisinin değişkenliği ise farklı 5HT reseptörlerinin cinsel fonksiyonda farklı etkinlikleri olması ile açıklanmaktadır. 5HT_{2A} stimülasyonu cinsel fonksiyonun uyarılma fazı üzerine, raphe çekirdeği düzeyindeki SHT reseptörlerinin uyarılmasının ise cinsel siklusun her üç fazı üzerine negatif etkisi olduğu düşünülmektedir. Ek olarak insanlarda 5HT₂ antagonizmi yapmadan 5HT etkinliğini arttıran antidepresanların cinsel disfonksiyon yan etkisi sık olarak görülürken, 5HT_{2A}'yı antagonize eden mirtazapine veya nefadozone gibi ajanlarda göreceli olarak daha düşük cinsel disfonksiyon izlenmesi bunu doğrular gibidir. Ayrıca bu ilaçların sedasyon etkisinin de cinsel ilişkiyi olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (7).

Diğer bir hipotez de antidepresan alımına bağlı cinsel istek bozukluğunda ana etkenin 5HT₁ reseptörü ile uyarılan norepinefrin nörotransmisyonu olduğu şeklindedir. Bu etki özellikle 5HT_{1A} selektif sertraline alımında daha belirgindir (8).

Uyarılma fazında ise antidepresanların bir diğer etkisi nokturnal penil ereksiyonlarda azalmaya sebep olmalarıdır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte uyğunun REM fazının supresyonunun nokturnal ve sabah ereksiyonlarını azalttığı düşünülmektedir (9). Ek olarak cinsel uyarılma fazında önemli olduğu düşünülen supraspinal ve preganglionik nöronlardaki bilinen belirgin serotoninergic aktivite, serotoninin bu fazda periferik düzeyde de doğrudan etkisinin olduğunu doğrular yönündedir. Ek olarak antidepresanların NO düzeylerinde azalmaya neden olduğu da bilinmekle birlikte bu etki en çok paroksetinde gösterilmiştir. Bunun net mekanizması bilinmemekle birlikte 3 NO sentaz izoenziminin yapısal olarak sitokrom P450'ye benzerliği ve paroksetinin güçlü bir P450 inhibitörü olmasının bu olayda etkisi olduğu düşünülmektedir (10).

Serotonin artışının hipotalamus düzeyinde inhibisyonla ejakülasyon zamanını uzattığı hayvan deneylerinde

gösterilmiştir. Bunun aksine noradrenalin ise bu süreyi kısaltmaktadır. Ancak 5HT₂ aktivasyonunun dopamin ve noradrenalin seviyelerini azaltarak sempatik ve parasempatik sistemde sebep oldukları değişikliklerin orgazm ve ejakülasyonu etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle noradrenalin seviyesini de serotoninle birlikte arttıran antidepresanlarda bu uzama daha ılımlı kalmaktadır (11). Bununla birlikte antidepresanların LH, FSH ve testosteron seviyelerinde de azalmaya neden olduğuna dair çalışmalar olsa da bu konu netlik kazanmamıştır (12).

Antidepresanların seksüel fonksiyon üzerindeki etkisi geçici midir?

Antidepresanların seksüel yan etkilerinin prospektüslerinde yazarlardan daha yüksek olduğu ilaçların kullanım süresinin uzaması ile daha bir belirgin olmakla birlikte, cinsel disfonksiyona neden olan etkilerinin geçici veya kalıcı olup olmadığı ile ilgili çok net bulgular yoktur. Genellikle ilacın kesilmesinden sonra bir aya kadar bu yan etkilerin geçtiği bildirilmekle beraber bu ilaçların kesilmesine rağmen seksüel disfonksiyonun devam ettiğine dair çalışmalar ve olgu sunumları da mevcuttur (13,14).

Antidepresanlar, daha önce de bahsedildiği gibi serotonin artışından, dopamin azalması, kolinerjik ve alfa 1 reseptör blokajı, NO sentaz inhibisyonu, oksitosin miktarının azalması, prolaktin miktarının artması ve testosteron seviyelerinin azalması gibi çok sayıda nörotransmitter ve hormon üzerinden kompleks bir mekanizmayla seksüel disfonksiyona sebep olmaktadır. Bu durumun veya belirtilen nörotransmitter ve hormonların düzeylerinin ilacın kesilmesinden sonra ne tip değişikliklere uğradığı yönde ise şaşırtıcı bir şekilde çalışma bulunmamaktadır. Antidepresanların nörotransmisyonunda dopamin terminallerine dopamin taşıyıcılarını zorlayarak serotonin girişine sebep olduğu, serotonin ve dopamin salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Açıkçası bu tarz sinaptik değişikliklerin uzun dönem nöropsikofarmakolojik etkileri bilinmemektedir (15). Bu duruma ek olarak birçok çalışmada SSRI'ların bırakılmasından sonra da (tıpkı antipsikotikler ve trisiklik antidepresanlarda izlendiği gibi) bradikinezi, rijidite, akatezya ve akut distoni gibi ekstrapiramidal yan etkilerin ender de olsa devam ettiği gösterilmiştir (16). Seksüel yan etkilerle de ilgili benzer bir durumun da olabilme ihtimali mevcuttur. Ayrıca cinsel yanıtı etkileyen beyin

bölgelerinde yapısal değişiklikler de olabilmektedir. Örneğin adolesan hastaların tedavisinde paroksetin kullanımında sol amigdala bölgesi hacminde anlamlı azalma gösterilmiştir ki bu bölge görsel erotik uyarılara yanıt ile ilişkilidir (17).

Son dönemlerde ortaya çıkan SSRI ile ilişkili seksüel disfonksiyon görülen hastaların farmakogenetiğinin incelendiği çalışmalarda serotonin genleri (HTR2A ve SLA6A4), serotonin sistemi ile ilgili gen (BDNF) ile glutamat sistem genlerinden (GRIK, GIRA3, GR1A1) ve SSRI alımına bağlı seksüel disfonksiyon arasında ilişkiler bulunmuştur (18). Bu çalışmalar SSRI kullanan hastalarda seksüel disfonksiyon görülme sıklığı, çeşitlilik ve sürelerinin farklı olmasını açıklamaya dair önemli kanıtlar elde etmeye veya ilaç seçimini bu özelliklere göre yapmaya atılmış önemli bir adım teşkil edebilir.

Bir diğer önemli ve ampirik kanıt da kendi pratiğimizden gelmektedir. Saygın kılavuzlarda da belirtilmiş olmakla birlikte biz ürologların çok büyük bir kısmı prematür ejakülasyon tedavisinde SSRI ile farmakoterapiye başladıktan sonra arzu edilen etkinlik oluştuğu zaman ilacı kesmeye eğilim gösteririz. Genellikle vakaların çok büyük bir kısmında ilacın kesilmesi ile ejakülasyon süresi eski haline dönse de bu deneme bile SSRI ile elde edilen seksüel disfonksiyonun devamlılığına dair bir inancımız olduğunu göstermektedir.

Prematür ejakülasyon ve antidepresan kullanımı

Günümüzde PE tedavisinde SSRI'lar özellikle yaşam boyu PE'de primer tedavi seçeneğini oluşturmaktadırlar. Davranışlar tedavilerin PE'de etkinliğinin gösterilmiş olmasına rağmen zaman alıcı olmaları, partner desteği gerekmesi gibi nedenlerle çok etkin olduğunu bildiğimiz SSRI'ların reçete edilmesinin hem doktor hem de hasta açısından daha pratik bir seçenek olduğu açıktır. EAU erkek seksüel disfonksiyon kılavuzlarında bile bu sebeplerden dolayı ilk seçenek olarak önerilmemektedirler. Ek olarak isteğe bağlı kullanımın da günlük kullanımdan etkinliğinin daha düşük olması hastalarda düzenli ilaç alımı ve doğal olarak daha yüksek yan etki prevalansını gündeme getirmektedir.

Dapoksetin hızlı etki süresi (T_{max} 1.4-2 saat), hızlı eliminasyonu (yarı ömür tek doz sonrası 15-19 saat çoklu doz sonrası 20-24h) ile spesifik olarak bu endikasyonla çıkarılmış yeni bir SSRI olmakla birlikte 30 ve 60 mg kullanımında gösterilmiş yüksek etkinliği ile ideal bir PE isteğe bağlı oral farmakoterapi ajanı gibi durmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda yan etki profilinin düşüklüğü de oldukça büyük bir avantaj olarak görünmektedir. İlacın isteğe bağlı kullanımla etkinliğinin değerlendirildiği 1958 hastalık toplam 2 adet çift kör çalışmada ilişkiden 1 ila 3 saat önce alındığında 30 mg ve 60 mg gruplarında %51 ve %58 oranında İVELT (Intravaginal ejaculation latency time)'da anlamlı gelişme izlenmiş en sık yan etkiler de bulantı (%8.7 ve %20.1) diyare (%3.9 ve %6.8), baş ağrısı (%5.9 ve %6.8) olarak bildirilmiştir (19). Bir diğer çalışmada benzer sonuçlar izlenirken yan etkiler nedeni ile ilacı bırakma oranı %8.2 olarak gerçekleşmiştir (20). Seksüel yan etki sıklığı ise oldukça az olarak gerçekleşmiştir (%1.5'dan az) (19-20). Yedi Avrupa ülkesinde (İsveç, Avusturya, Finlandiya, Almanya, İspanya ve Portekiz) isteğe bağlı kullanımı onaylanmış olmakla beraber, sık bilinen aksine halen FDA (Food and Drug Administration) onayı beklemekte olup faz 3 çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç

Antidepresanlar üroloji pratiği açısından tam bir dualizm gösteren ajanlardır. Androloglar bir taraftan alımına bağlı seksüel disfonksiyonu tedavi etmekle uğraşırken diğer yandan da en sık görülen seksüel disfonksiyon tiplerinden birinde temel tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle ürologların bu kadar sık kullandıkları veya karşılaştıkları ilaçların etkilerini ve yan etkilerini psikiyatristler kadar bilmeleri gereklidir. PE tedavisinde de tek tedavi seçeneğinin oral farmakoterapi olmadığı akıld tutularak özellikle kazanılmış vakalarda hastaların davranışsal terapilere yönlendirilmesi, diğer yandan da yaşam boyu PE vakalarında ise isteğe bağlı ve mümkün olan en düşük dozda, hızlı etkili SSRI seçiminin yapılması seksüel yan etkilerinin mümkün olan en düşük düzeye indirilmesinde bize yardımcı olacaktır.

Kaynaklar:

- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E; European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):804-14. Epub 2010 Feb 20.
- Balon R. SSRI-associated sexual dysfunction. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1504-1509; quiz 1664.
- Serretti A, Chiesa A. Treatment-Emergent Sexual Dysfunction Related to Antidepressants: A Meta- Analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2009 Jun ..
- Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*. 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2009.
- Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Antidepressants. In: Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. 6th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2007:37-168.
- Rosen, R.C.; Lane, R.M.; Menza, M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1999, 19, 67-85
- Seagraves, R.T. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch. Gen.Psychiatry* 1989, 46, 275-284.
- Ahrold TK, Meston CM. Effects of SNS activation on SSRI-induced sexual side effects differ by SSRI. *J Sex Marital Ther*. 2009;35(4):311-319.
- Hirshkowitz M, Schmidt MH. Sleep-related erections: clinical perspectives and neural mechanisms. *Sleep Med Rev*. 2005;9(4):311-329.
- Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature*. 1991;351(6329):714-718.
- Miner MM, Seftel AD. Centrally acting mechanisms for the treatment of male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2007;34(4):483-496, v.
- Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile and hypothalamic-pituitary-testis axis in selective serotonin reuptake inhibitor-induced male sexual dysfunction. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(4):418-423.
- Csoka AB, Bahrick AS, & Mehtonen. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). *J Sex Med* 2008; 5: 227-233.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Carrasco JL, Daniel E, Perez-Sola V, et al. Sexual dysfunction with antidepressive agents. Effect of the change to amineptine in patients with sexual dysfunction secondary to SSRI. *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27: 23-34.
- Kim SW, Dysken MW. Potential antidopaminergic effects of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1991;52:42.
- Green B. Persistent adverse neurological effects following SSRI discontinuation (PANES). *Psychiatry on-line*. 2000. Available at <http://www.priory.com/psych/panes.htm> (accessed June 14, 2007).
- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Lorch E, Madden R, Ivey J, Banerjee SP, Moore GJ, Rosenberg DR. Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: Preliminary findings. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:826-32.
- Houston J, Dharra S, Bishop JR, Ellingrod VL, Fijal B, Jacobsen JG. Pharmacogenetics of SSRIs and Sexual Dysfunction. *Pharmaceuticals* 2010 3: 3614-3628.
- Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al; Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006 Sep;368(9539):929-37.
- Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, et al. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):651-8.