

## Psikofarmakoloji ve cinsel işlev

Yrd. Doç. Dr. Zekeriya Yelboğa<sup>1</sup>, Doç. Dr. Esat Korgal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiatri AD

<sup>2</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Cinsellik; santral sinir sistemi, endokrin ve vasküler sistemler arasındaki kompleks etkileşimleri içeren, cinsel heyecan, ilişki ve memnuniyete neden olan bir aktivitedir (1). Kaplan tarafından tanımlandığı üzere, bu süreç üç fazdan oluşur; istek, uyarılma ve orgazm fazları (2). Ancak bu üçü arasındaki ayırım keyfi olup, sadece cinselliği içeren problemlere yönelik araştırma ve klinik düzenlemelere yardımcı olmaktadır. Klinik pratikte, istek, uyarılma ve orgazm zorlukları birbirinden bağımsız değildir ve bu fazların bütünleştirilmesi önerilmektedir.

Normal cinsel fonksiyon başkalarıyla etkileşimin yanında, genital bütünlük, uygun kan akımı, çeşitli kasların aktivasyonu ve lokal sekresyonların stimüle edilmesi gibi farklı fizyolojik faktörlerin kombinasyonunu gerektirir (3).

Pek çok ilaç grubu, cinsel fonksiyon fizyolojisine etki etme potansiyeline sahiptir. Cinsel fonksiyonun normal fizyolojisi, kullanılan tedavilerin cinsel işlev bozukluğuna neden olma potansiyeliyle ilgili çeşitli tahminlere izin vermektedir. Ayrıca, farklı ilaç grupları ve moleküllerle kazanılan klinik tecrübe de bu potansiyeli desteklemektedir. Bu makalenin amacı psikofarmakolojik ilaçların seksüel fonksiyona etkilerini incelemektir.

### Cinsel fonksiyonu etkileyen psikofarmakolojik ilaçlar

Genel olarak pek çok farklı ilacın cinsel fonksiyonu engellediği bilinmektedir. Özellikle santral sinir sistemi üzerinde etki eden antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler ve duygudurum düzenleyicileri çeşitli mekanizmalarla cinsel fonksiyon üzerine etki göstermektedirler.

### Cinsel fonksiyon üzerinde antidepresanların etki mekanizması

Cinsel davranışı kontrol eden başlıca nöroanatomik alanlar; ön medial beyin demeti, hipotalamusun medial preoptik anterior bölgesi ve bununla ilgili limbik-hipokampal yapılar ve orta beyinin ventral tegmentumunu içermektedir (4).

İnsan cinsel aktivitesi bir dizi nörotransmitter ve hormon tarafından modüle edilmesine rağmen seksüel cevap döngüsünün üç fazı üzerine bunların kesin etki mekanizması yeteri kadar anlaşılamamıştır.

Stahl'a göre nörotransmitterler insan seksüel cevap döngüsünün üç fazı üzerine farklı etki mekanizmaları göstermektedir. İlk evrede (istek evresi), dopamin (DA), melanokortin, testosteron ve östrojen pozitif etki gösterirken, prolaktin ve serotonin (5HT) negatif etkiye sahiptir. İkinci evre olan uyarılma ise erkeklerde ereksiyon ve kadınlarda genital ıslanma ve lubrikasyon ile ilişkilidir. Nitrik oksid (NO), norepinefrin (NE), melanokortin, testosteron, östrojen, asetilkolin (Ach) ve dopamini içeren çeşitli nörotransmitterler seksüel uyarılmayı kolaylaştırır. Erkeklerde ejakülasyon ile ilişkili olan üçüncü evre (orgazm evresi) üzerine dopamin ve nitrik oksit'in zayıf pozitif etkisi olmaksızın, bu evre serotonin tarafından inhibe edilir ve norepinefrin tarafından ise kolaylaştırılır (5).

Seks hormonları (östrojen, progesteron ve testosteron) seksüel davranışı modüle eden nörotransmitterler üzerine etki gösterirler. Santral ve periferik seviyenin her ikisinde oluşan bu etkileşimler istek, seksüel uyarılma ve orgazmın kompleks modülasyonu anlamına gelir (4).

Tablo 1'de insan seksüel cevabının 3 evresi üzerine nörotransmitterlerin psikofarmakolojik etkileri sıralanmıştır (4,5).

Antidepresanlar seksüel inhibitör etkilerinden dolayı cinsel işlev bozukluğuna neden olurlar. Cinsel işlev bozukluğu seksüel cevap döngüsünün bir veya daha fazla fazını kapsayabilmektedir (6–8). Gecikmiş ejakülasyon literatürde en yaygın seksüel disfonksiyon olup, sıklıkla rapor edilen diğer problemler; gecikmiş ve /veya orgazm yokluğu, seksüel isteğin azalması ve/veya eksikliği, seksüel uyarılmanın (erektile disfonksiyon ve yetersiz vajinal lubrikasyon) azalması ve/veya yokluğunu içermektedir (4,9,10).

Antidepresanlarla cinsel işlevin artması genellikle depresyonun iyileşme fazında görülmektedir. Antidepresan-

**Tablo 1.** İnsan seksüel cevabının 3 evresi üzerine nörotransmitterlerin psikofarmakolojik etkileri (4,5)

Evre 1: İstek	Evre 2: Uyarılma	Evre 3: Orgazm
Dopamin (DA) (+)	Dopamin (DA) (+)	Serotonin (5HT) (→)
Melanokortin (+)	Melanokortin (+)	Norepinefrin (NE) (+)
Testosteron (+)	Testosteron (+)	Dopamin (DA) (+/→)
Östrojen (+)	Östrojen (+)	Nitrik oksit (NO) (+/→)
Prolaktin (→)	Norepinefrin (NE) (+)	
Serotonin (5HT) (→)	Asetil kolin (Ach) (+)	
	Nitrik oksit (NO) (+)	
	Serotonin (5HT) (→)	

ların neden olduğu cinsel işlev bozukluğunun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Çeşitli antidepresanların farmakodinamik etkileri farklı olup bu durum, cinsel işlev bozukluğu etiolojisinde çoklu reseptör sistemlerinin rol oynadığını düşündürmektedir. Genel olarak, cinsellik üzerine inhibitör etki özellikle serotonin 5HT<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla oluşmaktadır (5).

Cinsellik üzerine diğer inhibitör etki mekanizmaları; antikolinergik, noradrenerjik  $\alpha$ -1 reseptörlerinin blokajı, antihistaminergik, anitidopaminergik ve yükselmiş prolaktinin etkilerini içermektedir (5,12,13). Nitrik oksit sentaz üzerine inhibitör bir etki de hipotez edilmiştir (14,15).

Yeni kanıtlar genetik faktörlerinde cinsel işlev bozukluğunun gelişmesine yol açabileceğini ileri sürmektedir. Bu konuda serotonin 5HT<sub>2a</sub> reseptör polimorfizmi, glutamat gen bölgesi ve CYP2D6 enzim varyasyonlarının spesifik genetik polimorfizmleri suçlanmaktadır (16).

### Antidepresanlar

Meta analiz çalışmalarında cinsel işlev bozukluğu oranları; maklobemid ve agomelatin %4, bupropion %10, mirtazapin %24, fluvoksamin %26, essitalopram %37, duloksetin %42, imipramin %44, fluoksetin %70, paroksetin %71, sitolopram %79, venlafaksin ve sertralin ise %80 olarak bulunmuştur. Fluvoksamin ve essitalopram gibi SSGİ'lerde görülen düşük cinsel işlev bozukluğu oranları, kullanılan klinik değerlendirme yöntemlerinin yetersizliğinden de kaynaklanıyor olabilir (7,8).

### Trisiklik antidepresanlar

Yapılan çalışmalar trisiklik antidepresanların seksüel fonksiyon üzerine etkilerinin olduğunu, özellikle başta klomipramin olmak üzere amitriptilin ve imipramin yüksek oranlarda seksüel disfonksiyona (azalmış libido ve lubri-

kasyona, ejakülasyon ve orgazm inhibisyonuna) neden olduğunu göstermiştir. Klomipramin üzerine yapılan bazı çalışmalar seksüel disfonksiyon üzerine (özellikle anorgazmi) etkisinin %41–96 arasında olduğu bulmuştur. Tersine desipramin ve nortilipinle yapılan çalışmalarda daha düşük oranlar tespit edilmiştir. Klomipraminin bu yan etki profili nedeni ile özellikle prematür ejakülasyon tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır (17–19). Trisiklik antidepresanlar içinde amoksapinin ağırlı ve retrograd ejakülasyonla ilişkili olduğu ve klomipramin ile ilgili olarak da spontan orgazm ve ağırlı ejakülasyon rapor edilmiştir (14).

### Seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ)

Bütün SSGİ'ler gecikmiş ejakülasyon, azalmış seksüel istek, orgazmın zor ya da inhibe olması, ereksiyona ulaşma ve/veya sürdürmede zorluklara neden olabilir (16).

SSGİ'ler arasında sertralin ve paroksetin üzerinde yapılan çalışmalar kadın ve erkeklerde farklı seksüel yan etki profili olduğu, erkeklerde seksüel fonksiyonun daha da kötüleştiği buna karşılık kadınlarda ise istek ve uyarılmada artıştan kaynaklanan seksüel performansta artış olduğu gösterilmiştir. Fluoksetinle spontan orgazm ve artmış seksüel istek olduğunu gösteren vaka sunumları bildirilmiştir (20,21).

SSGİ'ler arasında başta paroksetin olmak üzere, sitolopram ve sertralin gecikmiş ejakülasyona sebep olduğundan genellikle prematür ejakülasyon tedavisinde tercih edilmektedir (22,23). Dapoksetin yeni bir SSGİ olup, prematür ejakülasyon tedavisine özel endikasyonla piyasaya sürülmüştür (23).

### Çift etkili antidepresanlar

#### Venlafaksin

Venlafaksinın noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminergik etkileri nedeniyle daha düşük cinsel işlev bozukluğu

**Tablo 2.** Antipsikotiklere bağlı cinsel işlev bozukluğunun muhtemel etki mekanizmaları (16)

İlaç etkisi	Fizyolojik etki	Seksüel işleve olan etkisi
Dopamin reseptör antoganizması	Motivasyon ve ödül inhibisyonu	Azalmış istek
Dopamin D2 reseptör antoganizması (tubuloindibular yolak)	Hiperprolaktinemi	Azalmış istek, bozulmuş uyarılma ve orgazm
Histamin reseptör antoganizması	Sedasyon	Bozulmuş uyarılma
Kolinerjik reseptör antoganizması	Azalmış periferik vazodilatasyon	Erektile disfonksiyon
$\alpha$ -adrenerjik reseptör antoganizması	Azalmış periferik vazodilatasyon	Priapizm, ereksiyon/lubrikasyon azalması, anormal ejakülasyon

oluşturacağı düşünülmüş, erken dönem yapılan çalışmalarda bu düşüncenin doğru olduğunu destekler deliller ortaya çıkmıştır. Ancak daha sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda en az diğer SSGİ'ler kadar cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu gözlenmiştir. Venlefağın ile her iki cinsten libido azlığı, kadında gecikmiş orgazm ve erkekte ereksiyon güçlüğü en sık gözlenen cinsel işlev bozukluklarıdır (24,25).

#### **Duloksetin**

Duloksetin ile ilgili yapılan çalışmalar prematür ejakülasyon tedavisinde plasebodan üstün olduğunu göstermekle birlikte, Hirschfeld ve ark. yaptığı çalışmada da fark anlamlı olmasa da benzer sonuçlar teyit edilmiştir (26). Paroksetin ile duloksetinin karşılaştırıldığı çalışmalarda cinsel işlev bozukluğu paroksetine (%61.4) kıyasla duloksetinde (%46.4) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (27,28).

#### **Mirtazapin**

Araştırmaların çoğunda mirtazapin ile ilgili cinsel işlev bozukluğunun düşük prevalans sergilediği ve SSGİ'lere göre çok daha düşük yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (29). Depresyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada özellikle kadınlarda seksüel fonksiyonun arttığı rapor edilmiştir (30). SSGİ tedavisine eklenen mirtazapin ile SSGİ'lerin neden olduğu cinsel işlev bozukluğunun düzeldiği belirtilmiştir (31).

#### **Bupropion**

Bupropion'un seksüel fonksiyon üzerine pozitif etkisinin olduğu (32), seksüel isteği artırdığı, psikoseksüel işlevi geliştirdiği bulunmuştur (33). SSGİ tedavisi sürecindeki hastalara Bupropion eklenmesi ile seksüel yan etkilerde iyileşme olduğu gösterilmiştir (34–36).

### **Seksüel fonksiyon üzerine antipsikotiklerin etki mekanizması**

Antipsikotik ilaçların santral sinir sistemi (SSS) hücre re-

septörleri üzerinde çok sayıda farklı etkileri vardır. Özellikle de prolaktin artırarak endokrin bozukluklara sebep olabilir.

Seksüel fonksiyon üzerine antipsikotiklerin etki mekanizması üzerine farklı hipotezler önerilmiştir. Bunlar; (I) dopaminerjik antagonist etki, (II) prolaktin artışı, (III) antiadrenerjik etki, (IV) antikolinerjik etki, (V) serotonin antagonist etki ve (VI) antihistaminik etkilerdir (37–40).

Tablo 2'de Antipsikotiklere bağlı cinsel işlev bozukluğunun muhtemel etki mekanizmaları görülmektedir (16).

Antipsikotiklerin dopaminerjik, kolinerjik, histaminerjik ve  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlere bağlanması istek ve ödülün inhibe olması, artmış sedasyon ve periferik vazodilatasyonun azaltılması doğrudan seksüel fonksiyonu etkileyebilir (39,41).

### **Antipsikotikler ve cinsel işlev bozukluğu**

Antipsikotiklerin neden olduğu cinsel işlev yan etkileri genellikle inhibitör doğada ve seksüel cevap döngüsünün tüm fazlarının etkilenmesine bağlıdır. Bu etkiler azalmış seksüel istek (libido azlığı), ereksiyonun zorlu olması, orgazm ve cinsel tatmin bozukluklarını içermektedir (42–44).

Erken literatür verileri, bütün antipsikotiklerin azalmış seksüel istek ile ilişkili olduğu, çoğunun erektil disfonksiyona (klorpromazin, pimozid, tioridazin, sülpirid) yol açmaktadır. Özellikle tioridazin ile sıklıkla rapor edilen ve bunu trifluoperazin takip ettiği anorgazmi ve yine olasılıkla bütün antipsikotiklerin priapizme neden olduğu, vaka raporlarında priapizmin aripiprazol, klozapin, ketiyapin, risperidon ve ziprasidon ile de görüldüğü bildirilmiştir (45–48).

Serretti ve arkadaşlarının meta-analizlerinde (49), ketiyapin, ziprasidon, perfenazin ve aripiprazolün düşük oranda (%16–%27) cinsel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu, olanzapin, risperidon, haloperidol, klozapin ve tioridazinin yüksek oranda (%40–%60) cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Kelly ve arkadaşlarının (50) randomize çift kör çalışma-

sında, risperidon, flufenazin ve ketiyapinin yan etkileri karşılaştırılmış, hastalar yüksek oranda seksüel disfonksiyon (risperidon %42, flufenazin %78 ve ketiyapin %50) bildirmişlerdir. Semptom iyileştirmede yalnızca ketiyapin alan vakalarda uyarılma/ereksiyonda düzelme gözlenmiştir. Yazarlar diğer iki antipsikotiğe göre ketiyapinin daha iyi bir yan etki profiline sahip olduğu sonucuna varmıştır.

Knegtering ve arkadaşları (51) tarafından yapılan açık uçlu randomize karşılaştırma çalışmasında, tipik antipsikotik alan hastalar risperidon veya olanzapine geçtiklerinde, olanzapinin daha düşük cinsel disfonksiyona neden olduğunu bulmuşlardır. 199 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada prolaktin yükselmesine neden olmayan antipsikotiklere (ketiyapin, olanzapin, klozapin) kıyasla, risperidon ve tipik antipsikotiklerin (prolaktin artışına neden olan antipsikotikler olarak düşünülmüş) yüksek oranda seksüel disfonksiyona (azalmış libido, orgazm ile ilgili problemler) neden oldukları gösterilmiştir (37). Üçok ve arkadaşları tarafından yapılan diğer gözlemsel bir çalışmada ise 827 stabil hastanın %50'sinden fazlasında seksüel disfonksiyon yaşadıkları ve poli-farması alan hastaların ise ikinci kuşak antipsikotik olarak tek ilaç kullananlara göre oldukça daha şiddetli yan etki yaşadıkları gösterilmiştir (52).

Dossenbach ve arkadaşlarının (53) 3838 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada, cinsel problemin antipsikotik alan bütün hastalar arasında yaygın olduğu, fakat kullandıkları antipsikotik ilacın istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığını gözlemlemişlerdir.

### Duygu durum düzenleyicileri ve seksüel fonksiyon bozukluğu

Birçok çalışma psikofarmakolojik tedavilerin cinsel yan etkileri hakkında ayrıntılı incelemeler yayınlanmış olmasına rağmen, sadece bir azınlık duygudurum ve anksiyolitik ilaçlar ile ilgilidir. Bu çalışmaların çoğunda yöntemsel sınırlılıklar bulunmakta ve çoğu cinsel işlevi değerlendirmek için geçerli bir derecelendirme ölçeğinin kullanılmadığı görülmektedir.

### Kaynaklar

1. Bancroft J. The biological basis of human sexuality. In: human Sexuality and its problems. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1989; 12-127.
2. Kaplan HP. The New Sex Therapy. New York, Brunner/Mazel. 1974.
3. Shubulade S. Drugs that cause sexual dysfunction. Psychiatry. 2007; 6:111-114.
4. Boyarsky BK, Hirschfeld RM. The management of medication-induced sexual dysfunction. Essent Psychopharmacol 2000; 3: 39-58.
5. Stephen Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. third edition. New York: Cambridge University Press; 2008
6. Clayton A, Keller A, McGarvey EL. Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs. J Affect Disord 2006; 91: 27-32.
7. Serretti A, Chiesi A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2009; 29:

Çalışmalarda lityum ile cinsel işlev bozukluğu arasında ilişki bulunmasına rağmen bazı çalışmalarda lityumun tek başına kullanılmasının cinsel işlev bozukluğuna neden olmadığı bildirilmiştir. Bipolar bozukluğa sahip olan hastalarda yapılan bir çalışmada kan lityum düzeyi benzer olduğu halde cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan hastaların olduğu gösterilmiştir (54,55). Lityuma bağlı cinsel işlev bozukluğu istekte azalma ve ereksiyon bozukluğu ile sınırlı olmaktadır.

Bipolar bozukluğu ve epilepsisi olan, valproik asit ve karbamazepin kullanan hastalarla yapılan çalışmalarda önemli oranda seksüel disfonksiyon tespit edilmiştir. Diğer taraftan lamotrijinin seksüel fonksiyonu düzelttiği bildirilmiştir (56,57).

Karbamazepine bağlı cinsel işlev bozukluğu hastaların %13'ünde gözlenmiştir. En az sıklıkla cinsel işlev bozukluğunun valproik asit ile olduğu belirtilmiştir (58).

Panik bozukluğuna sahip bir grup hastada alprazolamın önemli oranda cinsel istek azalmasına ve orgazm disfonksiyonuna yol açtığı belirtilmiştir (59). Ancak Travma Sonrası Stres Bozukluğu tanısına sahip 100 erkek hastadan oluşan bir çalışmada alprazolam, lorazepam ya da diazepam ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir seksüel disfonksiyon tespit edilememişken, klonazepam ile tedavi edilen yaklaşık %43 hastada özellikle erektil disfonksiyon ortaya çıkmıştır (60). Anksiyolitikler kombine tedavinin bir parçası olduğu için ve yapılan çalışmalarda çelişkili kanıtlarla birlikte, anksiyolitiklere ilişkin cinsel işlevlere dair herhangi bir sonuca varmanın zor olduğu göze çarpmaktadır.

Benzodiazepinler etkilerini GABA üzerinden gösterdiklerinden dolayı özellikle GABA'erjik yollarda inhibisyon meydana gelmekte ve benzodiazepinlerin dozu ile ilişkili olarak cinsel fonksiyonlarda azalmalar meydana gelmektedir. Düşük doz benzodiazepinler anksiyeteyi azaltıklarından dolayı cinsel davranışı rahatlatılabilir ancak yüksek dozda inhibitör etki ön plana çıkmaktadır. Bu anlamda lorazepam prematür ejakulasyon tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (58).

- 259-266.
8. Serretti A, Chiesa A. Antidepressivi e disfunzione sessuale: epidemiologia, meccanismi e strategie di trattamento. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 2010; 16: 104-113.
  9. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002; 69: 119-140.
  10. Rosen RC. Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 5-10.
  11. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care* 2002; 38: 111-116.
  12. Montejo-Gonzales AI, Llorca G, Izquierdo JA et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-194.
  13. Corona G, Ricca V, Bandini E et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6: 1259-1269.
  14. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 67-85.
  15. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 234-242.
  16. La Torre A, Giupponi G, Duffy DM, Pompili M, Grözinger M, Kapfhammer HP, Conca A. Sexual Dysfunction Related to Psychotropic Drugs: A Critical Review Part II: Antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2014 Jan;47(1):1-6.
  17. Althof SE, Levine SB, Corty EW et al. A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 402-407.
  18. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urology* 1998; 159: 425-427.
  19. Rowland DL, Tai WL, Brummett K et al. Predicting responsiveness to the treatment of rapid ejaculation with 25 mg clomipramine as needed. *Int J Impot Res* 2004; 16: 354-357.
  20. Smith DM, Levitte SS. Association of fluoxetine and return of sexual potency in three elderly men. *J Clin Psychiatry* 1999; 54: 317-319.
  21. Benazzi F. Involuntary sperm emission with fluoxetine. *Can J Psychiatry* 1995; 40: 431.
  22. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. *BJU Int* 2004; 93: 201-207.
  23. Jannini EA, McMahon CG, Marcel D, et al. eds. *Premature Ejaculation. From Etiology to Diagnosis and Treatment*. 2013. Springer-Verlag; Italia.
  24. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 63:357-366.
  25. 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.
  26. Hirschfeld RM, Vornik LA. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 46-52.
  27. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 686-692.
  28. Nelson JC, Pritchett YL, Martynov O et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8: 212-219.
  29. Labbate LA. Psychotropics and sexual dysfunction: the evidence and treatments. *Adv Psychosom Med* 2008; 29: 107-130.
  30. Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR et al. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999; 9: 175-179.
  31. Farah A. Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 260-261.
  32. Dobkin RD, Menza M, Marin H et al. Bupropion improves sexual functioning in depressed minority women: an open-label switch study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 21-26.
  33. Dhillon S, Yang LPH, Curran MP. Bupropion. A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008; 68: 653-689.
  34. Safarinejad MR. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *BJU Int* 2010; 106: 840-847.
  35. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 370-378.
  36. 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 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 974-981.
  37. Knegtering H, Van den Moolen AEGM, Castelein S et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunction and endocrine functioning?. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 109-123.
  38. Murthy S, Wylie K. Sexual problems in patients on antipsychotic medication. *Sex Relation Ther* 2007; 22: 97-107.
  39. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 201-209.
  40. Knegtering H, Bruggeman R. What are the effects of antipsychotics on sexual functioning?. *Prim Psychiatry* 2007; 14: 51-56.
  41. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotics treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 69-82.
  42. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res* 1999; 35: S75-S86.
  43. Boora K, Chiappone K, Dubovsky S et al. Ziprasidone-induced spontaneous orgasm. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 947-948.
  44. Freeman SA. Iloperidone-induced retrograde ejaculation. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; [Epub ahead of print] DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835e9112.
  45. Mago R, Anolik R, Johnson RA et al. Recurrent priapism associated with use of aripiprazole. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1471-1472.
  46. Penaskovic KM, Haq F, Raza S. Priapism during treatment with olanzapine, quetiapine, and risperidone in a patient with schizophrenia: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12 PCC.09I00939 DOI: 10.4088/PCC.09I00939yel.
  47. Torun F, Yilmaz E, Gumus E. Priapism due to a single dose of quetiapine. *Turk Psikiyatri Derg* 2011; 22: 195-199.
  48. Kaufman KR, Stern L, Mohebati A et al. Ziprasidone-induced priapism requiring surgical treatment. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 48-50.
  49. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 130-140.
  50. Kelly DL, Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 340-346.
  51. Knegtering H, Boks M, Blijd C et al. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 2006; 32: 315-326.
  52. Uçok A, Incensu C, Aker T et al. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 328-333.
  53. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 251-258.
  54. Ghadirian AM, Annable L, Belanger MC. Lithium, benzodiazepines and sexual function in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149:801-805.
  55. Aizenberg D, Sigler M, Zemishlany Z, Weizman A. Lithium and male sexual function in affective patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:515-519.
  56. Stoléru S, Grégoire MC, Gérard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*. 1999; 28: 1-21.
  57. Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, Di Matteo R, Merla A, Montorsi F, et al. Dynamics of male sexual arousal: distinct components of brain activation revealed by fMRI. *Neuroimage*. 2005; 26: 1086-1096.
  58. Seagraves RT and Balon R. *Sexual Pharmacology Fast Facts*. First edition. New York: WW Norton & Company; 2003.
  59. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, Meiners LC, van der Graaf FH, Reinders AA, et al. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci*. 2003; 23: 9185-9193.
  60. Yang JC. Functional neuroanatomy in depressed patients with sexual dysfunction: blood oxygenation level dependent functional MR imaging. *Korean J Radiol*. 2004; 5: 87-95.