



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLEN
CİNSEL YAN ETKİLERLE BAŞA ÇIKMA YÖNÜNDE, HASTALARIN
TEDAVİ ALANLARINDAKİ TERCİHLERİ VE BU TERCİHLERİN
SONUÇLARI**

Dr. Veli Cihat Topaloğlu

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2007



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLEN
CİNSEL YAN ETKİLERLE BAŞA ÇIKMA YÖNÜNDE, HASTALARIN
TEDAVİ ALANLARINDAKİ TERCİHLERİ VE BU TERCİHLERİN
SONUÇLARI**

Dr. Veli Cihat Topaloğlu

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2007



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLEN
CİNSEL YAN ETKİLERLE BAŞA ÇIKMA YÖNÜNDE, HASTALARIN
TEDAVİ ALANLARINDAKİ TERCİHLERİ VE BU TERCİHLERİN
SONUÇLARI**

Dr. Veli Cihat Topaloğlu

Danışman: Prof. Dr. Selçuk Kırılı

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2007

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
EKLER.....	56
KAYNAKLAR.....	82
TEŞEKKÜR.....	99
ÖZGEÇMİŞ.....	100

ÖZET

Bu çalışmanın amacı major depresif bozukluk tedavisinde ortaya çıkabilen cinsel yan etkilerle başa çıkma yönünde, hastaların tedavi alanlarındaki tercihleri ve bu tercihlerin sonuçlarının belirlenmesidir. Bu amaçla major depresif bozukluk tanısı alarak SSGİ veya SNGİ grubu antidepresan başlanan ve bu ilaçlara bağlı cinsel yan etki gelişen, toplam 22 kişi çalışmaya alınmıştır. Tüm hastaların; sosyodemografik bilgi, MDB öyküsü, cinsel işlev bozukluğunun öyküsü, tıbbi öykü ile ilgili formları doldurulmuştur. İlk vizitte hastalara cinsel yan etkilerin tedavisine yönelik üç tercih (spontan remisyona beklenmesi, mevcut tedavisine mirtazapin eklenmesi ve antidepresan tedavinin reboksetin veya tianeptin ile değiştirilmesi) sunulmuştur. Çalışma süresince toplam 6 kez değerlendirilen hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) hastaların tercihine kör bir klinisyen tarafından, Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ) kadın ve erkek formları ise yine hasta tercihine kör bir klinisyen eşliğinde hastalar tarafından, Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti (CGI-SI) ve Klinik Global İzlenim-İyileşme (CGI-GI) ölçekleri hastaların takibini yapan klinisyen tarafından doldurulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların 14 (%63,6)'ü cinsel yan etkiye müdahale edilmesini isterken, 8 (%36,4)'i spontan remisyona beklemeyi tercih etmiş, müdahale edilmesini istememiştir. İki grup arasında psikik anksiyete şiddeti müdahale istemeyen grupta anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Müdahale edilen grupta, toplam ACYÖ skoru ve CGI-SI ve CGI-GI ölçek skorlarında anlamlı düşüş saptanmıştır. Çalışmamız sonucunda spontan remisyona gelişmeyen hastalar ve diğer müdahaleler ile cinsel disfonksiyonları düzelmeyen hastaların tümünün yeni müdahaleler istemeleri dikkat çekici bulunmuştur. Sonuç olarak, antidepresan tedavi ile remisyona ulaşmış ancak cinsel yan etki gelişen hastalarda, bu yan etkilerin iyileştirilmesi için müdahalenin gerekli olduğu, müdahale edilmeyen grupta cinsel yan etkilerde daha az iyileşme olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: SSGİ, SNGİ, cinsel disfonksiyon

SUMMARY

TREATMENT CHOICE OF PATIENTS FOR ANTIDEPRESSANT INDUCED SEXUAL DYSFUNCTION AND THE EFFICACY OF THE TREATMENT

The aim of this study is to determine the of treatment choice of patients for antidepressant induced sexual dysfunction and the efficacy of the treatment. Twenty two patients on SSRI or SNRI treatment, remitted from major depression but suffering from antidepressant induced sexual dysfunction were included in the study. Sociodemographics, history of major depression, medical illnesses and sexual dysfunction were recorded. Three choices (waiting for spontaneous remission, adding mirtazapine to ongoing treatment and switching the treatment to reboxetine or tianeptine) were offered to patients for the treatment of sexual dysfunction. Patients were evaluated by a clinician blinded to the treatment choice six times during the study by Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-SI) and Clinical Global Impression-Global Improvement) scales.

Fourteen subjects (63,3%) decided to have an intervention to treat sexual dysfunction while eight (36,4%) decided to wait for spontaneous remission. At baseline, subjects who decided to wait for spontaneous remission had significantly higher scores on HAM-A psychic anxiety subscale. ASEX, CGI-SI and CGI-GI scores significantly decreased during the study. Subjects who did not achieve spontaneous remission and those who did not benefited from intervention asked for new treatment for sexual dysfunction.

In conclusion, we may suggest that a therapeutic intervention for patients remitted from major depression but suffering from antidepressant induced sexual dysfunction is required and that waiting for spontaneous remission is a less effective way to overcome sexual dysfunction induced by antidepressants.

Keywords: specific serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin noradrenalin reuptake inhibitors (SNRI), sexual dysfunction

GİRİŞ

Cinsellik, cinsel doyum ve iki insanın uyum içerisinde beraberliklerini içeren sosyal kurallar, değer yargıları ve tabularla belirlenmiş biyolojik, psikolojik ve sosyal etkileşimlerle şekillenen özel bir yaşantı olarak tanımlanabilir. Normal cinsel uyarılma ve yanıt, hem fizyolojik hem de psikolojik süreçlerin birbirini tamamladığı bir durum olarak kabul edilir. Cinsel yanıtta katkıda bulunan çoklu fizyolojik faktörler hipofizer-gonadal aks, buradan salgılanan peptidler ve steroidler, sensorimotor nöral yol, parasempatik ve sempatik yanıtı içeren otonomik aktivite, yanıtın bütünleşmesi ve kontrolü için spinal/ serebral döngü, nörokimyasal transmitter ve modulatörlerdir. Ancak şu ana kadar cinsel uyarılmaya ilişkin var olan bilgiler, serebral, santral ve spinal periferel düzeylerde, bir cinsel yanıtı ardarda oluşturan, birbirine göre düzenlenmiş çoklu fizyolojik sistemlerin bütününe açıklayan uygun bir model sağlamamaktadır (1).

Klinik ve deneysel açıdan cinsel yanıt sıklıkla birbiriyle bağlantılı istek, uyarılma (psikolojik ve fizyolojik) ve ejakülasyon/orgazm fazlarından oluşur. Cinsel işlev bozuklukları; cinsel istekte azalma, uyarılma eksikliği, ejakülasyon-orgazm sorunları ve cinsel ağrı bozuklukları ile bunlara bağlı olarak cinsel ilişki kurmada ortaya çıkan güçlükleri kapsamaktadır. Cinsel işlev bozukluklarının ortaya çıkışında ve devamında çok sayıda etkenin rol oynadığı ve karşılıklı olarak birbirlerini etkiledikleri bilinmektedir. Bu konuda önemli noktalardan biri psikojenik etkenler ile organik etkenlerin birlikte rol oynamaları ve kimi zaman psikojenik etiyoloji ile organik etiyolojinin karşılıklı olarak nerede başlayıp nerede bittiklerinin bile ayırt edilememesidir. Etiyolojinin organik bir bozukluk ya da sistemik bir hastalık olduğu durumlarda birçok psikojenik ve psikososyal etken devreye girmektedir (2).

Başta depresyon olmak üzere anksiyete ve uyum bozuklukları ile psikotik bozukluklar gibi daha ağır psikopatolojileri olan kişilerin önemli bir bölümünde cinsel işlev bozukluklarına rastlanmaktadır. Bu olgularda, cinsel işlev

bozuklukları tek başına bir sendrom olmaktan çok mevcut psikiyatrik hastalığın bir belirtisi niteliğindedir (2).

Cinsel işlev bozukluklarına neden olan etmenlerden biri olan depresyon sık görülen, uzun süreli atakları olan, yüksek süregenleşme, depreşme ve yineleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan son derece yıkıcı bir bozukluktur. Hayat boyu yaygınlığının %17–19 ve bir yıllık yaygınlığının ise %1–9 arasında olduğu bildirilen “Majör Depresif Bozukluk” (MDB) de, özkıyım girişimi sonucu ölüm oranının %15 olduğu ve özkıyım sonucu ölümlerin yaklaşık %50’sinden MDB’nin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenlerle MDB ciddi bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır. Üstelik depresyon, kolayca tanınan ve tedavi edilen bir bozukluk olduğu yönündeki önyargıya rağmen yeterince tanısı konamayan ve tedavisi yapılamayan bir bozukluktur (3).

Depresyonda cinsel disfonksiyon ile ilgili yakın zamanda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada tedavi edilmemiş 308 hastanın %47’sinde azalmış cinsel istek saptanmıştır (4). Benzer başka bir çalışmada hastaların %40-50’sinde azalmış cinsel istek ve %15-20’sinde orgazm sorunları olduğu saptanmıştır (5). Genel olarak, cinsel istek kaybı depresif bireylerde uyarılma ile ilgili bozukluklara oranla daha fazladır. Massachusetts Erkeklerde Yaşlanma çalışmasında depresyon varlığı ile erektil disfonksiyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Depresyonlu erkeklerde noktural penil sertleşmeye bakılan fizyolojik temelli bir araştırmada hastaların %30-57’sinde sertleşme süresi ve derecesinde azalma bulunmuştur (7).

Cinsel işlev bozuklukları ile psikiyatrik bozukluklar arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Cinsel işlev bozuklukları altta yatan depresyon gibi bir psikiyatrik tablonun belirtisi olabileceği gibi, primer olarak ortaya çıkan bir cinsel işlev bozukluğu, kişide zamanla depresyona, anksiyete bozukluğuna, çeşitli uyum bozukluklarına ya da kişilerarası ve aile içi ilişkilerinin bozulmasına yol açabilmektedir (2,8). Erektile disfonksiyonu ve beraberinde Hamilton - Depresyon skalasına göre hafif depresyon skorları (>12, ortalama 16,9) olan

erkeklerde yapılan bir çalışmada erektil disfonksiyon sildenafil ya da plasebo ile etkin şekilde tedavi edildiğinde depresif semptomatoloji skorları belirgin biçimde (ortalama Ham-D skoru <9) düzelmektedir (9). Cinsel disfonksiyonun ciddi özgüven sorunlarına, ilişkilerde zorluklara ve anksiyeteye neden olabildiği düşünüldüğünde bu anlamlı bir sonuçtur. Bazı hastalarda cinsel sorunlarının etkin tedavisi depresif belirtilerini iyileştirmektedir. Tersine, cinsel disfonksiyon nedeniyle tedavi alan kadınlarla yapılan bir çalışmada azalmış cinsel istek yakınması olan kadınların %50'sinde daha önce depresyon epizodlarının olduğu, oysa kontrol grubunda bu oranın %27 olduğu bulunmuştur (10,11).

Depresif bozukluklar ile cinsel disfonksiyon arasındaki ilişki, antidepresanlarla tedavinin zaten zeminde var olan cinsel disfonksiyonu kötüleştirebilecek ya da fonksiyonu önceden normal olan hastalarda cinsel bozukluğu indükleyebilecek olması gerçeği ile karmaşık bir hale gelmektedir. Hem depresyon hem de tedavisi cinsel disfonksiyona yol açabilmektedir. Bazı hastalarda hem ek komorbid somatik hastalıklar (örneğin hipertansiyon, DM) hem de tedavileri cinsel disfonksiyona neden olabilmektedir (8). Özetlemek gerekirse cinsel disfonksiyon:

- a) Depresif bozukluk gelişimi öncesinde mevcut olabilir
- b) Depresif belirtilerden biri olabilir
- c) Antidepresanların yan etkisi olabilir
- d) Komorbid somatik bir durumun bir parçası olabilir
- e) Komorbid somatik durumun tedavisinin bir parçası olabilir
- f) Depresyonlu hastalarda bir tür "kendi kendine tedavi" olan alkol suistimalinin bir sonucu olabilir
- g) Depresyon çözüldükten sonra bile tortu belirtiler olarak devam edebilir
- h) Yukarıda bahsedilen faktörlerin bir kombinasyonu olabilir (12).

Antidepresana bağlı cinsel işlev bozukluğu, DSM IV-TR ile tanımlanan madde kullanımının yol açtığı cinsel işlev bozukluğunun bir formu olarak anlaşılabilir.

Madde kullanımının yol açtığı cinsel işlev bozukluğu, başlangıcı madde kullanımının olduğu bir ay içinde olan, etiyolojik olarak o maddeyle açıklanabilen ve başka bir tanı ile daha iyi izah edilemeyen önemli bir klinik bozukluktur (13). Klinik olarak antidepresana bağlı cinsel disfonksiyon hem genelleşmiş (hem mastürbasyon ile hem de bir partner ile) hem de kazanılmış (tedavi edilmemiş depresyonu mevcutken hastada olmayan) olmalıdır. Antidepresana bağlı cinsel disfonksiyon değerlendirmelerinde bu yüzden, disfonksiyonun yalnızca ilaca bağlı olduğunu söyleyebilmek için hastalarda depresyonun tam remisyon döneminde olduğundan emin olunmalıdır (10).

Klasik trisiklik antidepresanların (TCA) ve monoaminooksidaz inhibitörlerinin (MAOI) tehlikeli ilaç etkileşimleri, terapötik indekslerinin darlığı, yaşlılarda ve fiziksel hastalığı olanlarda kullanımını sınırlandıran kardiyovasküler yan etkileri düşünüldüğünde; 25 yıl önce kullanıma giren seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile depresyonun tedavisinde daha güvenli bir devir başlamıştır. Bu ilaçların ortak özelliği seçici olarak serotoninin çeşitli alt reseptörleri üzerinden geri alım inhibitörü olarak etki etmeleridir. Depresyondan başka yeme bozuklukları, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal fobide faydalı oldukları bilinmektedir. SSGİ'leri kullanıldıkça, çok masum olmadıkları, yaşamı tehdit eden yan etkileri olmamasına rağmen, ilaç bırakılmasına neden olabilecek ve yaşam kalitesini düşüren cinsel yan etkileri olduğu fark edilmiştir (14).

Son on yılda psikotropik ilaçların cinsel yan etkileri büyük dikkat çekmiş ve farklı grup ilaçlarının cinsel yan etkileri üzerine çok sayıda iyi düzenlenmiş çalışma yapılmıştır. Genellikle, antidepresana bağlı cinsel işlev bozukluğu tedavinin erken döneminde ortaya çıkmakta ve birden fazla cinsel sorun alanında görülmektedir. Yapılan bir çalışmada SSGİ kullanan hasta başına ortalama 3,5 farklı cinsel sorun görülmektedir (15). Gecikmiş orgazm veya anorgazmi şeklinde orgazm sorunları en sık görülmekte, bunu cinsel istekte azalma, erektil disfonksiyon ve uyarılma zorlukları izlemektedir (16). Bazı araştırmacılar tedaviye yanıt verenlerde cinsel disfonksiyon oranlarının daha

düşük olduğunu savunsa da bu bulgu tüm çalışmalarda tekrarlanmamıştır (15,17).

Yapılan bir çalışmada, DSM-IV'e göre major depresif epizod tanısı almış ve geçmişinde cinsel işlev bozukluğu öyküsü olmayan 4557 hastada, cinsel disfonksiyon sıklığı antidepresan tedavi başlanmamış hastalarda %65 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada SSGİ'lerini (sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin) kullanan 1332 hastanın 989'unda (%74,2) cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır. SSGİ'leri ile en sık tanımlanan cinsel işlev bozukluğu cinsel istek azlığı veya yokluğu olmuştur (%57,6). Bunu orgazm ve ereksiyon sorunları izlemektedir. Bu tablo major depresyonda cinsel disfonksiyon prevalansının yüksek olduğu ve antidepresan tedavilerin (aralarında farklılıklar olmakla birlikte) genellikle bu sorunda artışa yol açtığı şeklinde yorumlanmıştır (18).

Çok merkezli bir çalışmada fluoksetin, sertralin, fluvoksamin ve paroksetin alan 344 hastada cinsel işlevlerle ilişkili yan etkiler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 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 güçlüğü'nün yüksek sıklıkta gözlenmesi bu ilacın diğer SSGİ'ne göre çok daha fazla antikolinerjik aktiviteye sahip olması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (16).

Montejo ve arkadaşlarının (19) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, 1022 hastada antidepresanların cinsel işlevlerle ilişkili yan etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların tümünde cinsel işlev bozukluğu sıklığı %59,1 bulunmuştur. Sırasıyla cinsel yan etki oranları; fluoksetin

(%57,7), sertralin (%62,9) fluvoksamin (%62,3), paroksetin (%70,7), sitalopram (%72,7), venlafaksin (%67,3), mirtazapin (%24,4), moklobemid (%3,9) olarak saptanmıştır. Çalışmada erkeklerde %62,4, kadınlarda ise %56,9 saptanırken kadınlarda cinsel yan etki şiddeti daha fazla bulunmuştur.

Depresyon tedavisi esnasında çeşitli SSGİ'lerinin cinsel işlev bozukluğu yapma sıklığı ile ilişkili çalışmalar incelendiğinde her birinin farklı reseptör ve enzim afinitelerinin olması nedeniyle kendi aralarında da farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Serotonin geri alımı inhibisyonuna ek olarak, fluoksetin 5-HT_{2C} reseptörünün agonisti ve hafif bir noradrenalin geri alımı inhibitörü (NGİ); sertralin hafif bir dopamin geri alımı inhibitörü (DGİ); antikolinergik özellikleri de olan paroksetin hafif bir noradrenalin geri alımı inhibitörü ve bir nitrik oksid sentaz inhibitörüdür. Fluvoksamin ve sitalopram, fluvoksaminin fonksiyonu tam olarak anlaşılmamış bir miktar sigma reseptör aktivitesinin olmasına rağmen, göreceli olarak saf serotonin geri alım inhibitörleridir. Teorik olarak paroksetinin, serotonerjik, antikolinergik aktiviteleri ve nitrik oksid (NO) sentaz inhibisyonu olmak üzere en az üç farklı fonksiyon üzerindeki bozucu etkisiyle en fazla cinsel disfonksiyona yol açan SSGİ olduğu öngörülebilir. Bir çalışmada 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. Bu çalışmada CYP 2D6 enzim sistemini inhibe eden paroksetin ile cinsel işlev bozukluklarının daha sık görüleceği ileri sürülmüştür (20). Gerçekte de veriler paroksetinin en fazla cinsel yan etkiye yol açan SSGİ olduğunu ileri sürmektedir, ancak oranlar tüm SSGİ'leri için yüksektir. Yalnız mekanizmalara dayanarak, yararlı dopaminerjik aktivitesinin bulunması nedeniyle sertralinin en az cinsel disfonksiyon yapan SSGİ olduğu öngörülebilir.

Özetle, SSGİ kullanan hastaların en az yarısında klinik açıdan önemli cinsel disfonksiyon gelişmektedir. SSGİ'lerinin özellikle kadınlarda cinsel isteği arttırdığını gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur. Ancak çoğu çalışmada SSGİ'lerinin en yaygın olarak orgazm ile ilgili problemlere ve bunu takip eden

cinsel istekte azalmaya ve cinsel uyarılmada güçlüklerle yol açtığı öne sürülmektedir. Antidepresan ilaç kullanımına bağlı gelişen bir diğer cinsel fonksiyon bozukluğu da ağrılı orgazmdır. Literatürde %0,5 ile %1 arasında değişen oranlarda bildirilmesine karşılık 60 hastalık bir çalışmada ağrılı orgazm oranını %18 olarak bulunmuştur (21). Vajinal anestezi ve priapizm gibi yan etkilerin de SSGİ'lerine bağlı olarak geliştiğine dair vaka bildirimleri mevcuttur (22,23). Ejakülasyonda gecikmeye neden olduklarının fark edilmesi sonrası SSGİ'leri birincil kullanım amaçları dışında prematür ejakülasyon tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadırlar (24,25).

Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu ile zayıf dopamin geri alım inhibisyonu etkileri olan venlafaksin (SNGİ), özellikle şiddetli depresyonu olan (melankolik v.b.) hastalarda etkili bir ajandır. 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 edilmişti. Yakın tarihte gerçekleştirilen geniş ölçekli ve başka antidepresanlarla da karşılaştırmalı çalışmalarda, venlafaksin gerek normal gerekse XR formunun cinsel işlev bozukluklarına yüksek sıklıkla neden olduğuna işaret edilmiştir. Clayton ve arkadaşları (26) geniş ölçekli bir çalışmada venlafaksin, venlafaksin XR, sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, mirtazapin, nefazodon ve bupropionun cinsel işlevler üzerine etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmada venlafaksin ve venlafaksin XR'in cinsel işlev bozukluğu yapıcı etki sıklığı SSGİ'leri kadar (%36–43) bulunmuştur. Daha yakın tarihlerde tamamlanan geniş ölçekli bir çalışmada SNGİ ilaçlar olan venlafaksin ve milnasipran kullanan 310 hastanın 228'inde anlamlı cinsel işlev bozukluğu (%73,5) saptanmıştır (18).

Spesifik sorgulama olmadığında çoğu hasta cinsel fonksiyonlarındaki önemli bozuklukları dile getirmemektedir. Sorunla ilgili utanç duygusu, depresyona eşlik eden cesaret kaybı, mevcut bir ilişkinin olmaması veya disfonksiyonun

ilişki problemlerine yanlış şekilde bağlanması ya da başka stresör etkenler sebebiyle hasta cinsel sorununu paylaşmamayı tercih edebilmektedir. Erkekler kadınlara kıyasla daha fazla cinsel sorunlarını paylaşmaktadır (27).

Depresyon olgularında hastalar tarafından bildirilen cinsel işlev bozuklukları ile sorgulama ile saptanan cinsel işlev bozuklukları oranları önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Spesifik bir çalışmada hastaların yalnızca %14'ü cinsel disfonksiyonu spontan olarak bildirimde bulunmuş, ancak cinselliğe ilişkin anketler kullanıldığında bu oran %58'e yükselmiştir (16). Başka bir çalışmada ise hastaların kendileri tarafından bildirilen cinsel problemlerin sıklığı %35 olarak bulunmuş, bu oran hekimin sorgulaması ile %69'a çıkmıştır (18).

Cinsel fonksiyonunun açık ve kapsamlı şekilde konuşulması hastalarda olduğu kadar çoğu klinisyende de anksiyeteye neden olmaktadır. Klinisyenlerin cinsel davranış, eylem ve sorunları sorgulamada sınırlı olan bilgisi ve cinsel dili kullanmadaki beceriksizliğinin hastanın emosyonel durumu üzerindeki etkisiyle bir araya gelmesi sonucunda bu konuda konuşmanın anksiyeteye sebep olduğu söylenebilir (28). Yoğun çalışan klinisyen pratikte daha belirgin sorunlara vakit ayırmak adına cinsel konulara daha az dikkat gösterebilmektedir. Dahası, hasta ile klinisyenin cinsiyet uyumu da cinsel konularda konuşma kolaylığını etkilemektedir. Klinisyen cinsel soruların değerlendirmenin parçası olduğunu belirttiği takdirde hastalar soruları özel yaşamlarına izinsiz bir giriş olarak değil, kendilerine potansiyel yararı olan bir değerlendirme olarak görebilmektedir (11).

Cinsel işlevlerin kontrolünden sorumlu nörotransmitter ve peptidlerin depresyon oluşumunda da önemli olduğu iyi bilinmektedir. Antidepresan ilaçlarla tedavi sırasında cinsel işlev bozuklukları her iki cinste de sıktır. Antidepresan ilaçların cinsel işlev bozukluğu yapmaları aşağıdaki nedenlerle ilişkili olabilir (29).

- a) Santral sinir sistemi üzerine özgül olmayan etkileri.
- b) Santral sinir sistemi içinde faaliyet gösteren özgül ileticileri (serotonin, noradrenalin, nitrik oksid vb.) etkilemeleri.
- c) Santral ve otonom sinir sisteminde bazı özgül reseptörleri etkilemeleri (kolinerjik ve α -1 adrenerjik reseptörlerin blokajı gibi).
- d) Otonom sinir sistemi içinde faaliyet gösteren özgül ileticileri etkilemeleri.
- e) Cinsel işlevlerle ilgili hormonal aktiviteyi doğrudan ve dolaylı olarak etkilemeleri

Antidepresanlarla Oluşan Cinsel İstek Bozukluklarının Patofizyolojisi

Cinsel istek ve uyarılma için mezolimbik yoldaki dopaminerjik aktivite birincil bir öneme sahiptir (30). Limbik sistemin en önemli oluşumlarından biri olan nükleus akkumbensteki dopaminerjik aktivitedeki artış cinsel aktivitede artış ile ilişkilidir (31). Serotonin geri alımının güçlü ve seçici bir şekilde inhibisyonu serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerinde uyarılma üzerinden mezolimbik sistemde dopaminerjik aktivitenin azalmasına neden olur ve sonuçta cinsel istek azalması veya blokajın derecesine göre cinsel istek yokluğu oluşur (32,33,34). 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 (35). Erkek sıçanlara serotonin 5-HT₂ reseptör agonisti 1-(2,5-dimetoksi-3-iyodofenil)-2-aminopropan (DOI) verilmesinin spontan cinsel aktivitede önemli ölçüde azalmaya neden olduğu ve ritanserin gibi 5-HT₂ reseptör antagonistlerinin bu olumsuz etkiyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (36,37). 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, bu bölgeye serotonin enjeksiyonu tersine cinsel aktivitede önemli ölçüde azalmaya neden olur (38,39).

Mirtazapin gibi 5-HT₂ reseptör antagonisti özelliğe sahip olan antidepresanların cinsel istek üzerine olumsuz etkilerinin olmaması ve

bupropion gibi dopamin geri alımını inhibe ederek mezolimbik dopaminerjik aktiviteyi arttıran ilaçların cinsel istek üzerine olumlu etkileri bu etki düzeneğinin doğruluğunu destekler niteliktedir (40,41,42). Serotonerjik 5-HT₂ reseptörlerin aktivasyonu sıçan hippocampusunda noradrenalin saliverilmesini azaltır ve bu etki ritanserinin gibi 5-HT₂ antagonistleri tarafından bloke edilir (43,44). Noradrenerjik aktivitenin yeterli olması cinsel isteğin oluşması ve sürdürülmesi bakımından önemlidir. Noradrenerjik aktivitenin cinsel ilişkideki rolü net olmamakla birlikte, erkek sıçanlarda davranışın başlaması ve sürdürülmesi ile yakından ilgili gözükmektedir (12).

SSGİ'leri gibi bazı antidepresanlar hipotalamustan prolaktin saliverilmesini arttırıcı etkiye sahiptir. Prolaktin cinsel isteği ve performansı azaltıcı etkiye sahiptir. Bazı antidepresanlarla tedavide prolaktin artışı bu ilaçların cinsel isteği azaltıcı etkisinden sorumlu olabilir veya en azından cinsel isteği azaltıcı etkiye katkıda bulunabilir (30,33,34,45).

Antidepresanlarla Oluşan Uyarılma Bozukluklarının Patofizyolojisi

Cinsel uyarılma kısmen mezolimbik sistemde dopaminin katkısı ile düzenlenir. Seçici ve güçlü serotonin geri alım inhibisyonu cinsel uyarılmayı olumsuz yönde etkiler (33,46). 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 geri alım inhibisyonu ile serotonerjik tonusta artış periferal spinal reflekslerin inhibisyonuna neden olabilir (30).

Bilindiği gibi damar endotelinde oluşan nitrik oksid vazodilatasyona neden olur (47). Oluşan vazodilatasyon erkekte penis ereksiyonuna, kadında ise klitoral uyarıya katkı sağlar. Nitrik oksid sentazın inhibisyonu cinsel uyarılmayı azaltıcı yönde etki yapar (30). Buna karşın nitrik oksid donörlerinin erkek sıçanlarda penis ereksiyonunu uyardığı gösterilmiştir (48). Nitrik oksid 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 (9). Paroksetin ve fluoksetin gibi SSGİ'leri ile amitriptilin gibi trisiklik antidepresanların 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 (49,50,51).

Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar hipotalamusun paraventricüler nükleusundaki oksitosinerjik aktivitenin de 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 önlenabilmektedir. Bu veri hipotalamusun hormonal faaliyetleri üzerine etkili olabilen bazı antidepresanların cinsel uyarı bozuklukları ile ilişkili etki düzeneği hakkında fikir vericidir (48).

Trisiklik antidepresanlar gibi antikolinergik 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 (40,52,53). Periferik kolinerjik aşırım korpus kavernozumun dolmasına ve ereksiyonun oluşmasına yardımcı olur. Asetilkolin muhtemelen noradrenalin ile karşılıklı bir denge halinde cinsel uyarı oluşumuna yardımcı olur (40). Erkeklerde α -1 adrenerjik aktivite peniste korpus kavernozumdan venöz dönüşü düzenlerken, α -1 adrenerjik agonistleri periferik vazokonstrüksiyona neden olduklarından ereksiyonu zayıflatıcı etkileri söz konusudur (42).

Antidepresanlarla Oluşan Orgazm / Ejakülasyon Bozukluklarının Patofizyolojisi

Posterior üretradaki semenin pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları ile anterior üretradan atılması olarak adlandırılan ejakülasyon refleksi bir olay olup bu mekanizma otonom ve somatik sinir sistemlerinin koordinasyonunu gerektirir. Ejakülasyonda periferik mekanizmaların rol oynamasına rağmen orgazm temel olarak santral etkili bir olaydır (54,55). Orgazm ve ejakülasyonun modülasyonunda noradrenalin, serotonin ve kısmen de dopaminin katkısı söz konusudur. Periferal olarak spinal korddaki 5-HT_{2A} reseptörlerinin stimülasyonu spinal orgazm reflekslerini inhibe edebilir ve genital anestezieye yol açabilirken, 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 (30).

Waldinger (56,57), prematür ejakülasyonun santral serotonerjik nörotransmisyonun azalmasına bağlı olduğunu bildirerek, bu olayın 5-HT_{2C} reseptör hiposensitivitesi ve/veya 5-HT_{1A} reseptör hipersensitivitesiyle ilgili olduğunu, 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılmasının boşalma süresini kısalttığı, 5-HT_{2C} reseptörlerinin uyarılmasının ise boşalmayı geciktirdiği bildirmiştir. Son zamanlarda farelerle yapılan bir çalışmada, 5-HT_{1A} agonisti verilen farelerin boşalma sürelerinin kısaltıldığı, SSGİ verilmesinin bu durumu tersine çevirdiği ve boşalma sürelerini uzattığı, dolayısıyla SSGİ'nin 5-HT_{1A} desensitizasyonu yoluyla etkilerini gösterdikleri; bu yolla nükleus paragigantocellularisin (nPGI) spinal korddaki projeksiyonlarıyla boşalma üzerindeki inhibe edici etkisinin artırıldığı bildirilmektedir. nPGI'nin lumbosakral spinal korda olan projeksiyonları boşalmanın tonik inhibisyonunda rol oynamaktadır (58). Ayrıca merkezi sinir sisteminde serotoninin dopamin düzeyini azaltarak ejakülasyon bozukluğuna yol açtığı da ileri sürülmektedir (59).

Ejakülasyon α -1 noradrenerjik sinir stimülasyonu ile periferalde aktive olmaktadır. Güçlü ve seçici serotonin geri alım inhibisyonunun 5-HT₂

reseptörler üzerinden noradrenerjik inhibisyon yapmasının orgazm ve ejakülasyon için gerekli noradrenerjik katkının ortaya çıkamamasına neden olduğu bilinmektedir. Özellikle SSGİ'lerinin orgazm gecikmesi veya anorgazmi oluşturucu yan etkileri ile 5-HT₂ aracılı noradrenerjik inhibisyon yapımları arasında bir bağlantı kurulabilir. Orgazm gecikmesi veya yokluğuna serotonin tarafından kısmen modüle edilen periferik nosiseptif uyarı da neden olabilir (33). Kolinerjik ve alfa adrenerjik reseptörlerin blokajı ile nitrik oksid sentazın inhibisyonu da orgazm bozukluğunun etyolojisinde ileri sürülen diğer mekanizmalardır (60).

İnsan vaz deferensinin motor innervasyonu temel olarak noradrenerjiktir. Trisiklik antidepresanlar gerek sıçanlarda, gerekse insanlarda vaz deferensin mekanik kasılmalarını güçlü bir şekilde inhibe eder. Benzer inhibisyon sertralin ve fluoksetin gibi SSGİ'leri ile de gösterilmiştir. Medina ve arkadaşları (61) trisiklik antidepresanlar ve SSGİ'lerinin insan vaz deferens motilitesi üzerine inhibitör etkilerinden, voltaja bağımlı kalsiyum kanalları içine Ca²⁺ girişini inhibe etmelerinin sorumlu olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada sertralin ve fluoksetinin voltaja bağımlı kalsiyum kanalları içine Ca²⁺ girişini inhibe edici etkileri trisiklik antidepresan amitriptiline göre daha düşük seviyede bulunmuştur. Özellikle trisiklik antidepresanlarla tedavide erkekler için önemli bir yan etki olan ejakülasyon bozukluğundan bu ilaçların vaz deferens motilitesi üzerine güçlü inhibitör etkilerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Periferal sempatik alfa adrenerjik reseptörlerin parsiyel blokajının düz kasların koordineli kasılmasını engelleyerek ağırlı orgazm yakınmasına yol açtıkları ileri sürülmektedir (14,21).

ANTİDEPRESANLARIN NEDEN OLDUĞU CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİ

Antidepresan kullanımı sırasında ortaya çıkan cinsel işlev bozukluklarının önlenmesi, hafifletilmesi veya ortaya çıkmış olan problemlerin tedavisine yönelik çeşitli stratejiler önerilmiştir:

- Spontan remisyonun beklenmesi
- Antidepresan ilaç dozunun azaltılması
- Cinsel aktivitenin tedavi rejimine göre planlanması
- İlaç tatilleri
- Farklı farmakolojik profili olan bir antidepresana geçilmesi
- Adjuvan ilaç (antidot) eklenmesi
- Bilişsel davranışçı terapi (62,63)

Spontan Remisyonun Beklenmesi

Özellikle SSGİ kullanan bazı hastalarda ortaya çıkan cinsel işlev bozukluklarının tedavinin kesintisiz sürdürülmesi ile zaman içinde kendiliğinden hafiflediği veya tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (16). 3 aylık kontrolsüz prospektif bir izlem çalışmasında izlem altında beklemenin cinsel istek ya da orgazmik fonksiyondan daha fazla, uyarılmada düzelme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (64). Daha yeni prospektif bir çalışmada savunulan antidepresana bağlı cinsel belirtilerin spontan remisyonunun seyrek olduğu, 6 aylık izlemde tamamen düzelme oranının %9,7 ve kısmi düzelme oranının buna ek %11,2 olduğudur (19). Açık uçlu naturalistik bir çalışmada SSGİ'ne bağlı orgazm gecikmesi gelişen 26 hastada 6. ayın sonunda %30,8 tam remisyon, %15,4 kısmi iyileşme saptanmıştır (65). Paroksetin ile yapılan bir başka çalışmada da 6. ayın sonunda orgazm gecikmesi ve diğer cinsel yan etkilerin %30 oranında düzeldiği sonucuna varılmıştır (66).

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

Antidepresan İlaç Dozunun Azaltılması

Özellikle SSGİ'leri ve trisiklikler başta olmak üzere birçok antidepresan ilacın cinsel işlevleri bozucu yan etkileri doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı SSGİ'lerinin (sertralin, sitalopram) doğrusal doz-plazma düzeyi ilişkilerinin olması nedeniyle bazı hastalarda dozun azaltılmasının antidepresan etkinliği fazla azaltmadan cinsel işlevler üzerine olumsuz etkileri hafiflettiği gözlenmiştir (16,33,40).

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 alınmalıdırlar. Bu yöntemin önemli bir diğer dezavantajı her hastada etkili olmamasıdır. Bazı hastalarda cinsel işlevlerle ilişkili yan etkiler, doz azaltılmasına rağmen ortadan kalkmamaktadır (40).

Cinsel Aktivitenin Tedavi Rejimine Göre Planlanması

Bu strateji, prensipte antidepresan ilacın cinsel ilişkiden sonra alınmasını içerir. Özellikle paroksetin gibi kısa yarılanma ömrü olan antidepresan kullananlarda başarılı olabilmektedir (12).

İlaç Tatilleri

Antidepresanların geçici sürelerde bırakılmasıyla uygulanan "ilaç tatili" antidepresana bağlı cinsel disfonksiyon tedavisinde savunulan bir yöntemdir. Rothchild (67), 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 cinsel istek ve orgazm bozukluğu gibi problemleri etkili bir şekilde

düzeltiltiğini saptamıştır. Benzer etki fluoksetin gibi daha uzun yarılanma ömrüne sahip ilaçlarla elde edilememiştir. Rothschild'in bu tür ilaç tatilelerinde kesilme belirtilerinin görülmediği üzerine yaptığı vurguya rağmen, kesilme semptomlarının görülme potansiyeli veya tedavi edilmekte olan durumun yinelemesi riski göz ardı edilmemelidir.

İlaç tatili özellikle kısa etki süreli SSGİ'leri ile tedavide etkili olabilecek bir yöntem gibi görünmektedir. Bu yöntem antidepresan tedavide daha önce uyum sorunu (ilacı düzenli kullanmama ve hekime haber vermeden kesme) yaşamış olan hastalarda, cinsel aktiviteye girme zamanı spontan veya sık olan hastalarda ve tedaviye kısıtlı yanıt veren olgularda önerilmemektedir (12,33). İlaç tatili olarak kullanılacak sürenin mutlaka hafta sonu tatiline denk gelmesi gerekmez. Hafta içinde herhangi bir birbirini izleyen iki gün ilaç tatili olarak kullanılabilir (40).

Farklı Farmakolojik Profili Olan Bir Antidepresana Geçilmesi

Özellikle SSGİ ve SNGİ grubu antidepresanlar ile tedavide cinsel işlev bozuklukları ortaya çıktığı durumlarda, bupropion, mirtazapin, moklobemid, reboksetin ve tianeptin gibi başka ilaçlara geçmek cinsel işlev bozukluklarının hafiflemesine veya düzelmesine yardımcı olmaktadır.

- Moklobemid

Moklobemid, monoaminooksidaz-A enzimini geri dönüşlü inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin metabolizmaları yavaşladığından, bu nörotransmitterlerin hücre dışındaki yoğunlukları ve bunun sonucu işlevlerinde artış meydana gelir. MAOİ grubu antidepresan ilaçların depresif bozuklukların tedavisinde kullanımı ve etkinlikleri iyi bilinmektedir (68). Çift kör ve plasebo kontrollü olan bir çalışmada moklobemid ve amitriptilin eşit etkinlikte ve plasebodan üstün bulunmuştur (69). Atipik özellikli depresyonların ilaçla tedavisinde MAOİ seçilebilmektedir. Fluoksetin ile moklobemidin atipik depresyon tedavisinde etkinliklerinin 6 hafta süresince çift kör randomize karşılaştırılmasında, moklobemidin fluoksetine üstün olduğu gösterilmiştir (70).

Moklobemid ile gözlenen cinsel işlev bozukluğu oranı, SSGİ'leri ile görülen cinsel yan etki oranının yarısından daha azdır. Moklobemidi fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ya da sertralin ile karşılaştıran 6 aylık bir çalışmada moklobemid ile %24,3, SSGİ'leri ile ise %61,5 oranında cinsel disfonksiyon gözlenmiştir (71). 14 haftalık bir karşılaştırma çalışmasında moklobemidin paroksetin, sertralin ya da venlafaksinden daha az oranda cinsel disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Erkeklerde bu antidepresanlar arasında belirgin bir farklılık gözlenmemekle beraber kadınlarda moklobemid ve serotonerjik antidepresanlar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (72). SSGİ'ne bağlı cinsel disfonksiyon yakınması olan hastaların tedavisi moklobemid ile değiştirildiğinde mükemmel sonuçlar bildirilmiştir (19).

- Tianeptin

Tianeptin, serotonin üzerinden etki etmekle birlikte diğer serotonerjik ilaçlardan farklı olarak etkisini sinaptaki 5-HT geri alımını artırarak gösterir. Tianeptin, SSGİ'lerinden fluoksetin, paroksetin, sertralin ile de karşılaştırılmış ve tianeptin bu ilaçlara eşdeğer antidepresan etkinlikte bulunmuştur (73). Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta analiz çalışmasında kısa dönem depresyon tedavisinde tianeptinin en az SSGİ'leri kadar etkili olduğu saptanmıştır (74). Teorik olarak tianeptin, 5-HT transmisyonunu arttırmadığından ve dopaminerjik tonusu arttırabileceğinden önemli cinsel disfonksiyona yol açmamalıdır (75).

Tianeptinin cinsel işlevler üzerine etkilerini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Antidepresanlar ve cinsel disfonksiyon üzerine yapılan bir meta analizde tianeptinin cinsel istek üzerine hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (76). Bonierbale ve arkadaşları (18) tianeptin ile tedavi edilen hastalarda cinsel işlev bozuklukları görülme sıklığının antidepresan tedavi almayan hastalara göre anlamlı derecede farklı olmadığını ve trisiklik antidepresanlar, SSGİ ve SNGİ ilaçlara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Montejo'nun (77) İspanya'daki grubu SSGİ'leri ile karşılaştırıldığında tianeptinin çok daha az oranda cinsel fonksiyonu etkilediğini bildirmiştir. Atmaca ve arkadaşları (78) klomipramin ile

SSGİ (paroksetin, sertralin ve fluoksetin) alan ve cinsel işlev bozukluğu gelişen hastalarda bu ilaçların kesilerek tianeptine geçilmesi ile hastaların %72,7 sinde cinsel işlev bozukluklarında anlamlı derecede azalmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

- Mirtazapin

Mirtazapin özgül olarak merkezi presinaptik α -2 adrenerjik reseptörlerini antagonize eder ve merkezi noradrenerjik ve serotonerjik iletiyi güçlendiren bir antidepressandır. Aynı zamanda, serotonin 5-HT₂ and 5-HT₃ reseptörlerini güçlü bir şekilde bloke eder ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonuna neden olur. Orta ve şiddetli depresyonda yapılan plasebo kontrollü çalışmalar, mirtazapinin özellikle anksiyetenin, uyku bozukluklarının ve ajitasyonun eşlik ettiği depresyonlarda etkin olduğunu göstermiştir (79). Paroksetin ile mirtazapinin karşılaştırıldığı randomize çift kör bir çalışma sonucunda her iki ilacında eşdeğer etkinlik gösterdiği, birinci haftada mirtazapin grubunda HAMD–17 skorunda daha belirgin azalma olduğu ve HAMD–17 skoruna göre yanıt veren hasta oranının mirtazapin grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (80).

Mirtazapinin literatürde SSGİ ve TCA'lara oranla daha az cinsel yan etki yaptığına, hatta SSGİ ve TCA'lara sekonder gelişen cinsel işlev bozukluklarının restorasyonunda etkili olduğuna, depresif hastalarda ve özellikle kadınlarda cinsel işlev üzerine olan olumlu etkilerine işaret edilmektedir.

Naturalistik bir çalışmada major depresif bozukluğu ve cinsel disfonksiyonu olan 48 hasta 15–60 mg/gün doz aralıklarında mirtazapin ile tedaviye alınmış ve hastaların %71,1'i normal cinsel fonksiyonlarına dönmüşlerdir (81). Gelenberg ve arkadaşları (82) yaptıkları bir çalışmada cinsel işlev bozukluğuna neden olan SSGİ'lerini mirtazapinle değiştirmişler ve sonuçta hastaların % 58'inde (erkeklerin % 71,4 ve kadınların % 50'sinde) normal cinsel işlevlere dönüş gözlenirken, % 11'de cinsel işlevlerde belirgin düzelme gözlenmiş. SSGİ kullanımına bağlı cinsel istekte azalması gelişen 4 bayan

hastada tedaviye 15 mg/gün mirtazapin eklenmesi sonrası cinsel yan etkilerde düzelme bildirilmiştir (83). Benelli ve arkadaşlarının (84) ratlarda yaptığı bir çalışmada mirtazapinin çiftleşme performansını artırırken, ejakülasyon latensini azalttığı görülmüş ve bu etki mirtazapinin α -2 adreno reseptör ve 5-HT₂ antagonisti etkisine bağlanmıştır.

- Bupropion

Bir noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü olan bupropionun ülkemizde depresyon tedavisinden çok sigara bırakmaya yardımcı olarak reçetelenmektedir. Kendisinin zayıf dopamin geri alım inhibisyonu etkisi ve çok zayıf noradrenalin geri alım inhibisyonu etkisi olmakla birlikte beyinde konsantre olduğu düşünülen metabolitinin noradrenalin geri alım inhibisyonu aktivitesi güçlüdür. Depresyon tedavisinde üstün yan etki profili ve etkinliğine ilaveten depresyona sıklıkla eşlik eden anksiyete semptomları üzerinde de SSGİ'leri kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer antidepresanlara kıyasla, tedaviye uyumsuzluğun en sık sebebi olan cinsel işlev bozukluğu ve kilo artışına daha az neden olur. Hiç serotonerjik aktivitesi olmaması nedeniyle teorik olarak bupropionun hiç cinsel yan etkisinin olmayacağı ve hatta santral dopaminerjik aktivitesine bağlı olarak proseksüel etkilerinin olabileceği beklenebilir (30).

Major depresyonlu hastaların SSGİ'leri veya SNGİ'leri ile tedavisinde cinsel işlev bozukluğu geliştiğinde bu yan etkiyi geri döndürmek amacıyla bupropion eklenebileceği bildirilmiştir. Bupropionun kombine edildiği çalışmaların derlendiği bir yazıda antidepresanlarla ilişkili cinsel işlev bozukluğunun geri döndürülmesinde bupropionun etkili olduğunu destekleyen kontrollü ve açık etiketli çalışmalar ile SSGİ ve SNGİ'lerine dirençli major depresyonun tedavisinde bupropionla kombinasyonun iyi tolere edildiği, tedavi cevabını artırdığı ve SSGİ yahut SNGİ'lerle ilişkili cinsel yan etkileri azaltabildiği belirtilmiştir (85). Ashton (86), SSGİ tedavisi alanlarda bupropion eklenmesi sonucu ortaya çıkan anksiyete ve tremor nedeniyle hastaların %15'inin bupropion tedavisini bıraktığını, aynı çalışmada 47 hastanın %66'sının bupropion ile cinsel işlevlerinde düzelme olduğunu bildirmiştir.

Bupropion ile sertralinin karşılaştırıldığı 248 hastada yapılan bir çift kör çalışmada 16 haftalık izlemde iki ilacın antidepresan etkinliği benzer olarak saptanırken cinsel disfonksiyon yan etkisi bupropion kullanan grupta sertralin kullanan grupta görülenin dörtte birinden daha azında ortaya çıkmıştır (87). Walker ve arkadaşları (14) fluoksetin sağaltımı alan ve cinsel işlev bozukluğu olan bayan ve erkek hastaları çalışmaya alarak, bupropion ile değiştirmiştir. Orgazmik bozukluğa bakıldığında; %84 'ünde tam iyileşme, % 10 da kısmi düzelme bildirilirken, sadece %6'sında düzelme olmamıştır. Buna ek olarak %81'inde ise sağaltımın değiştirilmesinin ardından cinsel istekte düzelme gözlenmiştir. Segraves ve arkadaşları (88) bupropionla yaptıkları çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada 75 hipoaktif istek bozukluğu olan 75 premenopozal kadına 300–400 mg/gün 16 hafta süreyle bupropion vermişler ve hastaları CSFQ (Changes of Sexual Functioning Questionnaire) ve BISF-W (Brief Index Sexual Function) sorgulama formları ile değerlendirmişlerdir. Tedavi sonunda CSFQ skorunda anlamlı derecede artış olduğu, buna ilaveten uyarılma, orgazm ve tatminde de anlamlı artışın olduğu görülmüştür.

- Reboksetin

Reboksetin, major depresyonun tedavisinde geliştirilmiş olan ilk noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Farmakokinetiği konusunda yapılan çalışmalar reboksetinin günde iki kez (8–10 mg/gün) uygulaması gerektiğini ve ilaç-ilaç etkileşim oranlarının çok düşük olduğunu ortaya koymuştur. SSGİ'leri ile karşılaştırıldığında bu seçici ve özgül noradrenalin geri alım inhibitörünün cinsel işlev bozukluğu ve gastrointestinal yan etkilerinin daha hafif olduğu gösterilmiştir (89). Major depresyonun tedavisinde reboksetinin fluoksetinle karşılaştırıldığı 8 haftalık çok merkezli, randomize çift kör bir çalışmada toplam 168 hastaya reboksetin (8–10 mg/gün) veya fluoksetin (20–40 mg/gün) randomize olarak verilmiş ve çalışmanın sonucunda reboksetinin efektif ve iyi tolere edilen bir antidepresan olduğu, şiddetli depresyonu olan hastalarda fluoksetinden daha etkili olduğu ve remisyon sağlandığı hastalarda sosyal işlevlerin daha iyi olduğu bildirilmiştir (90).

Clayton ve arkadaşları (91) 450 depresif hastada reboksetin ve fluoksetinin cinsel işlevler üzerine etkilerini plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirmişlerdir. Cinsel işlevler üzerine etkiler bakımından reboksetin ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. 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. Reboksetin ve paroksetinin major depresyonu olan hastaların akut tedavisinde cinsel işlevler üzerindeki etkilerini karşılaştırmak üzere yapılan uluslararası, çok merkezli çift kör randomize kontrollü bir çalışmanın sonucunda, depresyonu olan hastalarda cinsel işlevler ve cinsel tatmindeki düzelmelerin paroksetine kıyasla reboksetin ile daha fazla ve daha hızlı olduğu bildirilmiştir (92). Versiani ve arkadaşları (93) reboksetin ile cinsel işlev bozukluklarının görülme sıklığının %10 civarında olduğunu, Mucci (94) ise 8 mg/gün ve üzerindeki dozlarda reboksetin kullananların %5'inde erektil disfonksiyon görüldüğünü bildirmiştir.

Bu olumlu bulgulara zıt olarak reboksetin ile cinsel işlev bozukluğu bildiren üç ayrı olgu sunumu yayınlanmıştır. Haberfellner (95) günde 2 kez 4 mg reboksetin alan bir olguda defekasyon sonrası ağrılı seminal emisyon ve şiddeti düşük gecikmiş ağrılı orgazm gözlemiştir. Her iki problem de ilacın kesilmesini izleyen 2. günde ortadan kalkmıştır. O'Flynn ve Michael (96) aynı dozda ve benzer şekilde reboksetin alan erkek hastada günde 2–3 kez spontan ejakülasyon ve cinsel ilişki esnasında erken ejakülasyon problemi rapor etmiştir. Sivrioğlu ve arkadaşları (97) aynı dozda ve benzer şekilde reboksetin alan bir olguda erektil disfonksiyon ve defekasyon ile miksiyon esnasında spontan ejakülasyon bildirmişlerdir.

Reboksetin cinsel işlev bozukluğu yapma bakımından trisiklikler antidepresanlar, SSGİ ve SNGİ'lerine göre daha emniyetli görünmekle beraber, hakkında daha net ifadeler kullanılabilmesi için daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

Adjuvan İlaç (Antidot) Eklenmesi

En sık karşılaşılan durum antidepresanın faydalı etkileri nedeniyle hastanın cinsel yan etkilerine rağmen kullandığı ilaçtan vazgeçmek istememesi durumudur. Bu tür durumlarda cinsel yan etkiyi azaltıcı tedaviler eklemek belirtileri iyileştirmede ve tedavi uyumunu sağlamada belirgin yarar sağlamaktadır.

Cinsel yan etkileri düzeltmek amacıyla tedaviye eklenen ilaçlar, her gün düzenli kullanılabilir gibi, her cinsel ilişki öncesinde tek doz halinde de kullanılabilir. Sadece cinsel ilişki öncesinde ilaç kullanımı, hasta açısından daha az ilaç kullanacağı için daha kolay kabul edilir. Tedaviye uyumsuzluk riski oldukça düşüktür. Verilen ilacın plasebo etkisi daha güçlüdür. Fakat cinsel ilişki öncesinde ilaç kullanımı, cinselliğin kendiliğinden gelişimini engeller, planlı bir eylem haline getirir. Hasta ilacı aldığı anda kendisini cinsel ilişkiye girme zorunda hissedip performans anksiyetesine girebilir. Her gün düzenli cinsel yan etkiyi giderici ilaç kullanımı ise yan etkileri artırır, tedavi maliyetini yükseltir, tedavi uyum problemlerine yol açabilir. Cinsel işlev bozukluğunu düzeltmek amacıyla ilaç önerileceği zaman, partnerlerin cinsel amaçlı farmakolojik ajan kullanma konusunda inançlarının araştırılması, ilacın etki ve yan etkileri konusunda partnerlere eğitim verilmesi gereklidir. İlaç seçimi kullanılan antidepresanın antidot ile etkileşimi olup olmadığı ve hastanın antidotu kullanmasına engel başka bir sorunu olup olmadığı göz önüne alınarak yapılır.

Bu amaçla en çok serotonin antagonistleri, 5-HT_{1A} parsiyel agonistleri, adrenerjik antagonistler, kolinerjik agonistler, dopaminerjik agonistler ve nitrik oksid stimülatörleri kullanılır (33,40,41).

- Yohimbin

Yohimbin, α -2 adrenerjik reseptör blokajı yapan alkaloid bir ajan olup, periferik otonom sinir sistemini etkileyerek, adrenerjik aktivitenin azalması ve parasempatik tonusun artmasına neden olur. Yohimbinin α -2 adrenoreseptör antagonisti etkiyle orgazmı kolaylaştıracağı düşünülebilir. Fluoksetin, sertralin,

paroksetin, fluvoksamin ve klomipromin ile ortaya çıkan orgazm bozukluklarını düzelttiğine ilişkin vaka bildirimleri vardır. Bir meta analiz çalışmasında erektil disfonksiyon tedavisinde plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir (98).

- Buspiron

5-HT_{1A} reseptörlerinde presinaptik agonist ve postsinaptik reseptörlerde parsiyel agonist etkinliği olan buspiron, aynı zamanda norepinefrin metabolizmasını artırır, asetilkolin konsantrasyonunu azaltır ve dolaylı olarak GABA iletimini etkiler. Cinsel isteği uyardığı düşünülen buspiron ile ilgili yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, SSGİ ile tedavileri sırasında cinsel işlev bozukluğu (cinsel isteksizlik ve/veya orgazm bozukluğu) görülen 47 hastaya 20–60 mg/gün buspiron verilmiştir. 4. hafta sonunda plasebo grubunda %30, buspiron grubunda ise %58 oranında düzelme olmuştur (99). Bir başka çalışmada ise plaseboya üstünlüğü saptanmamıştır (100).

- Ginkgo biloba ve Ginseng

Cinsel yan etkileri düzeltmek için tedaviye ginkgo biloba (60–120 mg/gün), ginseng (500 mg/gün) eklenmesi etki mekanizması bilinmeyen müdahalelerdir. Açık uçlu bir çalışmada SSGİ'lerine bağlı cinsel disfonksiyonda etkinliği %84 bulunmuş, bu çalışmada kadınların erkeklere oranla daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir (101). Başka bir çalışmada ise hastaların %13,6 sı cinsel fonksiyonlarda kısmi iyileşme bildirmişlerdir (102). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise plaseboya üstünlüğü saptanmamıştır (103). Küçük bir pilot çalışmada cinsel yan etki olan hastaların %66'sında düzelme, %17'sinde ise tam iyileşme saptanmıştır (104). Bu iki maddenin de güvenilirliği, yan etkileri, ilaç etkileşimleri hakkında yeterli çalışma olmadığından klinik uygulamalarda sorun yaratabilir.

- Siproheptadin

Antihistaminik ve adrenolitik özellikleri olan 5-HT₂ antagonistidir. Uyarılma ve orgazm bozukluklarında etkili olabileceği belirtilmektedir. Fluoksetin, sitalopram, fluvoksamin, klomipramin ve imipramin ile ortaya çıkan orgazm

bozukluklarında düzelme yaptığına ilişkin vaka bildirimleri vardır (105,106,107).

- **Granisetron**

5-HT₃ reseptörlerini antagonize eder. Cinsel istek ve orgazm bozukluklarında etkili olabileceği belirtilmektedir. Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada SSGİ'lerine bağlı cinsel disfonksiyon gelişmiş 20 hastada granisetron ile plaseboyu karşılaştırılmış, hem granisetron hem de plasebo grubunda cinsel işlevler anlamlı derecede düzeltilmişlerdir ancak aralarında etkinlik farkı bulunmamıştır (108). Benzeri başka bir açık uçlu çalışmada ilişki öncesi verilen 1 mg granisetron ile cinsel işlevi ölçen Feiger skalası skorlarında 23,7 den 16,0 ya düşüş saptanmıştır (109). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada antidepresana bağlı cinsel disfonksiyonu olan kadınlarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (110).

- **Trazodon**

Periferik serotoninerjik reseptörlerin penil ereksiyon için uyarıcı etkisi vardır. Trazodonun metaboliti olan m-klorofenilpiperazin (m-CPP), cinsel uyarılma yapan 5-HT_{2C} agonistidir, fare ve maymunda kavernoza siniri etkileyerek ereksiyon yapmaktadır (111). Altı çalışmanın gözden geçirildiği meta analiz çalışmasında erektil disfonksiyonda trazodon plaseboya üstün bulunmuş, bu çalışmaların ikisinin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Trazodonun fizyolojik ve mikst erektil disfonksiyonda etkili olmadığı, psikojenik erektil disfonksiyonda ise özellikle 150–200 mg dozlarında etkili olduğu bildirilmiştir. Trazodonun cinsel isteği artırdığına yönelik vaka bildirimleri mevcuttur (112,113). Klinik olarak trazodonun priapizme neden olduğu rapor edilmiştir. Trazodon ile gözlenen priapizm ve ağrılı ereksiyon bu ilacın serotonerjik 5-HT₂ ve adrenerjik α -2 reseptörleri bloke edici etkisi ile ilişkili olabilir (114).

- Kolinesteraz inhibitörleri

Cinsel işlev üzerine uyarıcı etkisi olan asetilkolini arttıracak ilaçların tedaviye eklenmesi de, ilaca bağlı cinsel işlev bozukluklarında önerilmektedir. Özellikle trisiklik antidepresanlar periferik antikolinergik etkileriyle cinsel yan etkiler yaptıkları için, bu yöntem daha etkili olabilecekleri belirtilmektedir. Antidepresana bağlı anorgazmiyi geri çevirdikleri vaka sunumlarında ileri sürülmüştür. Olası etki mekanizması muskarinik agonist etkiye bağlı adrenerjik aktivitenin potansiyelize edilmesidir. Yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada klomipramine bağlı orgazm bozukluğunda betanekol kloridin belirgin iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (115).

- Sildenafil

Sildenafil sitrat, penis korpus kavernozumunda siklik guanezin monofosfatın (cGMP) yıkımından sorumlu cGMP-spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimini selektif olarak inhibe ederek erektil disfonksiyonu düzeltmektedir. Cinsel uyarılara yanıt olarak kavernoöz sinirler ve endotelial hücreler nitrik oksid salgırlar. Nitrik oksid, cGMP oluşumunu stimüle eder ve cGMP da penis korpus kavernozum kaslarını gevşetir. Sildenafil cinsel isteği etkilemeden, erektil disfonksiyonu düzeltmektedir. Yapılan çok sayıda çift kör çalışmada plaseboya üstünlüğü kanıtlanmıştır. Sildenafilin %50 ile %80 arasında değişen oranlarda klinik etkinlik gösterdiği saptanmıştır (116).

Hem kadınlarda hem erkeklerde ortaya çıkan antidepresanlara bağlı cinsel işlev bozukluğunun giderilmesi amacıyla sildenafil kullanımıyla ilgili oldukça fazla sayıda vaka bildirim ve birkaç da araştırma mevcuttur. Nurnberg ve arkadaşlarının (117) 3409 SSGİ kullanımına bağlı cinsel disfonksiyonu olan erkek hasta ile yaptıkları geriye dönük subanaliz çalışmasında hastaların SSGİ beraberinde sildenafil veya plasebo kullandığında cinsel fonksiyonlarındaki düzelme karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre sildenafil plaseboya göre anlamlı olarak erektil disfonksiyon, ejakülasyon sıklığı ve erektil disfonksiyonlu hastalardaki orgazma olumlu etki etmiş, ancak cinsel istek sıklığı plasebo düzeyinde saptanmıştır. Atmaca ve arkadaşlarının (118) yaptıkları bir çalışmada antidepresana bağlı erektil disfonksiyon gelişen

hastalara 25–100mg dozlarında sildenafil verilmiş ve %77,8'inin ereksiyonunda belirgin düzelme saptamıştır. Nurnberg ve arkadaşlarının (119) antidepresan kullanımına bağlı cinsel disfonksiyon gelişen 9 kadın hastada sildenafil kullandıkları çalışmalarında, hastaların büyük kısmının 50 mg dozunda çok iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir. Fava ve arkadaşları (120) antidepresan kullanımına bağlı cinsel disfonksiyon gelişen hastalarda sildenafilin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların %69'unun tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeler gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmaya her iki cinsiyetten ve erektil disfonksiyon yanında cinsel istek ve orgazmla ilgili sorunları olan hastalar da dâhil edilmiş; sildenafilin erektil disfonksiyon üzerinde olduğu gibi, cinselliğin diğer bileşenleri üzerinde de olumlu etkisi olduğu yorumunda bulunmuşlardır. Başka bir çalışmada uyarılma bozukluğu olan kadınlarda sildenafilin genital kan akımını arttırdığı, klitoral ve vajinal düz kasında gevşeme yaparak klitoriste sertleşme ve vajinada relaksasyon yaptığı bildirilmiştir. Bu bulgularla sildenafil, uyarılma bozukluğu bulunan kadınlarda kullanılabilecek etkin bir tedavi yöntemi olabileceği belirtilmiştir (121).

Sildenafil cinsel ilişkiden bir saat kadar önce 50–100mg dozunda alındığında etkin bir yöntemdir. 100 miligramın üzerindeki dozlarda etkinliğinin arttığına ilişkin bir araştırma olmadığı ve yüksek dozlarda yan etkileri arttığı için 100 mg'ın üzerine çıkılması önerilmemektedir. Sildenafil, nitrat içeren ilaç kullananlara, kalp hastalarına ve devamlı tansiyonu düşük seyredenlere verilmez. Kanama eğilimi olan hastalara ve aktif peptik ülseri olan hastalara verildiğinde özellikle dikkat edilmelidir. İlacın pazarlama sonrası takip çalışmaları sırasında, dört aylık bir dönemde, 3,6 milyon ayaktan tedavi reçetesinde sildenafil kullanımına bağlı 69 ölüm vakası bildirilmiştir. Ölüm nedeni kardiyovaskülerdir, ölenlerin %74'ünde daha önceden kardiyovasküler hastalık vardır. Ölümlerin 12 tanesinde sildenafil ile nitrat birlikte kullanılmıştır. Hipotansiyon, baş ağrısı, yüz kızarması, hazımsızlık, renkli görme, ışığa hassasiyet, bulanık görme, konjonktival problemler, nazal konjesyon yapabilir. Retinada bulunan fosfodiesteraz tip 6'nın da zayıf inhibitörü olduğu için, doza bağlı göz yan etkileri olabilir. Sildenafil 50 mg kullanıldığında %3 oranında

göz yan etkisi yaparken, 100 mg kullanıldığında bu oran %11, 200 mg kullanıldığında %50 olmaktadır. Retinitis pigmentosa hastalarında kullanılmayan sildenafil'in göz yan etkilerinden kaçınmak için 100mg'lık dozun üzerine çıkılmamalıdır. Sildenafil, sitokrom P450-CYP3A4 enzimi tarafından karaciğerde metabolize edilip simetidin, eritromisin, proteaz inhibitörleri, ketakonazol gibi güçlü sitokrom P450 sistem inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında kan düzeyi yükselebilir (116).

Bunların dışında antidepresanlara bağlı cinsel disfonksiyonun tedavisinde antidot olarak kullanımlarıyla ilgili metilfenidat, loratidin, apomorfin, fentolamin, ropirinol, dekstroamfetamin ve amantadinin etkili olduklarına dair az sayıda vaka bildirimleri ve açık uçlu çalışmalar mevcuttur. Antidotların etkinlikleri ile ilgili daha geniş çaplı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (122,123,124,125,126,127).

Bilişsel Davranışçı Terapi

Cinsel disfonksiyon primer olarak bir antidepresana veya fizyolojik bir duruma bağlı olsa bile, psikososyal sorunlara dikkat etmek cinsel fonksiyondaki düzelmelerin derecesini en üste çekmeye yardımcı olacaktır. Cinsel sağlığı iyileştirmede en önemli psikoterapötik yaklaşımlar psikolojik eğitim, danışma, ilişki danışmanlığı ve spesifik tipteki disfonksiyona yönelik davranışsal tekniklerdir.

Psikolojik eğitimin önemi, antidepresana bağlı cinsel disfonksiyon yaşayan hastaların yalnız %27,2'sinin bu durumu tolere ederken geriye kalan çoğunluk için cinsel yan etkinin tedavi uyumunu sürdürmeyi zorlaştıran bir risk olduğunun bildirildiği Montejo ve arkadaşlarının 2001 yılındaki çalışmasında vurgulanmıştır. Çok sayıda hasta cinsel disfonksiyonun tedavi bitiminin ardından da kalıcı olup olmayacağını merak etmekte ve hayalinde oluşan kalıcı hasarı yok etmeye can atmaktadır. Cinsel yan etkilerin zamanla sınırlı ve geriye dönen doğada olduğunu konuşmak hasar gören özgüvenlerinin tamirine yardımcı olmakta ve cinsel disfonksiyonun varlığında bile tedaviye gereken süreç boyunca uyumu arttırmaktadır. Bu disfonksiyonu

kabullenmeyen hastalara alternatif tedavi yolları hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş bir seçim yapılmalıdır. Her durumda danışmanlık uygundur, çünkü çok sayıda seçenek mevcuttur (19).

Basit davranışsal müdahaleler çiftler karşılıklı destekleyici ve esnek olmaya istekli olduğunda çok faydalı sonuçlar doğurmaktadır. Yararlı bir yaklaşım tedavi almakta olan partneri istediği anda durabileceğini bilerek cinsel aktiviteye başlaması konusunda cesaretlendirmektir. Durma izni, paradoksik olarak performans anksiyetesini azaltabilmekte ve daha fazla keyif alınmasına sebep olabilmektedir (11,19).

Özetle, depresyon gibi sık görülen bir psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılan SSGİ ve SNGİ'lerin cinsel işlev üzerine olumsuz etkileri yaşam kalitesinde azalmaya ve tedavi uyumunun düşmesine neden olabilir. Bu durumla başa çıkmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bu tez çalışmasının amacı, ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde hastaların ne tür stratejileri tercih ettikleri ve bu tercihlerinin başarısının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler, 03.02.2005 -13.02.2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve major depresif bozukluk tanısı olarak SSGİ veya SNGİ grubu antidepresan başlanan ve bu ilaçlara bağlı cinsel yan etki gelişen, çalışma ölçütlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Alma Ölçütleri (Ek 1)

Çalışmaya; 18–50 yaşları arasında olan, major depresif bozukluk tanısı olarak tedavi amacıyla en az 6 hafta-en fazla 4 aydır sadece herhangi bir SSGİ veya SNGİ monoterapisi alan, depresyon açısından remisyona girmiş (HAM-D \leq 10), DSM-IV-TR e (Ek 2) göre madde (antidepresan ilaç) kullanımına bağlı cinsel işlev bozukluğu ölçütünü karşılayan, aktif cinsel partneri bulunan, çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş oluru alınan, çalışma protokolünün gerekliliklerini kabul edebilecek ve çalışma sırasında her değerlendirmeye düzenli olarak gelebilecek kişiler alındı. Tarama vizitinde çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayanlar, 1.vizit başında çalışmaya uygunlukları açısından tekrar değerlendirildiler. Tetkik sonuçları (Ek 3) çalışmaya dâhil edilmesine engel olmayanların ve hala tüm seçim ölçütlerini karşılayanların çalışmaya devamı uygun bulundu.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri (Ek 4)

Depresyon gelişimi herhangi bir hastalık veya ilaç kullanımına bağlı olanlar, alkol ve/veya madde bağımlılığı bulunanlar, eşlik eden veya var olan başka Eksen-I tanısı olanlar, A ve B kümesi Kişilik Bozuklukları tanı ölçütlerini karşılayanlar, antidepresan tedavi öncesi cinsel işlev bozukluğu hikâyesi alanlar, cinsel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyecek, halen mevcut olan hastalık öyküsü olanlar, cinsel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyecek, halen kullandığı ilaç olanlar ve laboratuvar testlerinde çalışmaya dâhil olmasını engelleyecek ciddiyette anormal bir bulgusu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulanan Form ve Ölçekler

Çalışmaya alınan tüm hastaların; sosyodemografik bilgi (Ek 5), Major Depresif Bozukluğun öyküsü (Ek 6), fizik muayene, yaşam biçimi psikiyatrik öykü ve vital bulgular (Ek 7), hospitalizasyon (Ek 8) cinsel işlev bozukluğunun öyküsü (Ek 9), halen aldığı psikotrop olmayan tedaviler (Ek 10), halen aldığı psikotrop tedaviler (Ek 11), ek psikotrop tedaviler (Ek 12), tıbbi öykü (Ek 13), çalışma tedavisinin kesilmesi (Ek 14) ve hastanın durumunun (Ek 15) saptanması amacıyla gerekli formlar dolduruldu. Bu formlar hastaların klinik takibini yapan klinisyen tarafından hastalar ile yüz yüze görüşme yoluyla dolduruldu. Bunların yanı sıra hastanın, depresyon düzeyini ölçmek için; Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek 16), anksiyete düzeyini ölçmek için; Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) (Ek 17) dolduruldu. Bu ölçek ve formlar hastanın tedavi tercihine kör bir klinisyen tarafından hastalar ile yüz yüze görüşme yoluyla tarafından dolduruldu. Cinsel işlev bozukluğu şiddetini ve seyrini değerlendirmek için; Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti (CGI-SI) ve Klinik Global İzlenim-İyileşme (CGI-GI) ölçekleri (Ek 18) hastaların klinik takibini yapan klinisyen tarafından hastalar ile yüz yüze görüşme yoluyla tarafından dolduruldu. Cinsel işlevlerini ölçmek için; Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ) kadın (Ek19) ve erkek formları (Ek 20) ise hastalar tarafından dolduruldu.

A-Demografik Bilgiler

Bu formula çalışmaya alınan hastaların; doğum tarihi, cinsiyeti, ağırlığı (kg cinsinden), öğrenim durumu, mesleği, medeni durumu ile ilgili bilgileri alındı.

B-Major Depresif Bozukluğun Öyküsü

Bu formula çalışmaya alınan hastaların; çalışmaya alındığı dönemdeki depresif epizodun başlama tarihi, depresif epizodu başlatan stresör etmenin varlığı, depresif epizod sayısı ve depresif epizodun özelliği ile ilgili bilgiler alındı.

C-Yaşam Biçimi

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; alkol ve/veya madde kullanımının olup olmadığı, varsa bağımlılık düzeyinde olup olmadığı ve sigara kullanımı ile ilgili bilgiler alındı.

D- Fizik Muayene

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; kan basıncı ve kilolarının bilgileri alındı.

E- Psikiyatrik Öykü

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; Major Depresif Bozukluğu dışında başka herhangi bir psikiyatrik bozukluğunun olup olmadığının bilgileri alındı.

F- Hospitalizasyon

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; çalışma amaçlı hospitalize edilip edilmediğinin bilgileri alındı.

G- Cinsel İşlev Bozukluğunun Öyküsü

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; cinsel yan etkilerin başlama tarihi, bu yan etkilerin antidepresan tedaviye başladıktan ne kadar süre sonra başladığı, partneriyle cinsel işlevlerini etkileyecek sorunlarının olup olmadığı, daha önce cinsel işlev bozukluğu yaşayıp yaşamadığının bilgileri alındı.

H- Halen Aldığı Psikotrop Olmayan Tedaviler

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; en yakın zamanda alınandan başlayarak daha önce (kontrasepsiyon dâhil) ve halen aldığı psikotrop olmayan tedavileri ile ilgili bilgileri alındı.

I- Halen Aldığı Psikotrop Tedaviler

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; en yakın zamandan başlayarak daha önce ve halen aldığı psikotrop tedavileri ile ilgili bilgileri alındı.

İ- Ek Psikotrop Tedaviler

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; çalışma ilacına ek olarak verilen psikotrop tedavi ile ilgili bilgileri alındı.

J- Tıbbi Öykü

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; herhangi bir fiziksel hastalığı olup olmadığı ile ilgili bilgileri alındı.

K- Laboratuvar Parametreleri

Bu formla hastadan çalışma protokolüne uygun olarak istenen; tam kan sayımı, geniş rutin, tiroid fonksiyonları, seks hormonları ve prolaktin düzeylerinin sonuçlarının çalışmaya dâhil olmasına engel teşkil edecek ciddiyette bir anormallik taşıyıp taşımadığı ile ilgili bilgiler alındı.

L- Çalışma Tedavisinin Kesilmesi

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; çalışma tedavisinin kesilip kesilmediği, kesildi ise kesilme nedenleri ile ilgili bilgileri alındı.

M- Hastanın Durumu

Bu formla çalışmaya alınan hastaların; çalışmaya devam edip etmediği, çalışmayı bıraktı ise bırakma tarihi ve nedenleri ile ilgili bilgileri alındı.

N- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Hamilton ve arkadaşları tarafından, her yaştaki kişide klinik araştırma amaçlı depresyon düzeylerinin saptanması için geliştirilmiştir (128).

Klinisyen tarafından yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Dokuz madde 0–4, sekiz madde ise 0–2 aralığında değerlendirilir.

Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır.10/11 puanlık bir kesme noktasının depresyon tanısı için uygun olduğu kabul edilir.

Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (129).

Bu çalışmada ölçeğin 17 maddelik versiyonu kullanıldı.

O- Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton ve arkadaşları (1959) tarafından anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek amacıyla hazırlanmıştır (130).

Deneklerin anksiyete düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan 13 maddeli bir ölçektir. Bu ölçek anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesinde ve bilişsel somatik anksiyete belirtilerinin saptanması ve derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yarı yapılandırılmış ve uygulayıcı tarafından sorgulamayla hastanın durumuna en uygun madde seçilerek 0–4 arasında (0-yok, 4-çok şiddetli) değerlendirilen 14 maddeden oluşur. Puan aralığı (0–56) arasındadır. Ölçeğin değerlendirilmesinde 0–5 puan arası anksiyetenin olmadığını, 6–14 puan arası minör anksiyeteyi, 15 puan ve üstü majör anksiyeteyi göstermektedir.

Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır (131).

Ö- Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ)

McGahuey ve arkadaşları (1997) tarafından cinsel işlev bozukluklarının saptanması amacıyla geliştirilmiştir (132). Kadın ve erkek olmak üzere iki ayrı formu mevcuttur. 5 itemli Likert tipi öz değerlendirme ölçeği olup, cinsel dürtü, uyarılma, vajinal lubrikasyon, penis sertleşmesi, orgazma ulaşma kapasitesi ve orgazm sonucu doyum duygusunu belirler. Muhtemel total skorlar 5'ten 30'a kadar değişir. Yüksek skorlar cinsel işlev bozukluğunun daha fazla olduğunu gösterir.

Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Soykan A. (2004) tarafından yapılmıştır (133).

P- Klinik Global İzlem-Hastalık Şiddeti (Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-SI)) ve Klinik Global İzlenim-İyileşme(CGI-GI)

Guy ve arkadaşları tarafından, her yaştaki tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş ölçeklerdir (134).

CGI, üç-itelemlik bir skaladır ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye cevaplarını değerlendirmek amacıyla klinisyen tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur:

* CGI-SI: Toplam yedi puanlık bir skaladır ve psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeği dolduran klinisyenin o bozukluk ile ilişkili kendi toplam klinik deneyimleri dikkate alınarak, ölçeğin doldurulduğu sıradaki ruhsal açıdan rahatsızlığın şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırında, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır şiddette hasta

*CGI-GI: Toplam yedi puanlık bir skaladır ve psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, ölçeği dolduran klinisyenin yargısına göre, toplam iyileşmenin tamamen ilaca bağlı olup olmadığı göz önünde bulundurularak, projeye girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Çok fazla iyileşti, 2=Oldukça iyileşti, 3=Minimal iyileşme, 4=Değişiklik yok, 5=Minimal kötüleşme, 6=Oldukça kötüleşti, 7=Çok fazla kötüleşti.

*CGI-Efficacy Index: Toplam 4 puan üzerinden değerlendirilen bu skala bu çalışmada kullanılmamıştır.

CGI, değerlendiricilerin değerlendirilen bozuklukla ilişkili farklı tecrübe birikimleri arasındaki fark nedeniyle subjektif veriler veren bir skaladır.

Çalışma Akış Çizelgesi (Ek 21)

Denekler, 03.02.2005 -13.02.2007 tarihleri arasında, çalışma protokolüne uygun olmaları şartıyla, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, DSM-IV-TR ye göre madde (antidepresan ilaç) kullanımına bağlı cinsel işlev bozukluğu ölçütünü karşılayan ve çalışma

protokolü hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onayı alınanlar (Ek 22) arasından seçildi. 1. vizitte deneklere cinsel yan etkilerin tedavisine yönelik sıra ile üçer tercih (spontan remisyonun beklenmesi, mevcut tedavisine mirtazapin eklenmesi ve antidepresan tedavinin reboksetin ile değiştirilmesi (Ek 23) veya spontan remisyonun beklenmesi, mevcut tedavisine mirtazapin eklenmesi ve antidepresan tedavinin tianeptin ile değiştirilmesi (Ek 24)) sunuldu. Çalışma süresince denekler toplam 6 kez değerlendirildi; tarama viziti (0. gün), vizit 1 (7. gün), vizit 2 (22. gün), vizit 3 (37. gün), vizit 4 (52.gün), vizit 5 (67. gün). Spontan remisyonu tercih edenlerde antidepresan tedavi süresi 6 ayı doldurmayanlara 6. ayda ek vizit yapıldı.

- Çalışmada, spontan remisyonun beklenmesi tercihinin seçen deneklerin kullanmakta oldukları SSGİ veya SNGİ grubu antidepresanları aynı dozda devam edilerek takipleri yapıldı.
- Çalışmada, mevcut tedavisine mirtazapin eklenmesi tercih eden deneklerin kullanmakta oldukları SSGİ veya SNGİ grubu antidepresanları aynı dozda devam edilerek tedavilerine 1. vizitte mirtazapin 15 mg/gün eklendi. Tolere edebilenlere 2. vizitte mirtazapin 30 mg/gün e çıkılarak takipleri yapıldı.
- Çalışmada, antidepresan tedavinin tianeptin ile değiştirilmesini tercih eden deneklerin kullanmakta oldukları SSGİ veya SNGİ grubu antidepresanları kesilerek 1. vizitte tianeptin 37,5 mg/gün başlanarak takipleri yapıldı.
- Çalışmada, antidepresan tedavinin reboksetin ile değiştirilmesini tercih eden deneklerin kullanmakta oldukları SSGİ veya SNGİ grubu antidepresanları kesilerek 1. vizite reboksetin 4 mg/gün başlandı. 2. vizitte reboksetin 8 mg/gün e çıkılarak takipleri yapıldı.

Çalışma boyunca hastalara, tarama vizitinde ve 4. vizitte tam kan sayımı, geniş rutin, tiroid fonksiyonları, seks hormonları ve prolaktin düzeyleri istendi. Tarama vizitinde ve vizit1, 2, 3, 4 ve 5'te; tansiyon ve kilo ölçümü, HAM-D,

HAM-A, ACYÖ, CGI-SI ve vizit 1, 2, 3, 4 ve 5'te CGI-GI ve yan etki skalası uygulandı.

Çalışma akış şeması ve çalışma boyunca çalışma ilacı ile birlikte kullanımına izin verilen (Ek 25) ve verilmeyen ilaçlar listesi ektedir (Ek 26).

İstatistik Analiz

Veri analizi SPSS 10,0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS), kategorik değişkenler ise sıklık (n,%) olarak belirtildi.

Çoklu ölçümlerin değişimleri Friedman testi ile değerlendirildikten sonra, anlamlı değişime sahip bağımlı parametreler Wilcoxon testi ile bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması ise Mann-Whitney-U testi ile yapıldı.

Oranların karşılaştırılmasında Fisher kesin testi kullanıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

03.02.2005 -13.02.2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve major depresif bozukluk tanısı alarak SSGİ veya SNGİ grubu antidepresan başlanan, bu ilaçlara bağlı cinsel yan etki gelişen, çalışma ölçütlerini karşılayan 22 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Sosyodemografik özellikler

	n	%
CİNSİYET		
Erkek	8	36,0
Kadın	14	63,6
Toplam	22	100,0
YAŞ		
18–30	0	0,0
31–40	13	59,1
41–50	9	40,9
EĞİTİM		
İlkokul	4	18,2
Ortaokul	3	13,6
Lise	7	31,8
Yüksekokul	8	36,4
MESLEK		
Emekli	1	4,5
Çiftçi	1	4,5
Memur	13	59,1
Ev hanımı	5	22,7
Serbest meslek (Esnaf)	2	9,1
MEDENİ DURUM		
Evli	22	100,0
Bekâr	0	0,0
Dul	0	0,0

Çalışmaya alınan hastaların major depresif bozukluğun tedavisi amacıyla kullanmakta oldukları ve cinsel yan etkilere neden olan antidepresan ilaçları Tablo 2’de, major depresif bozukluk ve cinsel işlevlerle ilgili özellikleri, HAM-D, HAM-D14, HAM-A toplam, HAM-A somatik, HAM-A psişik ve toplam ACYÖ başlangıç puanları Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Çalışma öncesi kullanılan antidepresanlar

Antidepresanlar	n	%
Paroksetin	6	27,3
Essitalopram	3	13,6
Sertralin	4	18,2
Venlafaksin	8	36,4
Fluoksetin	1	4,5

Tablo 3. Major depresif bozukluk ve cinsel işlevlerle ilgili özellikler

Şu anki depresif epizodun süresi (hf)	23,36 ±14,32 (9-56)
Önceki depresif epizod sayısı	0,63 ±0,72 (0,0-2,0)
Cinsel yan etki süresi (gün)	58,18 ±22,44 (15-115)
Cinsel yan etkinin antidepresan sonrası başlama süresi	14,68 ±5,54 (7-30)
HAM-D toplam puanı	6,13 ±2,49 (1-10)
HAM-D 14. item puanı	1,86 ±0,35 (1-2)
HAM-A toplam puanı	9,81 ±3,24 (5-15)
HAM-A somatik puanı	6,72 ±2,71 (3-11)
HAM-A psikik puanı	3,09 ±1,90 (0-7)
Toplam ACYÖ puanı	20,50 ±2,54 (18-27)

Çalışmaya alınan hastaların 11 (%50)'inin ilk depresif epizodları olduğu, 18 (%81,8)'inin ise depresif epizodları öncesi başlatıcı stresör etmenlerin bulunduğu saptandı. Hastalardan 4 (%18,2)'ünün sosyal içicilik düzeyinde alkol kullandığı, 12 (%54,5) hastanın ise sigara kullandığı belirlendi. Çalışmaya alınan 10 (%45,5) hastanın yaşamlarının bir döneminde herhangi bir cinsel sorun (son depresif epizod öncesine kadar devam etmeyen) yaşadığı saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara cinsel yan etkilerin tedavisine yönelik üç tercih (spontan remisyonun beklenmesi, mevcut tedavisine mirtazapin eklenmesi ve antidepresan tedavinin değiştirilmesi) sunuldu. Hastaların 8 (%36,4)'i spontan remisyonun beklenmesini tercih ederek kullanmakta olduğu antidepresanla tedavisine devam ederken, 3 (%13,6)'ü mirtazapin eklenmesini, 11 (%50)'i ise kullanmakta oldukları antidepresanın cinsel yan etkisi daha az olan bir antidepresanla değiştirilmesini istedi. Hastaların tercihleri Tablo 4'de belirtilmiştir. Çalışmaya alınan 22 hastadan 2'si ilaç yan etkileri, 4'ü kontrollerine devam etmemeleri nedeniyle çalışmayı tamamlayamadı.

Tablo 4. Hastaların tedavi tercihleri

	n	%
Spontan remisyonun beklenmesi	8	36,4
Mirtazapin ekleme	3	13,6
Reboksetin ile değiştirme	6	27,3
Stablon ile değiştirme	5	22,7
Toplam	22	100,0

Hastalar tedavi tercihleri açısından mevcut tedavilerine müdahale edilmesini istemeyen (spontan remisyonun beklenmesi) grup ve tedaviye müdahale edilmesini isteyen (mirtazapin ekleme ve ilaç değişimi) grup olarak değerlendirildiğinde; 14 (%63,6)' ü müdahale edilmesini isterken, 8 (%36,4)'i müdahale edilmesini istememiştir. Her iki grubun major depresif bozukluk ve cinsel işlevlerle ilgili özellikleri, başlangıç HAM-D, HAM-D14, HAM-A toplam, HAM-A somatik, HAM-A psikişik ve toplam ACYÖ puanları Tablo 5'da karşılaştırılmışlardır. HAM-A toplam puanında anlamlılığa yakın, HAM-A psikişik puanında anlamlı derecede farklılık saptanmakla birlikte diğer parametrelerde farklılık saptanmamıştır.

Tablo 5. Grupların birbirleriyle karşılaştırılması, ölçeklerin ortalama puanları

	Müdahale edilmeyen grup (n=8)	Müdahale edilen grup (n=14)	p
Şu anki depresif epizodun süresi (hf)	21,62 ±7,81 (12-34)	24,35 ±17,18 (9-56)	AD
Önceki depresif epizod sayısı	0,75 ±0,88 (0-2)	0,57 ±0,64 (0-2)	AD
Cinsel yan etki süresi (gün)	60,62 ±28,08 (25-115)	56,78 ±19,57 (15-90)	AD
Cinsel yan etkinin antidepresan sonrası başlama süresi	13,75 ±4,39 (7-20)	15,21 ±6,19 (8-30)	AD
HAM-D toplam puanı	7,37 ±1,76 (5-10)	5,42 ±2,62 (1-10)	AD
HAM-D 14. item puanı	1,87 ±0,35 (1-2)	1,85 ±0,36 (1-2)	AD
HAM-A toplam puanı	11,50 ±2,50 (6-14)	8,85 ±3,30 (5-15)	0,05
HAM-A somatik puanı	7,25 ±2,81 (3-11)	6,42 ±2,70 (3-10)	AD
HAM-A psişik puanı	4,25±1,90 (1-7)	2,42 ±1,60 (0-6)	p<0,05
Toplam ACYÖ puanı	20,87±2,23 (19-25)	20,28 ±2,75 (18-27)	AD

AD:Anlamlı değil

Müdahale edilmesini isteyen ve istemeyen grup arasında cinsiyet, depresif epizodu başlatan stresör etmen varlığı, ilk depresif epizod olup olmadığı, alkol kullanım öyküsü, sigara kullanımı, daha öncesinde cinsel sorunun var olması açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Grupların kendi içlerinde değerlendirilmesi

Her iki grup kendi içerisinde HAM-D, HAM-D14, HAM-A toplam, HAM-A somatik, HAM-A psişik, CGI-SI, CGI-GI ve toplam ACYÖ puanları açısından değerlendirildi. Tablo 6'da gruplar içinde ölçeklerde ziyaret 1'e göre diğer ziyaretlerde meydana gelen değişiklikler gösterilmektedir. Müdahale edilmesini istemeyen grupta (I. Grup) ziyaret 2, 3, 4 ve 5'te ziyaret 1'e göre HAM-D, HAM-D14, HAM-A toplam puanı, HAM-A somatik puanı, CGI-SI, CGI-GI ve ACYÖ puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu grupta ziyaret 4'te HAM-A psişik puanında ziyaret 1'e oranla anlamlı azalma saptanmıştır.

Tablo 6. Grupların kendi içerisinde değerlendirilmesi, ölçüklerin ortalama puanları

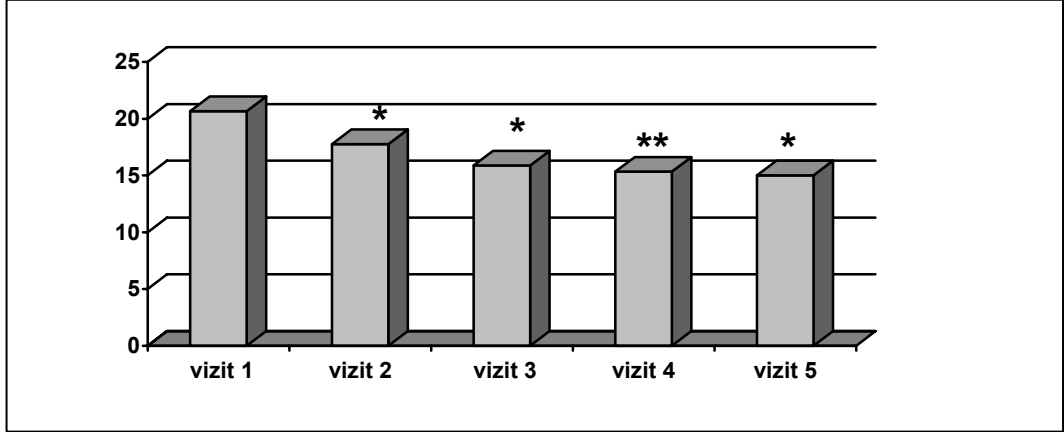
	Ölçekler	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5	Vizit 6
I. GRUP	HAM-D	8,00 ±1,82 (5-10)	6,14 ±3,43 (2-12)	6,14 ±2,91 (3-12)	6,00 ±3,69 (0-12)	6,00 ±3,10 (1-9)	5,40 ±2,96 (1-9)
	HAM-D 14	1,85 ±0,37 (1-2)	1,42 ±0,53 (1-2)	1,28 ±0,48 (1-2)	1,28 ±0,75 (0-2)	1,28 ±0,75 (0-2)	1,00 ±1,00 (0-2)
	HAM-A total	11,28±4,38 (6-19)	12,14±5,69 (6-20)	9,14 ±4,94 (4-19)	8,42 ±4,89 (5-19)	9,00 ±2,82 (4-13)	8,60 ±3,20 (4-12)
	HAM-A somatik	7,57 ±3,04 (3-13)	6,28 ±3,03 (3-11)	6,00 ±3,41 (3-13)	6,42 ±3,86 (3-14)	6,42 ±2,43 (3-10)	5,20 ±2,58 (2-9)
	HAM-A psikişik	3,71 ±1,79 (1-6)	4,00 ±2,58 (2-9)	3,14 ±2,19 (1-6)	2,00 ±1,73 (0-5) *	2,57 ±1,90 (0-5)	3,40 ±1,14 (2-5)
	CGI-SI	4,57 ±0,78 (4-6)	3,85 ±0,37 (3-4)	3,14 ±1,34 (1-5)	3,28 ±1,49 (1-5)	3,28 ±1,60 (1-6)	2,60 ±1,67 (1-5)
	CGI-GI	4,00 ±0,57 (3-5)	3,57 ±0,78 (2-4)	3,14 ±1,21 (2-5)	3,42 ±1,27 (2-5)	3,14 ±1,21 (2-5)	2,60 ±1,67 (1-5)
	Arizona	20,71±2,13 (18-24)	18,42±1,90 (16-21)	16,57±4,42 (11-23)	17,28±5,18 (11-24)	16,85±4,77 (11-25)	14,40±6,54 (7-23)
	II. GRUP	HAM-D	5,44 ±2,50 (3-10)	8,33 ±6,00 (2-23)	6,11±4,98 (2-18)	6,11 ±4,16 (2-15)	5,00 ±3,74 (0-12)
HAM-D 14		1,88 ±0,33 (1-2)	1,44 ±0,52 (1-2)	1,00 ±0,70 (0-2)	0,88 ±0,60 (0-2)	1,22 ±1,20 (0-4)	a
HAM-A total		8,55 ±3,32 (5-15)	10,55±5,19 (4-22)	10,11±5,75 (5-24)	9,00 ±5,12 (3-18)	8,33 ±5,85 (1-18)	a
HAM-A somatik		6,33 ±2,23 (3-9)	7,11 ±3,68 (3-16)	7,11 ±3,68 (3-16)	5,88 ±3,88 (1-11)	5,55 ±4,92 (0-14)	a
HAM-A psikişik		2,22 ±1,71 (0-6)	3,44 ±1,87 (1-6)	3,00 ±2,39 (0-8)	3,11 ±1,76 (1-7)	2,77 ±1,85 (1-6)	a
CGI-SI		4,11 ±0,92 (3-6)	3,33 ±1,32 (2-5)	2,77 ±1,30 (1-5)	2,66 ±1,22 (1-4)	2,33 ±1,50 (1-5)	a
CGI-GI		4,11 ±0,60 (3-5)	3,33 ±1,22 (2-5)	2,77 ±1,30 (1-5)	2,66 ±1,32 (1-5)	2,44 ±1,33 (1-4)	a
Arizona		20,66±2,44 (18-25)	17,77±4,11 (13-24)	15,88±4,19 (10-22)	15,33±3,87 (9-19)	15,00±4,18 (10-23)	a

I.GRUP=Müdahale edilmesini istemeyen grup, II.GRUP= Müdahale edilmesini isteyen grup

a;müdahale edilmesini isteyen grup vizit 6'da değerlendirilmedi *p<0,05

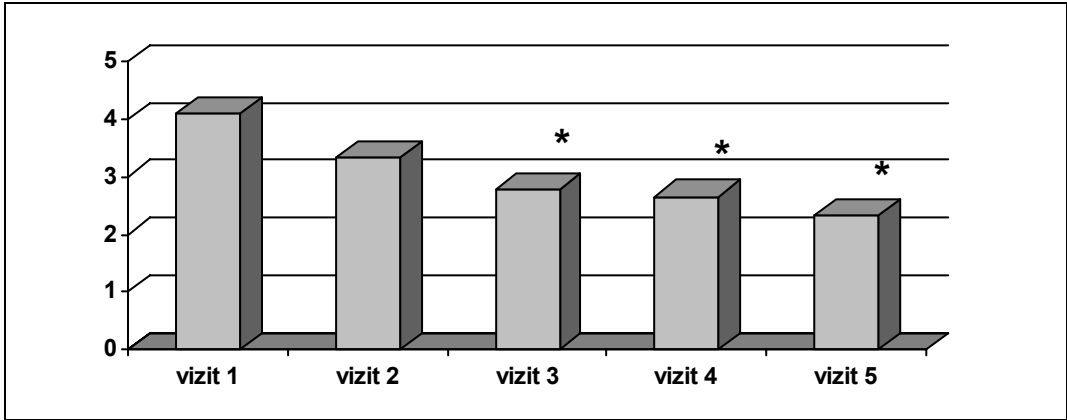
Müdahale edilmesini isteyen grupta (II. grup) vizit 1'e göre vizit 2, 3, 4 ve 5'te HAM-D, HAM-D14, HAM-A toplam puanı, HAM-A somatik, HAM-A psikişik puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu grupta CGI-SI puanında vizit 1'e göre vizit 3, 4 ve 5'te, CGI-GI puanında vizit 2'ye göre vizit 4' ve 5'te, toplam ACYÖ puanlarında vizit 1'e göre vizit 2, 3, 4 ve 5'te anlamlı azalma saptanmıştır. Şekil 1, şekil 2 ve şekil 3'te CGI-SI, CGI-GI ve toplam ACYÖ puanlarının kendi içerisinde sergiledikleri seyir gösterilmiştir.

Şekil 1. Müdahale edilen grubun vizitlere göre ACYÖ puanları



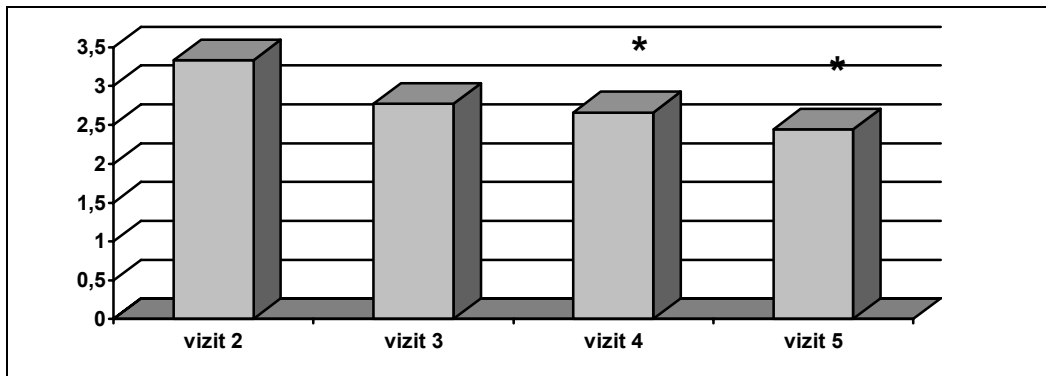
*p<0,05 **p<0,001

Şekil 2. Müdahale edilen grubun CGI-SI değerlerinin vizitlere göre ortalaması



*p<0,05

Şekil 3. Müdahale edilen grubun CGI-GI değerlerinin vizitlere göre ortalaması



*p<0,05

Grupların birbirleriyle karşılaştırılması

İki grup birbirleriyle HAM-D, HAM-D14, HAM-A toplam, HAM-A somatik, HAM-A psişik, CGI-SI, CGI-GI ve toplam ACYÖ puanları açısından karşılaştırıldı. Her iki grup arasında ziyaret 1, 2, 3, 4 ve 5'te HAM-D, HAM-D14, HAM-A toplam puanı, HAM-A somatik, HAM-A psişik, CGI-SI, CGI-GI ve toplam ACYÖ puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ziyetlerde elde edilen ölçek puanlarının gruplar arasında karşılaştırması tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grupların birbirleriyle karşılaştırılması, ölçeklerin ortalama puanları

	Grup	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5	Vizit 6
HAM-D	I	8,00 ±1,82 (5-10)	6,14 ±3,43 (2-12)	6,14 ±2,91 (3-12)	6,00 ±3,69 (0-12)	6,00 ±3,10 (1-9)	5,40 ±2,96 (1-9)
	II	5,44 ±2,50 (3-10)	8,33 ±6,00 (2-23)	6,11 ±4,98 (2-18)	6,11 ±4,16 (2-15)	5,00 ±3,74 (0-12)	a
HAM-D 14	I	1,85 ±0,37 (1-2)	1,42 ±0,53 (1-2)	6,14 ±2,91 (3-12)	1,28 ±0,75 (0-2)	1,28 ±0,75 (0-2)	1,00 ±1,00 (0-2)
	II	1,88 ±0,33 (1-2)	1,44 ±0,52 (1-2)	1,00 ±0,70 (0-2)	0,88 ±0,60 (0-2)	1,00 ±0,70 (0-2)	a
HAM-A total	I	11,28±4,38 (6-19)	12,14±5,69 (6-20)	6,14 ±2,91 (3-12)	8,42 ±4,89 (5-19)	9,00 ±2,82 (4-13)	8,60 ±3,20 (4-12)
	II	8,55 ±3,32 (5-15)	10,55±5,19 (4-22)	10,11±5,75 (5-24)	9,00 ±5,12 (3-18)	8,33 ±5,85 (1-18)	a
HAM-A somatik	I	7,57 ±3,04 (3-13)	6,28 ±3,03 (3-11)	6,00 ±3,41 (3-13)	6,42 ±3,86 (3-14)	6,42 ±2,43 (3-10)	5,20 ±2,58 (2-9)
	II	6,33 ±2,23 (3-9)	7,11 ±3,68 (3-16)	7,11 ±3,68 (3-16)	5,88 ±3,88 (1-11)	5,55 ±4,92 (0-14)	a
HAM-A psişik	I	3,71 ±1,79 (1-6)	4,00 ±2,58 (2-9)	3,14 ±2,19 (1-6)	2,00 ±1,73 (0-5)	2,57 ±1,90 (0-5)	3,40 ±1,14 (2-5)
	II	2,22 ±1,71 (0-6)	3,44 ±1,87 (1-6)	3,00 ±2,39 (0-8)	3,11 ±1,76 (1-7)	2,77 ±1,85 (1-6)	a
CGI-SI	I	4,57 ±0,78 (4-6)	3,85 ±0,37 (3-4)	3,14 ±1,34 (1-5)	3,28 ±1,49 (1-5)	3,28 ±1,60 (1-6)	2,60 ±1,67 (1-5)
	II	4,11 ±0,92 (3-6)	3,33 ±1,32 (2-5)	2,77 ±1,30 (1-5)	2,66 ±1,22 (1-4)	2,33 ±1,50 (1-5)	a
CGI-GI	I	4,00 ±0,57 (3-5)	3,57 ±0,78 (2-4)	3,14 ±1,21 (2-5)	3,42 ±1,27 (2-5)	3,14 ±1,21 (2-5)	2,60 ±1,67 (1-5)
	II	4,11 ±0,60 (3-5)	3,33 ±1,22 (2-5)	2,77 ±1,30 (1-5)	2,66 ±1,32 (1-5)	2,44 ±1,33 (1-4)	a
Toplam ACYÖ	I	20,71±2,13 (18-24)	18,42±1,90 (16-21)	16,57±4,42 (11-23)	17,28±5,18 (11-24)	16,85±4,77 (11-25)	14,40±6,54 (7-23)
	II	20,66±2,44 (18-25)	17,77±4,11 (13-24)	15,88±4,19 (10-22)	15,33±3,87 (9-19)	15,00±4,18 (10-23)	a

a;müdahale edilmesini isteyen grup ziyaret 6'da değerlendirilmedi

CİNSEL YAN ETKİLERİN TEDAVİSİ İÇİN YAPILAN TERCİHLERİN SONUÇLARI

Spontan Remisyonun Beklenmesi

Çalışmaya alınan 22 hastadan 8 (%36,4)'i spontan remisyonun beklenmesini tercih ederek kullanmakta oldukları antidepresan ilaç ile tedavilerine devam etmek istemişlerdir (maksimum tolerans bekleme süresi 6 ay). Bu hastalardan 1'i kontrollerine gelmeyerek çalışma dışı kalmış, 7'si çalışmayı tamamlamıştır. Tablo 8'de spontan remisyonun beklenmesini tercih ederek çalışmayı tamamlayan hastaların ilk ve son vizitlerdeki toplam ACYÖ puanları ve son vizitteki CGI-GI puanları belirtilmiştir.

Tablo 8. Spontan remisyonu bekleyenlerin toplam ACYÖ puanları ve CGI-GI puanları

Hastalar	Toplam ACYÖ puanları		CGI-GI puanları
	1. vizit	Son vizit	Son vizit
I	21	7	1
II	24	9	1
III	18	13	2
IV	20	18	3
V	19	15	2
VI	20	25	5
VII	23	23	4

Çalışma sonucunda I ve II nolu hastaların toplam ACYÖ puanlarında belirgin azalma saptanmış olup (Tablo 8) bu hastalar cinsel yan etkilerinin düzelmesi nedeniyle kullandıkları antidepresanlara devam etmeyi istemişlerdir. 3 hastanın (Tablo 8: III, IV ve V nolu hastalar) toplam ACYÖ puanlarında kısmi azalma saptanmış, 2 hastanın (Tablo 8: VI ve VII nolu hastalar) toplam ACYÖ puanlarında ise azalma saptanmamıştır. Bu 5 hasta (III-VII nolu hastalar) cinsel yan etkilerden memnun olmayıp hekiminden başka müdahaleler istemişlerdir.

Kullanılan Antidepresan Tedaviye Mirtazapin Eklenmesi

Çalışmaya alınan 22 hastadan 3 (%13,6)'ü kullanmakta oldukları antidepresan ilaca mirtazapin eklenmesini tercih etmişlerdir. Hastalardan 1'i yan etki (aşırı sedasyon) nedeniyle mirtazapini tolere edemeyerek çalışma

dışı kalmış olup diğer 2 hasta çalışmayı tamamlamışlardır. Tablo 9'da kullanmakta oldukları antidepresan ilaca mirtazapin eklenmesini tercih ederek çalışmayı tamamlayan hastaların ilk ve son vizitlerdeki toplam ACYÖ puanları ve son vizitteki CGI-GI puanları belirtilmiştir.

Tablo 9. Mirtazapin eklenen hastaların toplam ACYÖ puanları ve CGI-GI puanları

Hastalar	Toplam ACYÖ puanları		CGI-GI puanları
	1. vizit	Son vizit	Son vizit
I	18	18	4
II	21	17	3

Çalışma sonucunda I nolu hastanın toplam ACYÖ puanında kısmi azalma saptanmış, II nolu hastanın toplam ACYÖ puanında ise azalma saptanmamıştır (Tablo 9). Her iki hasta da cinsel yan etkilerden memnun olmayıp hekiminden başka müdahaleler istemişlerdir.

Kullanılan Antidepresan Tedavinin Değiştirilmesi

Çalışmaya alınan 22 hastadan 11 (%50)'i antidepresan tedavisinin cinsel yan etkisi daha az olan bir antidepresan ilaçla değiştirilmesini tercih etmişlerdir. Bu hastaların kullanmakta oldukları antidepresan ilaçları, rasgele seçimle reboksetin (6 hasta) veya tianeptin (5 hasta) ile değiştirilmiştir. Antidepresan tedavisi reboksetin ile değiştirilen 6 hastadan 2'si kontrollerine gelmemeleri, 1'i yan etki (idrar retansiyonu) nedeniyle reboksetini tolere edemeyerek çalışma dışı kalmış olup, 3 hasta çalışmayı tamamlamışlardır. Antidepresan tedavisi tianeptin ile değiştirilen 5 hastanın 1'i kontrollerine gelmemesi nedeniyle çalışma dışı kalmış olup, 4 hasta çalışmayı tamamlamışlardır. Tablo 10'da antidepresan tedavisi reboksetin ile değiştirilen, Tablo 11'de antidepresan tedavisi tianeptin ile değiştirilen, çalışmayı tamamlayan hastaların ilk ve son vizitlerdeki toplam ACYÖ puanları ve son vizitteki CGI-GI puanları belirtilmiştir.

Tablo 10. Reboksetine geçilen hastaların toplam ACYÖ puanları ve CGI-GI puanları

Hastalar	Toplam ACYÖ puanları		CGI-GI puanları
	1. vizit	Son vizit	Son vizit
I	25	15	2
II	24	10	1
III	21	17	4

Çalışma sonucunda antidepresan tedavisi reboksetin ile değiştirilen 2 hastanın (Tablo 10: I ve II nolu hastalar) toplam ACYÖ puanlarında belirgin azalma, 1 hastanın toplam ACYÖ puanında ise kısmi azalma saptanmıştır. Toplam ACYÖ puanlarında belirgin azalma olan 2 hasta cinsel yan etkilerin düzelmesi nedeniyle reboksetin ile tedaviye devam etmeyi istemişlerdir. Toplam ACYÖ puanında kısmi azalma olan 1 hastada reboksetine bağlı erektil disfonksiyon ve miksiyon ile defekasyon esnasında spontan ejakülasyon gelişmiştir. Bu hasta cinsel yan etkilerden memnun olmayıp hekiminden başka müdahaleler istemiştir.

Tablo 11. Tianeptine geçilen hastaların toplam ACYÖ puanları ve CGI-GI puanları

Hastalar	Toplam ACYÖ puanları		CGI-GI puanları
	1. vizit	Son vizit	Son vizit
I	20	11	1
II	18	12	2
III	19	12	1
IV	20	23	5

Çalışma sonucunda antidepresan tedavisi tianeptin ile değiştirilen 3 hastanın (Tablo 11: I,II, III nolu hastalar) toplam ACYÖ puanlarında belirgin azalma saptanmış, 1 hastanın toplam ACYÖ puanında ise azalma saptanmamıştır. Toplam ACYÖ puanlarında belirgin azalma olan 3 hasta cinsel yan etkilerin düzelmesi nedeniyle tianeptin ile tedaviye devam etmeyi istemişlerdir. Toplam ACYÖ puanında azalma olmayan bir hastada ise cinsel yan etkilerden memnun olmayıp hekiminden başka müdahaleler istemiştir.

TARTIŞMA

Tatmin edici cinsel deneyimler çoğu insan için sağlıklı ve keyifli bir yaşamın gerekli parçasıdır. Cinsel normların daha fazla farkında olan ve cinsel konuları daha fazla tartışmaya istekli bir toplum sağlık alanında cinselliğin daha fazla tartışılmasına da izin verir. Cinsel sorunlar önemli emosyonel stres, özgüvende azalma ve ilişkide çatışma yaşanmasına yol açabilir.

Antidepresanların cinsel fonksiyon üzerindeki etkileri çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalar depresyon ve cinsel fonksiyon ile ilgili dört yaygın miti çürütmüştür. İlk mit, depresyon hastalarının seksüel önemsemedikleridir. İkincisi, cinsel yan etkisini görseler de hastalar depresyonları düzelene dek ilaçlarını kullanmaya devam edecektir. Üçüncüsü, araştırmacılar ve klinisyenlerin, hastaların kendiliğinden cinsel yan etkiyi bildirecekleri ve kendilerine direk olarak bu konuda soru sorulmasını istemeyecekleri şeklindeki inançlarıdır. Ve sonuncusu, tüm antidepresanların aşağı yukarı aynı düzeyde cinsel yan etkiye neden olduğu inancıdır. Bu mitlerin her biri antidepresana bağlı cinsel disfonksiyonun yetersiz düzeyde tanınması, değerlendirilmesi ve tedavi edilmesine katkıda bulunmuştur (41).

Bu bilgiler ışığında, antidepresan tedavi ile remisyona ulaşmış hastalarda, kullanılan tedaviye bağlı gelişen cinsel yan etkilerin tedavisi edilmesinin önemli olduğunu söyleyebiliriz. Yan etkilerle başa çıkmada çeşitli alternatifler vardır. Mevcut tedaviye devam edilmesi ve spontan remisyonun beklenmesi bir seçenek iken, tedaviye müdahale etmek (ilaç değişimi, ilaç eklenmesi vb.) diğer seçeneklerdir.

Çalışmamıza katılan hastaların tedavi tercihleri açısından mevcut tedavilerine müdahale edilmesini istemeyen (spontan remisyonun beklenmesi) grup ve tedaviye müdahale edilmesini isteyen (mirtazapin ekleme ve ilaç değişimi) grup olarak değerlendirildiğinde; 14 (%63,6)'ü müdahale edilmesini isterken, 8 (%36,4)'i müdahale edilmesini istememiştir. Uluocak ve arkadaşlarının (55) erkeklerde antidepresan ilaç kullanımının orgazm ve ejakülasyona olan etkileri araştırdıkları bir çalışmada SSGİ kullanımı sonrası cinsel işlev

bozukluğu gelişen hastaların %26,3 'ü cinsel işlev bozukluğu nedeniyle tedavi isteğinde bulunmuştur. Montejo ve arkadaşlarının (19) yaptıkları bir çalışmada ise hastaların %38,3'ü antidepressana bağlı cinsel disfonksiyonları tolere etmezken, %34,5'i bir miktar sıkıntı duydukları halde tolere edebildiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, cinsel yan etkiyi tolere edemeyen ve müdahale isteyenlerin oranı yukarıdaki çalışmalarda bildirilen oranlardan yüksektir. Uluocak ve arkadaşlarının (55) çalışmasında sadece erkeklerin alınmış olması ve sadece ejakülasyon ve orgazm ile ilişkili yan etkilerin araştırılmış olması oranların daha düşük olmasının nedeni olabilir. Montejo ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastalara yan etki toleransı sorulmuş, bizim çalışmamızda olduğu gibi detaylı tedavi seçenekleri sunulmamıştır. Her iki çalışmada da cinsel yan etkiye yapılacak müdahale türü bizim çalışmamızın aksine, hekimin kararı ile belirlenmiştir. Dolayısıyla bu çalışmalarda yan etkiye tolerans gelişmesini bekleyen grubun oranının yüksek oluşu, diğer tedavi alternatiflerinin risk ve yararlarının sistematik biçimde anlatılmamasından kaynaklanmış olabilir.

Müdahale seçen ve seçmeyen hastaların hangi özelliklerinin bu seçimlerin etkili olduğu daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda, müdahale isteyen ve istemeyen grup arasında başlangıç depresyon şiddeti, önceki depresif epizod sayısı, son depresif epizodun süresi, cinsel yan etki süresi açısından fark bulunamamıştır. Bu durum, yukarıda sayılan parametrelerin seçim üzerine etkisinin olmadığı biçiminde yorumlanabilir. İki grup arasındaki tek anlamlı fark psişik anksiyete şiddetinin müdahale istemeyen grupta anlamlı biçimde yüksek oluşudur. Bu fark, psişik anksiyetesi yüksek bireylerin, yüksek kaygı dereceleri nedeniyle süregiden tedavilerinde değişiklik istemedikleri biçiminde yorumlanabilir.

Çalışmamızda hastaların çoğunluğunun cinsel yan etkiler nedeniyle müdahale istemesinin bu konuya hassasiyet gösterdikleri düşündürmektedir. Spontan remisyonun tercih nedenleri; ek psikotrop ilaç kullanmak istememe, ilaç değişimi ile depresyonun nüks etme riski ve yeni verilen ilaçların yan etkilerinden kaygı duyma ile ilişkili olabilir. Nitekim çalışmamızda spontan

remisyon gelişmeyen hastalar ve diğer müdahaleler ile cinsel disfonksiyonları düzelmeyen hastaların tümünün hekiminden yeni müdahaleler istemeleri dikkat çekicidir. Bu bulgu, aslında hastaların cinsel yan etkilerin tedavisi için yollar bulunduğunu bilmesinin spontan remisyon bekleme oranlarının düşürdüğünü gösteriyor olabilir. İlk seçenek olarak spontan remisyon bekleyenlerin de bu seçenek başarılı olmayınca diğer seçenekleri kullanma isteğini belirtmeleri bu yorumumuzu destekleyen bir durumdur. Literatürde antidepresan ilaçlara bağlı cinsel yan etkilerin tedavisinde hasta tercihleri ile ve tercihlerin sonuçları ile ilgili bir herhangi çalışma bulunamamıştır. Ancak çalışmamızın bu eksikliği tümüyle doldurduğu da söylenemez. Çalışmamızda önerilen alternatiflerin dışında, bu alanda endikasyonu olmayan başka seçenekler de bulunduğu akılda tutulmalıdır.

Yapılan iki çalışmada SSGİ'lere bağlı cinsel yan etkilerin tedavisi ile ilgili hekimlerin tercihleri belirlenmiştir. Perlis ve arkadaşlarının (135) 16 psikiyatristin SSGİ'ne bağlı cinsel disfonksiyona yaklaşımlarının incelendiği çalışmalarında katılımcılara 26 müdahale seçeneği olan bir program sunulmuş. En sık seçilen müdahaleler doz azaltma, SSGİ olmayan bir antidepresana geçme ve bupropion, sildenafil veya yohimbin ile tedaviyi güçlendirme olmuş. Katılımcılar eskiden yohimbin eklemeyi sıkça yaparken artık anksiyojenik etkisi ve diğer tedavilerin ulaşılabilirliği sebebiyle artık daha az tercih ettiklerini belirtmişler. Psikostimülan bir ilaç ekleme az seçilmekle birlikte bu yolu seçenlerin bu yöntemi sıklıkla kullandığı saptanmış. Azalmış cinsel istek ile karşılaşıldığında en sık seçilen yöntem SSGİ olmayan bir antidepresana geçmek olup, bupropion, sildenafil, metilfenidat, ropinirol, pramipeksol ve yohimbin de etkin olduğu düşünülen güçlendirme seçenekleri olmuş. Erektile disfonksiyon veya anorgazmi durumlarında SSGİ olmayan bir antidepresana geçme ile tedaviye sildenafil ekleme en sık seçilen müdahale olmuş. Bupropion, metilfenidat, ropinirol veya pramipeksol kullanımı da katılımcılar tarafından etkin seçenekler olarak değerlendirilmiş. Dording ve arkadaşlarının (136) 439 klinisyene uyguladıkları ve SSGİ kullanımında yan etkiyle karşılaşıldığında nasıl bir yol izlendiğini araştırdıkları anket çalışmasında, araştırmaya katılan psikiyatristlerin uygulamalarında SSGİ'ne

bağlı cinsel disfonksiyon ile karşılaştıklarında tedaviyi değiştirmeden yan etkiye yönelik ilaç eklemenin daha çok tercih edildiği saptanmıştır. SSGİ'ne bağlı cinsel disfonksiyon ile karşılaşan klinisyenlerin %43'ü tedaviye bupropion eklemeyi, %36'sı başka ajana geçmeyi, %7'si ilaç tatili uygulamayı, %5'i sildenafil eklemeyi, %4'ü ise siproheptadin eklemeyi tercih etmiştir (7).

Cinsel yan etkiler tedavi edilirken kullanılan stratejilerin bazıları, bu yan etkileri tedavi etme pahasına depresyonun depreşme riskini artırmaktadır. Dolayısıyla müdahale isteyen grubun depresif durumunun yakın izlenmesi önemlidir. Çalışmamızda bu grubun çalışma boyunca ölçülen HAM-D ve HAM-A puanlarının başlangıç vizitine göre değişiklik göstermemiş oluşu, çalışma boyunca remisyonun sürdüğünü gösterir, dolayısıyla yapılan müdahalenin korkulan riski taşımadığı yorumu yapılabilir. Müdahale istemeyen grupta da çalışma boyunca ölçülen depresyon şiddetinde bir değişiklik görülmemiş, yani bu grup da beklendiği gibi depresyon remisyonunu korumuştur. Müdahale istemeyen gruptaki tek anlamlı fark 4. vizite HAM-A ölçeği psişik anksiyete alt ölçek puanındaki anlamlı düşüştür. Ancak sonraki ölçümlerde bu anlamlılık kaybolmuştur. Bu nedenle bulgu anlamlı değildir ve araştırıcı hatası ya da şansa bağlı sonuç olarak değerlendirilebilir.

Müdahale edilen grupta, cinsel yan etki şiddetini ölçen toplam ACYÖ ve cinsel yan etki şiddeti ve yan etkinin iyileşme düzeyini hastaların subjektif yorumu ile ölçen CGI-SI ve CGI-GI ölçeklerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır. Toplam ACYÖ puanları ikinci ölçümden itibaren anlamlı düşüş göstermiş ve bu anlamlılık çalışma sonuna dek korunmuştur. Subjektif cinsel yan etki şiddeti ölçeği olan CGI-SI ölçek puanları 3. ölçümde, subjektif iyileşme ölçen CGI-GI ise 4. ölçümde anlamlı olarak düşmüş ve anlamlılık çalışma sonuna dek korunmuştur. Bu durum, müdahale edilen grupta cinsel yan etkilerin hem objektif hem de subjektif ölçümlerde anlamlı olarak düştüğünü yani bu yan etkilerde iyileşme elde edildiğini göstermektedir. Müdahale edilmeyen grupta ise yukarıda sözü edilen ölçeklerde anlamlı bir

değişim gözlenmemiş yani cinsel yan etkilerde anlamlı iyileşme sağlanmamıştır.

Her bir ölçümde alınan puanlar iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanamamıştır. Yani ölçüm noktalarında iki grup arasında fark olmamasına karşın, ölçümlerin zaman içinde değişimi anlamlı bulunmuştur. Bu veri, kesitsel değerlendirmelerde müdahale isteyen ve istemeyen gruplar arasında cinsel yan etkiler açısından şiddet farkı bulunamazken, müdahale edilen grupta zaman içinde müdahale öncesine göre iyileşme olduğu biçiminde yorumlanabilir.

Çalışmamız sonucunda spontan remisyonun beklenmesini tercih ederek kullanmakta oldukları antidepresan ilaç ile tedavilerine devam eden 7 hastadan 2'sinin ACYÖ ile ölçülen cinsel yan etkilerinde belirgin, 3'ünde ise kısmi iyileşme sağlanmıştır. Prospektif bir çalışmada antidepresana bağlı cinsel belirtilerin spontan remisyonunun seyrek olduğu, 6 aylık izlemde tamamen düzelme oranının %9,7 ve kısmi düzelme oranının buna ek %11,2 olduğudur (19). Açık uçlu naturalistik bir çalışmada SSGİ'ne bağlı orgazm gecikmesi gelişen 26 hastada 6. ayın sonunda %30,8 tam remisyon, %15,4 kısmi iyileşme saptanmıştır (65). Paroksetin ile yapılan bir çalışmada 6. ayın sonunda orgazm gecikmesi ve diğer cinsel yan etkilerin %30 oranında düzeldiği sonucuna varılmıştır (66). Genel olarak spontan remisyon oranları düşük olsa da antidepresan tedavisinden memnun olan ve cinsel yan etkilerden aşırı rahatsızlık duymayan hastalarda 6 ay süre ile spontan remisyonun beklenmesi uygun bir seçenek olarak düşünülebilir.

Çalışmamız sonucunda kullanmakta oldukları antidepresan ilaca mirtazapin eklenmesini tercih eden 2 hastanın 1'inde cinsel yan etkide kısmi azalma saptanmış, diğer hastanın durumunda değişiklik olmamıştır. Mirtazapinin literatürde SSGİ ve TCA'lara oranla daha az cinsel yan etki yaptığına, hatta SSGİ ve TCA'lara sekonder gelişen cinsel işlev bozukluklarının restorasyonunda etkili olduğuna, depresif hastalarda ve özellikle kadınlarda cinsel işlev üzerine olan olumlu etkilerine işaret edilmektedir. Gelenberg ve

arkadaşları (82) yaptıkları bir çalışmada cinsel işlev bozukluğuna neden olan SSGİ'lerini mirtazapinle değiştirmişler ve sonuçta hastaların % 58'inde (erkeklerin % 71,4 ve kadınların % 50'sinde) normal cinsel işlevlere dönüş gözlenirken, % 11'de cinsel işlevlerde belirgin düzelme gözlenmiştir. SSGİ kullanımına bağlı cinsel istek azalması gelişen 4 bayan hastada tedaviye 15mg/gün mirtazapin eklenmesi sonrası cinsel yan etkilerde düzelme bildirilmiştir (83). 5-HT₂ reseptör antagonisti özelliğe sahip olan mirtazapinin cinsel istek üzerine olumsuz etkilerinin olmaması, ratlarda yaptığı bir çalışmada çiftleşme performansını artırırken, ejakülasyon latensini azalttığı saptanması özellikle anksiyetenin, uyku bozukluklarının ve ajitasyonun eşlik ettiği depresyonlarda etkin olduğunu gösterilmesi nedeniyle uygun hastalarda SSGİ'lere bağlı cinsel yan etkilerin tedavisinde ek ilaç olarak veya ilaç değişimi şeklinde tercih edilebilir (79,84).

Çalışmamız sonucunda antidepresan tedavisi reboksetin ile değiştirilen 3 hastadan 2'sinin cinsel yan etkilerinde belirgin, bir hastada ise kısmi azalma saptanmıştır. Yan etkide kısmi azalma olan hastanın cinsel istek azalması ve ejakülasyon gecikmesi yakınmaları düzelmekle birlikte reboksetine bağlı erektil disfonksiyon ve miksiyon ile defekasyon esnasında spontan ejakülasyon gelişmiştir. Versiani ve arkadaşları (93) reboksetin ile cinsel işlev bozukluklarının görülme sıklığının %10 civarında olduğunu, Mucci (94) ise 8mg/gün ve üzerindeki dozlarda reboksetin kullananların %5'inde erektil disfonksiyon görüldüğünü bildirmiştir. Paroksetinle ve fluoksetin ile karşılaştırıldığı iki çalışmada reboksetinin cinsel yan etkilerinin anlamlı derecede az olduğu gösterilmiştir (91,92) Reboksetin ile ilgili iki olgu bildiriminde reboksetine bağlı bir olguda defekasyon sonrası ağrılı seminal emisyon ve şiddeti düşük gecikmiş ağrılı orgazm, diğer olguda günde 2–3 kez spontan ejakülasyon ve cinsel ilişki esnasında erken ejakülasyon problemi rapor edilmiştir (95,96). Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan reboksetinin D₂, 5-HT₁, 5-HT₂ ve H₁ reseptörlerine affinitesi düşük, α -1, α -2, β ve muskarinik reseptörlere affinitesi ise çok düşüktür. Serotonerjik aktivitesinin olmaması nedeniyle daha az sıklıkta cinsel disfonksiyona neden olan reboksetin ile erektil disfonksiyonun, artan noradrenerjik atktivite sonucu

α -1 ve α -2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla corpus cavernosum düz kas tonusu artışı ve buna bağlı kan akımının azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (137). Reboksetin ile ilgili yeterli sayıda randomize ve plasebo kontrollü çalışma olmamasına rağmen SSGİ tedavisine yanıtız veya kısmi yanıtı olanlarda, cinsel yan etkilerden aşırı rahatsızlık duyanlarda uygun bir tercih olabilir.

Çalışmamız sonucunda antidepresan tedavisi tianeptin ile değiştirilen 4 hastadan 3'ünün cinsel yan etkilerinde belirgin azalma saptanmış, bir hastada ise herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Antidepresanlar ve cinsel disfonksiyon üzerine yapılan bir meta analizde tianeptinin cinsel istek üzerine hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (76). Bonierbale ve arkadaşları (18) tianeptin ile tedavi edilen hastalarda cinsel işlev bozuklukları görülme sıklığının antidepresan tedavi almayan hastalara göre anlamlı derecede farklı olmadığını ve trisiklik antidepresanlar, SSGİ ve SNGİ ilaçlara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Atmaca ve arkadaşları (78) klomipramin ile SSGİ (paroksetin, sertralin ve fluoksetin) alan ve cinsel işlev bozukluğu gelişen hastalarda bu ilaçların kesilerek tianeptine geçilmesi ile hastaların %72,7 sinde cinsel işlev bozukluklarında anlamlı derecede azalmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Cinsel disfonksiyondan sorumlu olan postsinaptik 5HT_{2A} reseptörlerini aktive etmeden, presinaptik nöronu hedef alan tianeptinin tükenmiş serotonin rezervini yeniden doldurduğu düşünülmektedir. Tianeptin cinsel disfonksiyona neden olan serotonerjik, α -1 ve α -2 adrenerjik, kolinerjik reseptörlere bağlanmaz. Tianeptinin dopamin geri alımı inhibisyonu yoluyla olmamakla birlikte dopaminerjik tonusu arttırdığını ileri süren bir kısım veri mevcuttur (138). Ratlarda frontal korteks ve nucleus accumbenste dopamin artışı yaptığı gösterilmiştir. Periferik alfa adrenerjik reseptörlerin blokajı cinsel uyarılmayı olumsuz etkilerken, tianeptinin tekrarlayan kullanımı muhtemelen serotonerjik nörotransmisyonun azalması sonucu α -1 adrenerjik reseptör duyarlılığında artışla sonuçlandığı belirtilmektedir (139). Teorik olarak tianeptin, 5-HT transmisyonunu arttırmadığından ve dopaminerjik

tonusu arttırılabileceğinden önemli cinsel disfonksiyona yol açmayacağı düşünölmektedir (75).

Antidepresana bağılı cinsel disfonksiyonun tedavisi antidepresanın kullanılma nedeni olan durumun tedavisini sürdürürken istenmeyen bu yan etkiyi iyileştirmeyi amaçlayabilir. Bu amaç için klinisyenlerin seçebilecekleri birçok tedavi yolu mevcuttur. İzlem altında bekleme; doz programını değıştirme; parsiyel veya tam ilaç tatili uygulama; antikolinerjik etkileri önleyen, dopaminerjik ya da noradrenerjik etkileri arttıran, serotonerjik etkileri azaltan, nitrik oksid etkisini destekleyen ilaçlar ya da bilinmeyen etki mekanizması olan bitkisel ilaçlar ekleme ve son olarak da soruna yol açan antidepresanı cinsel disfonksiyona daha az yol açan başka bir antidepresan ile değıştirme ve beraberinde psikoterapötik yaklaşımlar sayesinde tedavi genellikle iyi sonuç verir. Bu müdahaleler sıklıkla yararlı oldukları cinsel sorun alanına yönelik olarak belirli bir faz-spesifik düzen içinde kararlaştırılır. Ancak pratikte bu ayrımları yapmak pek mümkün olmaz, çünkü cinsel fonksiyonun bir alanında sorunu olan hastaların sıklıkla diğör cinsel fonksiyon alanlarıyla da ilgili sorunları vardır ve cinsel yanıt siklusundaki bir aşamaya yardım eden bir müdahale genellikle direk veya indirek olarak diğör aşamaları da etkiler (11). Klinik pratikte hastaya özgü tercih yapılmasının önemi, hastaya tedavi seçenekleri sunulurken ve yöntemlerle ilgili bilgi verilerek karar verilmesinin gerektiğı unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, antidepresan tedavi ile remisyona girmiş ancak cinsel yan etkilerden yakınan hastaların yaşam kalitelerinin artırılması için bu yan etkilerle başa çıkılması gerektiğini düşünöyoruz. Çalışmamızda bu yan etkilerin tedavisinde spontan remisyonu beklemenin başarılı bir strateji olmadığı ve ancak belirli hasta gruplarında işe yarayacağı sonucuna ulaştık. Ancak çalışmamız toleranstan fayda görecektir hasta grubunun özelliklerinin ne olduğu sorusuna yanıt vermemektedir. Bu çalışmadan elde edilen ikinci sonuç, cinsel yan etkiye müdahale etmenin spontan remisyonu beklemekten daha başarılı olduğu yönündedir. Bu müdahalenin ne tür olacağı ve hangi tür müdahalenin daha başarılı olduğu konusunda ileri araştırmaya gerek vardır.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve plasebo veya bu amaçla kullanılan başka bir ilaçla kontrol grubu kullanılmamış olması kısıtlayıcı etmenlerdir. Bu nedenle farklı müdahale gruplarının etkililik karşılaştırması yapılamamıştır. Geniş örnekleme yapılacak randomize ve plasebo kontrollü çalışmaların daha aydınlatıcı bilgiler sunacağı inancındayız.

EKLER

EK 1. ÇALIŞMAYA ALMA ÖLÇÜTLERİ

ÇALIŞMAYA ALMA ÖLÇÜTLERİ

	EVET	HAYIR
1. Majör depresif bozukluk tanısı almış mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Hasta 18–50 yaş aralığında mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Hastanın aktif cinsel partneri var mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Majör depresif bozukluğun tedavisi için en az 6 hafta-en fazla 4 aydır sadece herhangi bir SSGİ veya SNGİ monoterapisi alıyor mu?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Depresyon açısından remisyona girmiş mi? (HAM-D \leq 10)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. DSM-IV-TR e göre madde(antidepresan ilaç) kullanımına bağlı cinsel işlev bozukluğu ölçütünü karşılıyor mu?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Hasta çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş oluru alındı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Hasta protokolün gerekliliklerini kabul edebilecek mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Hasta çalışma sırasında her değerlendirmeye düzenli olarak gelebilecek mi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bu kolondaki herhangi bir işaret hastayı çalışma dışı bırakır

EK 2. DSM-IV-TR' ye GÖRE MADDE KULLANIMININ YOL AÇTIĞI CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU TANI ÖLÇÜTLERİ

DSM-IV-TR' ye GÖRE MADDE KULLANIMININ YOL AÇTIĞI CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU TANI ÖLÇÜTLERİ

A. Belirgin bir sıkıntı ya da kişilerarası ilişkilerde zorluklar doğuran, klinik açıdan önemli bir cinsel işlev bozukluğu klinik görünümünün önde gelen bozukluğudur.

B. Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularından elde edilen verilerde, cinsel işlev bozukluğunun, aşağıdakilerden (1) ya da (2)' nin bulunması ile gösterildiği üzere, madde kullanımı ile tam olarak açıklanabileceğine ilişkin kanıtlar vardır:

(1) A Tanı Ölçütündeki semptomlar Madde Entoksikasyonu sırasında ya da sonraki bir ay içerisinde ortaya çıkmıştır

(2) İlaç kullanımı bu bozuklukla etyolojik açıdan ilişkilidir

C. Bu bozukluk madde kullanımının yol açmadığı bir Cinsel İşlev Bozukluğuyla daha iyi açıklanamaz. Semptomların, madde kullanımının yol açmadığı bir Cinsel İşlev Bozukluğuyla açıklanmasının daha doğru olacağına ilişkin kanıtlar arasında şunlar sayılabilir: Semptomlar madde kullanımına ya da bağımlılığına (ya da ilaç kullanımına) başlamadan önce ortaya çıkmıştır; semptomlar entoksikasyondan sonra oldukça uzun sürmüştür (örn. yaklaşık bir ay) ya da kullanılan maddenin türü, miktarı ya da kullanım süresi göz önünde bulundurulduğunda beklenenden önemli ölçüde daha uzun sürmüştür ya da bundan bağımsız olarak madde kullanımının yol açmadığı bir Cinsel İşlev Bozukluğunun (örn. Rekürren madde kullanımının yol açmadığı epizodların olduğuna ilişkin bir öykü alınması) varlığını düşündüren başka kanıtlar vardır.

Not: Entoksikasyon sendromuna eşlik eden cinsel işlev bozukluğundan fazlası varsa ve işlev bozukluğu ayrıca ele alınmayı gerektirecek derecede ağır ise ancak o zaman Madde Entoksikasyonu tanısı yerine bu tanı konmalıdır.

Kodlayınız [Özgül bir Madde]' nin Yol Açtığı Cinsel İşlev Bozukluğu

(291.89 Alkol; 292.89 Amfetamin (ya da Amfetamin Benzeri Madde); 292.89 Kokain; 292.89 Opiyat; 292.89 Sedatif, Hipnotik ya da Anksiyolitik; 292.89 Diğer [ya da Bilinmeyen] bir Madde)

Varsa belirtiniz:

İstek Bozukluğu İle Giden: Cinsel isteğin azlığı ya da yokluğu önde gelen özellikse

Uyarılma Bozukluğu İle Giden: Cinsel açıdan uyarılma bozukluğu (örn. Eretil işlev bozukluğu, islanmada bozukluk olması) önde gelen özellikse

Orgazm Bozukluğu İle Giden: Orgazm bozukluğu önde gelen özellikse

Cinsel Ağrı İle Giden: Cinsel birleşmeye eşlik eden ağrı önde gelen özellikse

Varsa belirtiniz:

Entoksikasyon Sırasında Başlayan: Tanı ölçütleri madde ile Entoksikasyonu karşılıyorsa ve semptomlar entoksikasyon sendromu sırasında ortaya çıkmışsa

EK 3. TETKİKLER

TETKİKLER

Laboratuar:

Tam kan sayımı istendi mi: E H

Geniş rutin istendi mi: E H

Tiroid fonksiyonları istendi mi: E H

Prolaktin düzeyi istendi mi: E H

Seks hormonları istendi mi: E H

EK 4. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA ÖLÇÜTLERİ

ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA ÖLÇÜTLERİ

	Evet	Hayır
1. Depresyon gelişimi herhangi bir hastalık veya ilaç kullanımına bağlı mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Alkol ve/veya madde bağımlılığı var mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Eşlik eden veya varolan başka Eksen-I tanısı var mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. A ve B kümesi Kişilik Bozuklukları tanı ölçütlerini karşılıyor mu?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Cinsel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyecek, halen mevcut olan hastalık öyküsü var mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Cinsel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyecek, halen kullandığı ilaç var mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Laboratuar testlerinde çalışmaya dâhil olmasını engelleyecek ciddiyette anormal bir bulgusu var mı?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bu kolondaki herhangi bir işaret hastayı çalışma dışı bırakır

EK 5. DEMOGRAFİK BİLGİLER

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Doğum Tarihi: / /

Cinsiyeti: E K

Ağırlık (kg):

Öğrenim durumu:

Mesleği:

Evli Bekâr Dul

EK 6. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN ÖYKÜSÜ

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞUN ÖYKÜSÜ

Şu andaki depresif epizodun başlama tarihi: / /

Şu anki depresif epizodu başlatan stresör etmen var mı? E H

Bu ilk depresif epizod mu? E H

Yanıt "Hayır" ise : *Daha önceki depresif epizodların sayısı:

EK 7. YAŞAM BİÇİMİ, PSİKİYATRİK ÖYKÜ ve VİTAL BULGULAR

Yaşam Biçimi:

Hasta alkol ve/veya madde kullanıyor mu: E H

Bırakmış (Bırakma tarihi: / /)

Yanıt "Evet" ise bu durum bağımlılık düzeyinde mi: E H

(Yanıt "Evet" ise hasta çalışmaya dâhil edilemez)

Hasta sigara kullanıyor mu: E H

Bırakmış (Bırakma tarihi: / /)

Yanıt "Evet" ise miktarı (adet/gün):

Psikiyatrik Öykü:

Hastanın başka herhangi bir psikiyatrik bozukluğu var mı: E H

(Yanıt "Evet" ise hasta çalışmaya dâhil edilemez)

VİTAL BULGULAR

SKB (mmHg) DKB (mmHg)
Kan Basıncı:
Kilo:

EK 8. HOSPİTALİZASYON

HOSPİTALİZASYON

Hasta çalışma amaçlı hospitalize edilmiş midir? E H

Hasta daha önce psikiyatrik nedenle hospitalize edilmiş midir? E H

Yanıt "Evet" ise neden ve tarihini belirtiniz:

EK 9. CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞUN ÖYKÜSÜ

CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞUN ÖYKÜSÜ

Şu andaki cinsel yan etkilerin başlama tarihi: / /

Antidepresana başladıktan ne kadar süre sonra başladı? :

Partnerinizle cinsel işlevlerinizi etkileyecek sorunlarınız var mı? E H

Yanıt "Evet" ise : *Bu sorunların başlama tarihi: / /

Daha önce cinsel işlev bozukluğu yaşadınız mı? E H

Yanıt "Evet" ise aşağıdakilerden hangileri:

Cinsel isteksizlik:

Uyarılma sorunları:

Ereksiyonun yetersiz olması veya olmaması:

Vajinal nemlenmenin yetersiz olması veya olmaması:

Orgazm olamama veya gecikmiş orgazm:

Boşalmanın gecikmesi veya erken boşalma:

Disparoni:

Vajinismus:

Diğer:

EK 10. HALEN ALDIĞI PSİKOTROP OLMAYAN TEDAVİLER

HALEN ALDIĞI PSİKOTROP OLMAYAN TEDAVİLER

Hasta psikotrop olmayan (kontrasepsiyon dâhil) bir tedavi alıyor mu?

E H

Yanıt “Evet” ise alınan ilaçları aşağıda belirtiniz (En yakın zamanda alınandan başlayarak)

İlaç Adı (Molekül)	Günlük Toplam Doz (mg)	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi	Endikasyon

EK 11. HALEN ALDIĞI PSİKOTROP TEDAVİLER

HALEN ALDIĞI PSİKOTROP TEDAVİLER

Hasta daha önce herhangi bir psikotrop bir tedavi almış mıdır? E H

Yanıt "Evet" ise alınan ilaçları aşağıda belirtiniz (En yakın zamanda alınandan başlayarak)

İlaç Adı (molekül)	Günlük Toplam Doz (mg)	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi	Etkinlik 0:Çok iyi 1:İyi 2:Kötü 3:Yok	Cinsel Yan Etki 0:Yok 1:Hafif 2:Orta 3:Ciddi	Endikasyon

12. EK PSİKOTROP TEDAVİLER

EK PSİKOTROP TEDAVİLER

Çalışma ilacına ek olarak verilen psikotrop tedavi var mıdır: ?

Yanıt "Evet" ise aşağıda belirtiniz:

İlaç Adı (Molekül)	Günlük Toplam Doz (mg)	Değişiklik/ Başlama Tarihi	Değişiklik/ Bitiş Tarihi

EK 13. TIBBİ ÖYKÜ

TIBBİ ÖYKÜ

Herhangi bir fiziksel hastalığı var mı? E H

Yanıt "Evet" ise belirtiniz:

	Var	Yok	Aldığı Tedaviler (ilaç, cerrahi girişim, diğer)
KVS			
GİS			
GÜS			
Hepatik			
Endokrin/Metabolik			
Hematolojik			
Nörolojik			
Respiratuar			
İmmunolojik			
Kas/İskelet			
Neoplastik			
Dermatolojik			
Diğer			

EK 14. ÇALIŞMA TEDAVİSİNİN KESİLMESİ

ÇALIŞMA TEDAVİSİNİN KESİLMESİ

Son vizitten bu yana çalışma tedavisi kesildi mi? E H

Yanıt "Evet" ise kesinti kaç gün sürdü:

Lütfen kesilme nedenini belirtiniz:

EK 15. HASTANIN DURUMU

HASTANIN DURUMU

Kutuyu işaretleyiniz:

- Devam eden katılımcı için
- Çalışmayı bırakan katılımcı için
 - * Çalışmayı bırakma tarihi:...../...../.....
 - * Tedavinin güvenilirliği ile ilişkili nedenler:
- Patolojik bir klinik ya da paraklinik reaksiyon sonucu
- Hospitalizasyon ya da terapötik veya tanısal amaçlarla gereken gereken hospitalizasyon süresinin uzaması
- İstenmeyen olay (Örn: Yan etki)
- Yaşamı tehdit eden acil bir durum
- Katılımcının ölümü, tarihi belirtiniz:...../...../.....
 - * Tedavi etkinliğine ilişkin nedenler:
 - Etkinlik yokluğu
 - * Tedavi ile ilişkili olmayan nedenler:
 - Tıbbi bir nedenle ilişkili olmayan nedenler
 - İzleme kaçağı, son iletişim tarihi:...../...../.....
 - * Protokol sapması:
 - Major protokol sapması

EK 16. HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

- | | |
|---|---|
| 1. Depresif ruh hali
(Keder, ümitsizlik,
çaresizlik, değersizlik) | 0. Yok |
| | 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor |
| | 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor |
| | 3. Hasta da bunların bulunduğu, yüz ifadesinden,
postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor |
| | 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu
sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor |

2. Suçluluk duyguları
0. Yok
 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor
 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor
 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları
 4. Kendisini ihbar veya itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor
3. İntihar
0. Yok
 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor
 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor
 3. İntiharını düşünüyor veya bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor
 4. İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir)
4. Uykuya dalamamak
0. Bu konuda zorluk çekmiyor
 1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi
 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyetçi
5. Gece yarısı uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok
 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi
 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)
6. Sabah erken uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok
 1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor
 2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor
7. Çalışma ve aktiviteler
0. Herhangi bir sorunu yok
 1. Aktiviteleriyle, işiyle veya boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor
 2. Aktivitelerine, işine veya boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş, bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor veya başkaları onun kayıtsız, karasız, mütereddit olduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)

3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor.
Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış.
Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere veya servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8. Retardasyon

(Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşmaları normal
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda

9. Ajitasyon

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor

10. Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok
1. Subjektif gerilim ve irritabilite
2. Küçük şeylere üzülüyor
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor
4. Korkularının daha sorulmadan anlatıyor

11. Somatik anksiyete

0. Yok
 1. Hafif
 2. İlimli
 3. Şiddetli
 4. Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar
Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme

12. Somatik semptomlar

0. Yok
1. İştahsız ancak personelin ısrarıyla yiyor
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları veya gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor

13. Somatik semptomlar
0. Yok
 1. Ekstremitelerde, sırtta veya başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma
 2. Herhangi bir kesin şikâyet 2 puanla değerlendirilir
14. Genital semptomlar
(Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
0. Yok
 1. Hafif
 2. Şiddetli
 3. Anlaşılamadı
15. Hipokondriyaklık
0. Yok
 1. Kuruntulu
 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
 3. Sık sık şikâyet ediyor, yardım istiyor
 4. Hipokondriyaklık delüzyonları
16. Zayıflama
(A veya B yi doldurunuz)
- A. Tedavi Öncesi (Anamnez bulguları)**
0. Kilo kaybı yok
 1. Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı
 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı
- B. Psikiyatrist tarafından yapılan hastanın haftada bir tartıldığı kontrollerinde**
0. Haftada 0,5 kg'dan daha az zayıflama
 1. Haftada 0,5 kg'dan daha fazla zayıflama
17. Durumu hakkında görüşü
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde
 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor

EK 17. HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-A)

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-A)

0. Yok
1. Hafif (Düzensiz veya kısa sürelerle ortaya çıkan)
2. Orta (Daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (Sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (Kişiyi inkapasite durumuna getiren)

BİRİNİ İŞARETLEYİN

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, iritabilite | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafikten ve kalabalıktan | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ENTELEKTÜEL (Kognitif): Konsantrasyon gücü, bellek zayıflaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. SOMATİK(Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. KARDİYOASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarlarda titreşme, baygınlık duygusu, ekstrasistoller | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma gücü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. GENİTOÜRİNER SEMPTOMAR: Sık işeme, amenore, firijite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, ekzoftalmus | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Toplam puan:

Psşik:

Somatik:

EK 18. KLİNİK GLOBAL İZLEMLER

KLİNİK GLOBAL İZLEMLER

Hastalığın Şiddeti Bu özel popülasyonla ilişkili kendi toplam klinik deneyiminizi dikkate alarak, hastanın <u>o sırada</u> ruhsal açıdan ne kadar hasta olduğunu değerlendirin		Global İyileşme Kendi yargınıza göre, toplam iyileşmenin tamamen ilaca bağlı olup olmadığını değerlendirin. <u>Hastanın durumunu projeye girdiği zamanki durumuna göre değerlendirin</u> . Hasta ne kadar değişmiştir.	
0	Değerlendirilemedi	0	Değerlendirilemedi
1	Normal, hasta değil	1	Çok fazla iyileşti
2	Ruhsal hastalık sınırında	2	Oldukça iyileşti
3	Hafif derecede hasta	3	Minimal iyileşme
4	Orta derecede hasta	4	Değişiklik yok
5	Belirgin derecede hasta	5	Minimal kötüleşme
6	Şiddetli derecede hasta	6	Oldukça kötüleşti
7	En ağır şiddette hasta	7	Çok fazla kötüleşti

Tarama viziti için "Global İyileşme", "**Değerlendirilemedi**" biçiminde işaretlenir.

EK 19. ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) KADIN FORMU

ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) KADIN FORMU

Lütfen her madde için **BUGÜN** de dâhil **GEÇEN HAFTAKİ** durumunuzu işaretleyiniz

1. Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz

2. Cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz) ?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor

3. Vajinanız / cinsel organınız ilişki sırasında ne kadar kolay ıslanır veya nemlenir?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz

4. Ne kadar kolay orgazm olursunuz?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olamam

5. Orgazminız tatmin edici midir?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça tatmin edici	Çok tatmin edici	Biraz tatmin edici	Pek tatmin etmiyor	Çok tatmin etmiyor	Orgazma ulaşamam

EK 20. ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) ERKEK FORMU

ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) ERKEK FORMU

Lütfen her madde için **BUGÜN** de dâhil **GEÇEN HAFTAKİ** durumunuzu işaretleyiniz

1. Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz

2. Cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz) ?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor

3. Penisiniz / cinsel organınız kolayca sertleşir ve bu sertliğini sürdürür mü?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz

4. Ne kadar kolay boşalırsınız?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla boşalamam

5. Boşalmanız tatmin edici midir?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça tatmin edici	Çok tatmin edici	Biraz tatmin edici	Pek tatmin etmiyor	Çok tatmin etmiyor	Hiç boşalamam

EK 21. ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI

ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI

	Tarama (0. gün)	Vizit 1 (7.gün)	Vizit 2 (22.gün)	Vizit 3 (37.gün)	Vizit 4 (52.gün)	Vizit 5 (67.gün)	Vizit 6 (ek vizit)
Yazılı onay	x						
Laboratuvar	x				x		
ACYÖ	x	x	x	x	x	x	x
HAM-D	x	x	x	x	x	x	x
HAM-A	x	x	x	x	x	x	x
CGI-SI	x	x	x	x	x	x	x
CGI-GI		x	x	x	x	x	x
Yan etki skalası		x	x	x	x	x	x
Hasta seçeneği		x					
Doz artırımı			x				

EK 22. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME METNİ

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME METNİ

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Major Depresif Bozukluk tedavisinde ortaya çıkabilen cinsel yan etkilerle başa çıkma yönünde, hastaların tedavi alanlarındaki tercihleri ve bu tercihlerin sonuçları

GÖNÜLLÜNÜN ADI: _____

1. BU ÇALIŞMANIN İÇERİK VE AMACI

Antidepresan ilaçlara bağlı gelişen cinsel yan etkiler, hekimlerin sıklıkla sormadığı, hastaların da bildirmeye çekindikleri, buna rağmen ciddi biçimde olumsuz etkilendikleri, hatta bu nedenle tedaviyi terk edebildikleri bir yan etki grubudur. Cinsel yan etkiler tedavi edilmediğinde, sonradan depresyon ve antidepresan ilaç kullanımı ortadan kalksa bile hastaların bir bölümünde cinsel alanda güvensizlik, isteksizlik, motivasyon kaybı gibi cinsel sorunlar psikolojik olarak süregelenleşebilmektedir. Major Depresif Bozukluğun tedavisinde

günümüzde en çok tercih edilen “serotonin geri alım engelleyicileri” (SSGİ) ve “serotonin ve noradrenalin geri alım engelleyicileri” (SNGİ) grubu antidepresanların en sık görülen ve en ısrarla devam eden yan etkileri cinsel işlev bozukluklarıdır. Bu grup ilaçların cinsel yan etkilerin oranları %50–70 arasında bildirilmektedir. Antidepresan ilaçlara bağlı gelişen cinsel yan etkilerin tedavisinde bazı yöntemlerin etkili olduğu bildirilmektedir. Bizim bu çalışmayı yapmaktaki amacımız ilaca bağlı cinsel yan etki gelişen hastalarımızın tedavi alanlarındaki tercihlerini belirlemek ve hastalarımızın cinsel yan etkilerini minimuma indirmek veya ortadan kaldırmaktır.

2. İZLENECEK OLAN YÖNTEMLERİN AÇIKLANMASI

A. DENEYSSEL İŞLEMLER VE TEDAVİ

Bu çalışma kapsamında sizden sadece çeşitli soruları içeren psikolojik testleri yanıtlamanız ve gerekli laboratuvar testleri yaptırmanız istenecek, psikiyatrik muayeneleriniz yapılacaktır. Laboratuvar testleri, genel psikiyatri polikliniğine başvuran her hastadan istenilen testler olup, testler sonucunda ciddi bir anormalliğe rastlanılmaması durumunda çalışmaya dâhil edileceksiniz. İlk değerlendirme dışındaki psikolojik testlerinizin yapılmasında başka bir psikiyatri araştırma görevlisi rol alacaktır. İlk değerlendirme görüşmesinde cinsel yan etkilerin giderilmesinde tercih edeceğimiz 3 seçenek ile ilgili ayrıntılı bilgi içeren bir form hekiminiz tarafından size verilecektir. Cinsel yan etkilerin kendiliğinden düzelebileme ihtimali nedeniyle mevcut ilaca devam edilmesi, cinsel yan etkileri azaltan ilaç kullanılması (Mirtazapin-REMERON) ve kullandığınız ilacın cinsel yan etkileri az olan ilaçla değiştirilmesi (Tianeptin-STABLON tb, Reboksetin-EDRONAX tb) tercih edeceğimiz seçenekler olacaktır. 3. değerlendirmede ilaç uyumunuza göre doz artırımı yapılacaktır.

B. ÇALIŞMANIN TAHMİN EDİLEN SÜRESİ VE KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI

Çalışma boyunca 0. 16. 32. 48. ve 60. günlerde olmak üzere toplam 5 kez hekiminizce değerlendirilecek ve çalışma süresince 8 hafta takip edileceksiniz. Çalışma sonunda mevcut tedavilerinize ve poliklinik kontrollerinize devam edilecektir. Çalışmaya, kriterlere uygun 50 hasta alınacaktır.

3. YUKARIDA AÇIKLANAN ÇALIŞMA ESNASINDA UYGULANACAK OLAN İŞLEM VE TEDAVİLERİN GÖNÜLLÜYE GETİREBİLECEĞİ EK RİSK VE RAHATSIZLIKLAR

Bu çalışma sırasında uygulanacak işlemlerin hiç biri, şu ana dek devam edilen tedaviniz ve poliklinikte yapılan işlemlerden fazla risk içermemektedir. Cinsel yan etkilerin giderilmesi

amacıyla size sunulacak olan tercihlerin tedavi etkileri ve yan etki riskleri ayrıca tercih formunda belirtilmiştir.

Doğurganlık çağında olan kadın hastaların çalışmaya alınabilmesi için güvenli bir doğum kontrol yöntemi kullanıyor olması gereklidir.

4. BU ÇALIŞMANIN GETİREBİLECEĞİ OLUMLU NOKTALAR

Bu çalışma sonunda, tedavinize bağlı ortaya çıkan cinsel yan etkinin giderilmesi için girişimde bulunulacaktır. Bu yan etkiler konusunda bilgi verilecek, yan etkinin ortadan kalkması için yapılacak işlemler bilginize sunulacak ve kendi tercihiniz doğrultusunda tedaviniz düzenlenecektir.

5. KATILMA VE ÇIKMA

Çalışmaya katılmak sadece sizin gönüllülüğünüz esasına dayanır. Çalışmaya katılmanız ve sürdürmeniz bizi sevindirecektir ancak istediğiniz herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına sahipsiniz. Çalışmayı bıraktığınız durumda veya hekiminizce çalışma dışına bırakılmanız gerektiğinde, size gösterilen olağan tıbbi bakım ve özende hiçbir değişiklik olmayacak mevcut hastalığınızın takip ve tedavisine polikliniğimizde devam edilecektir.

6. MASRAFLAR

Çalışma sırasında yapılacak tüm işlemler Psikiyatri polikliniğinde rutin olarak uygulanan işlemlerdir. Dolayısıyla yapılacak bu çalışma size veya kurumunuza ek bir yük getirmeyecektir.

7. GİZLİLİK

Çalışmaya katıldığınız hekiminiz dışında hiç kimse tarafından bilinmeyecektir. Araştırma boyunca toplanacak bilgilerde açık kimliğiniz bulunmayacaktır. Bununla birlikte kanuni zorunlulukların ortaya çıktığı durumlarda size ait kayıtların yetkili kurum ve/veya kuruluşlar tarafından incelenmesine izin verilecektir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Ben, (gönüllünün adı), yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkânı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları açıklandı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve

bıraktığım zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı:.....

İmzası:.....

Adresi (varsa Telefon No, Faks No):

.....

.....

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin

Adı Soyadı:.....

İmzası:.....

Adresi:.....

.....

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun) Adı Soyadı:

.....

İmzası:.....

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı Soyadı:.....

İmzası:.....

Görevi:.....

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK 23. GÖNÜLLÜ TERCİH FORMU

GÖNÜLLÜ TERCİH FORMU

Sayın Bay/Bayan

Çalışmamıza katılarak bizleri sevindirdiğiniz için teşekkür ederiz.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız ilaca bağlı cinsel yan etki gelişen hastalarımızın tedavi alanlarındaki tercihlerini belirlemek ve hastalarımızın bu gelişen yan etkilerini en aza indirmek veya ortadan kaldırmaktır.

Şu ana kadar yaptığımız değerlendirmeler sonucunda depresyonunuzun tedavisi için kullanmakta olduğunuz antidepresan ilaç ile yakınmalarınızın belirgin derecede iyileştiğini belirledik. Bununla birlikte kullanmakta olduğunuz antidepresan ilaca bağlı olarak bir takım cinsel yan etkilerinizin ortaya çıktığını tespit ettik.

Antidepresan ilaçlara bağlı gelişen cinsel yan etkiler, hekimlerin sıklıkla sormadığı, hastaların da bildirmeye çekindikleri, buna rağmen ciddi biçimde olumsuz etkilendikleri, hatta bu nedenle tedaviyi terk edebildikleri bir yan etki grubudur. Bu yan etkiler tehlikeli olmasalar da yaşam kalitesini bozabilmekte, bazen eşinizle olan ilişkilerinizi de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Cinsel yan etkiler uzun süre gizli kaldığında ve tedavi edilmediğinde, sonradan depresyon ve antidepresan ilaç kullanımı ortadan kalksa bile hastaların bir bölümünde cinsel alanda güvensizlik, isteksizlik, motivasyon kaybı gibi cinsel sorunlar psikolojik olarak süregelenleşebilmektedir.

Cinsel yan etkiler kullanmakta olduğunuz ilaç grubuna giren antidepresanları kullanan hastaların %50–70 arasında değişen bir bölümünde görülmektedir. Cinselliğin özellikle orgazm ve istek aşamalarını etkileyerek orgazm olamama ya da orgazm güçlüğü ile orgazm kalitesinde azalma ve cinsel isteksizliğe neden olmaktadır. Ayrıca uyarılmayı da etkileyerek erkekte ereksiyon (penis sertleşmesi) ve kadında lubrikasyon (vajinal ıslanma/nemlenme) güçlüklerine neden olabilmektedirler. Bunların dışında erkeklerde boşalmanın gecikmesi görülebilmekte, nadiren esnemeyle orgazm olma, ağrılı boşalma, uzun süreli penis sertleşmesi oluşabilmektedir.

Sizde var olduğunu saptadığımız ve kullanmakta olduğunuz ilacın beklenen yan etkileri içinde olan cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde birden fazla seçenek vardır. Bu yan etkinin giderilmesinde kullanılan seçeneklerden hangisinin size daha uygun geldiğini seçmenizi istiyoruz.

Aşağıda tercih edeceğiniz seçeneklerle ilgili ayrıntılı bilgiler mevcuttur. Sizden istediğimiz aşağıdaki tercihlerle ilgili bilgileri dikkatlice okumanız, anlayamadığınız ve merak ettiğiniz kısımları hekiminize çekinmeden danışmanız ve bir tercihte bulunmanızdır.

TERCİH 1: Kullanmakta olduğum ilaç ile tedavime devam etmek istiyorum

Bu seçeneği tercih ederseniz:

- Yaşamınızda ciddi bir sorunla karşılaşmadığınız takdirde depresyonunuzun iyilik hali devam edecektir.
- Halen kullanmakta olduğunuz ilacı toplam 6 ay kullanmaya devam ederseniz cinsel yan etkilerinizin azalma veya düzelme şansı %10–20 oranındadır.

Lütfen diğer tercihleri de okuduktan sonra bu tercihinizin nedenini işaretleyiniz

- a) Kullanmakta olduğum ilaçtan memnunum, cinsel yan etkilerin %10–20 ihtimalle düzelmesini bekleyeceğim
- b) Cinsel yan etkileri çok fazla önemsemiyorum
- c) Diğer seçeneklerle ilgili endişelerim nedeniyle bu tercihi seçiyorum

TERCİH 2: Kullanmakta olduğum ilaca devam edip, cinsel yan etkileri azaltacak ek ilaç kullanmak istiyorum (Mirtazapin-REMERON 30 mg tb)

Bu seçenekte tedavinize eklenecek ilaç, depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Günde bir defa kullanılabilir, akşamları alınması önerilir. Uyku hali, sersemlik, iştah artışı, kilo alımı, yorgunluk, baş dönmesi, kas ağrısı, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, tansiyon düşüklüğü, kabızlık gibi yan etkileri görülebilmektedir. Yan etkiler tedavinin ilk haftalarında görülmekle birlikte zamanla azalır, yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranı %7 civarındadır.

Cinsel yan etkileri azalttığını gösteren çalışmalar mevcut olup bu konuda net bir oran verilmemektedir.

Bu seçeneği tercih ederseniz:

- Halen kullanmakta olduğunuz tedavinize Remeron isimli ilaç eklenecektir.

Tercih nedeniniz:.....

TERCİH 3: Kullanmakta olduğum ilacın cinsel yan etkileri az olan bir ilaçla değiştirilmesini istiyorum (Reboksetin-EDRONAX 4 mg tb)

Bu seçenekte tedavi için verilecek ilaç, halen kullanmakta olduğunuz ilaçtan farklı bir yolla etki eder ve halen kullanmakta olduğunuz ilaç kadar tedavi edici etkiye sahiptir. Ancak sizin

için, şu an kullanmakta olduğunuz ilaç kadar etkili olacağı garanti edilemez. Sabah ve akşam birer tablet alınması önerilir. Ağız kuruluğu, uykusuzluk, kabızlık, terlemede artma, tansiyon düşmesi, çarpıntı, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, sık idrara çıkma, idrar tutukluğu gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yan etkiler çok defa ilacı kesmeyi gerektirebilecek şiddete değildir, zamanla azalır veya kendiliğinden kaybolur. Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı %7,5 kadardır. Cinsel yan etki gelişme riskinin %5–10 civarında olduğu bildirilmektedir.

Bu seçeneği tercih ederseniz:

- Halen kullanmakta olduğunuz ilaç kesilecek ve yerine Edronax isimli ilaç başlanacaktır.

Tercih nedeniniz:.....

EK 24. GÖNÜLLÜ TERCİH FORMU

GÖNÜLLÜ TERCİH FORMU

Sayın Bay/Bayan

Çalışmamıza katılarak bizleri sevindirdiğiniz için teşekkür ederiz...

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız ilaca bağlı cinsel yan etki gelişen hastalarımızın tedavi alanlarındaki tercihlerini belirlemek ve hastalarımızın bu gelişen yan etkilerini en aza indirmek veya ortadan kaldırmaktır.

Şu ana kadar yaptığımız değerlendirmeler sonucunda depresyonunuzun tedavisi için kullanmakta olduğunuz antidepresan ilaç ile yakınmalarınızın belirgin derecede iyileştiğini belirledik. Bununla birlikte kullanmakta olduğunuz antidepresan ilaca bağlı olarak bir takım cinsel yan etkilerinizin ortaya çıktığını tespit ettik.

Antidepresan ilaçlara bağlı gelişen cinsel yan etkiler, hekimlerin sıklıkla sormadığı, hastaların da bildirmeye çekindikleri, buna rağmen ciddi biçimde olumsuz etkilendikleri, hatta bu nedenle tedaviyi terk edebildikleri bir yan etki grubudur. Bu yan etkiler tehlikeli olmasalar da yaşam kalitesini bozabilmekte, bazen eşinizle olan ilişkilerinizi de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Cinsel yan etkiler uzun süre gizli kaldığında ve tedavi edilmediğinde, sonradan depresyon ve antidepresan ilaç kullanımı ortadan kalksa bile hastaların bir bölümünde cinsel alanda güvensizlik, isteksizlik, motivasyon kaybı gibi cinsel sorunlar psikolojik olarak süregelenleşebilmektedir.

Cinsel yan etkiler kullanmakta olduğunuz ilaç grubuna giren antidepresanları kullanan hastaların %50–70 arasında değişen bir bölümünde görülmektedir. Cinselliğin özellikle

orgazm ve istek aşamalarını etkileyerek orgazm olamama ya da orgazm güçlüğü ile orgazm kalitesinde azalma ve cinsel isteksizliğe neden olmaktadır. Ayrıca uyarılmayı da etkileyerek erkekte ereksiyon (penis sertleşmesi) ve kadında lumbrikasyon (vajinal ıslanma/nemlenme) güçlüklerine neden olabilmektedirler. Bunların dışında erkeklerde boşalmanın gecikmesi görülebilmekte, nadiren esnemeyle orgazm olma, ağrılı boşalma, uzun süreli penis sertleşmesi oluşabilmektedir.

Sizde var olduğunu saptadığımız ve kullanmakta olduğunuz ilacın beklenen yan etkileri içinde olan cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde birden fazla seçenek vardır. Bu yan etkinin giderilmesinde kullanılan seçeneklerden hangisinin size daha uygun geldiğini seçmenizi istiyoruz.

Aşağıda tercih edeceğiniz seçeneklerle ilgili ayrıntılı bilgiler mevcuttur. Sizden istediğimiz aşağıdaki tercihlerle ilgili bilgileri dikkatlice okumanız, anlayamadığınız ve merak ettiğiniz kısımları hekiminize çekinmeden danışmanız ve bir tercihte bulunmanızdır.

TERCİH 1: Kullanmakta olduğum ilaç ile tedavime devam etmek istiyorum

Bu seçeneği tercih ederseniz:

- Yaşamınızda ciddi bir sorunla karşılaşmadığınız takdirde depresyonunuzun iyilik hali devam edecektir.
- Halen kullanmakta olduğunuz ilacı toplam 6 ay kullanmaya devam ederseniz cinsel yan etkilerinizin azalma veya düzelme şansı %10–20 oranındadır.

Lütfen diğer tercihleri de okuduktan sonra bu tercihinizin nedenini işaretleyiniz

- a)Kullanmakta olduğum ilaçtan memnunum, cinsel yan etkilerin %10–20 ihtimalle düzelmesini bekleyeceğim
- b)Cinsel yan etkileri çok fazla önemsemiyorum
- c)Diğer seçeneklerle ilgili endişelerim nedeniyle bu tercihi seçiyorum

TERCİH 2: Kullanmakta olduğum ilaca devam edip, cinsel yan etkileri azaltacak ek ilaç kullanmak istiyorum (Mirtazapin-REMERON 30 mg tb)

Bu seçenekte tedavinize eklenecek ilaç, depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Günde bir defa kullanılabilir, akşamları alınması önerilir. Uyku hali, sersemlik, iştah artışı, kilo alımı, yorgunluk, baş dönmesi, kas ağrısı, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, tansiyon düşüklüğü, kabızlık gibi yan etkileri görülebilmektedir. Yan etkiler tedavinin ilk haftalarında görülmekle birlikte zamanla azalır, yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranı %7 civarındadır.

Cinsel yan etkileri azalttığını gösteren çalışmalar mevcut olup bu konuda net bir oran verilmemektedir.

Bu seçeneği tercih ederseniz:

- Halen kullanmakta olduğunuz tedavinize Remeron isimli ilaç eklenecektir.

Tercih nedeniniz:.....

TERCİH 3: Kullanmakta olduğum ilacın cinsel yan etkileri az olan bir ilaçla değiştirilmesini istiyorum (Tianeptin-STABLON 12,5 mg tb)

Bu seçenekte tedavi için verilecek ilaç, halen halen kullanmakta olduğunuz ilaçtan farklı bir yolla etki eder ve halen kullanmakta olduğunuz ilaç kadar tedavi edici etkiye sahiptir. Ancak sizin için, şu an kullanmakta olduğunuz ilaç kadar etkili olacağı garanti edilemez. Günde 3 kez birer tablet şeklinde kullanılmaktadır. Ağız kuruluğu, gaz ve kabızlık, bulantı, ağızda acı tat, rüya içeriğinde değişme, uyuşukluk, kilo alma, çarpıntı, gerginlik gibi yan etkileri görülebilmektedir. Yan etkilerin görülme sıklığı %1–3 olarak belirtilmekte olup çok defa ilacı kesmeyi gerektirebilecek şiddete değildir, zamanla azalır veya kaybolur. Yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranı %5 civarındadır. Bu ilaçla ilgili yapılan çalışmalarda cinsel yan etkilerin çok daha düşük olduğu, bu ilaca geçildiğinde cinsel yan etkilerin tedaviye yaklaşık %70 oranında yanıt verdiği bildirilmektedir.

Bu seçeneği tercih ederseniz:

- Halen kullanmakta olduğunuz ilaç kesilecek ve yerine Stablon isimli ilaç başlanacaktır.

Tercih nedeniniz:.....

EK 25. BİRLİKTE KULLANIMINA İZİN VERİLEN İLAÇLAR

BİRLİKTE KULLANIMINA İZİN VERİLEN İLAÇLAR

* Extrait fluid de passiflora (Passiflora şurup): Maksimum doz 1x2 ölçek

* Hidroksizin HCl (Atarax 25mg film tb): Maksimum doz 50 mg/gün

EK 26. BİRLİKTE KULLANIMINA İZİN VERİLMEYEN İLAÇLAR

BİRLİKTE KULLANIMINA İZİN VERİLMEYEN İLAÇLAR

- * Diüretikler (Tiazid grubu diüretikler, Potasyum tutucular, Furosemid)
- * Antihipertansifler (Rezerpin, Guanetidin, Metildopa, Beta blokerler, Alfa-1 blokerler, Alfa-2 antagonistleri, ACE inhibitörleri, Kalsiyum kanal blokerleri)
- * Psikotrop İlaçlar (Antipsikotikler, Mizaç düzenleyicileri, Anksiyolitik/Sedatif-Hipnotik ilaçlar)
- * Alkol/Uyuşturucu Maddeler (Alkol, Esrar, Kokain, Opioidler, Barbitüratlar, Amfetamin vb)
- * Antiülser İlaçlar (H-2 antagonistleri)
- * Dekonjestanlar (Psödoefedrin vb)
- * Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (Albuterol, Terbutalin, Efedrin gibi beta-2 antagonistleri ve sempatomimetikler, Teofilin gibi ksantinler, Kortikosteroidler, Antikolinerjikler)
- * Antikonvülsanlar (Fenitoin, Karbamazepin, Valproik asit, Fenobarbital)
- * Kardiyak İlaçlar (Digital glikozitler, Antiaritmik ilaçlar, Pentoksifilin ve Hipolipidemikler)
- * Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar
- * Hormon Preparatları (Tiroid hormonları, Östrojen -erkek)

KAYNAKLAR

1. Motofei IG, Rowland DL (2005) The physiological basis of human sexual arousal: neuroendocrine sexual asymmetry. *Int J Androl.* Apr;28(2): 78–87
2. İncesu C (1999) Cinsel işlev bozukluklarında ilk basamak değerlendirme ve ayırıcı tanı. *Psikiyatri Dünyası*, 2: 39–48
3. Akkaya C (2005) Depresyon etiyolojisinde serotonin ve noradrenalin. *Yeni symposium* 43 (3): 91–96
4. Ekselius L, von Knorring L (2001) Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol*, Apr;21(2): 154–60
5. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM (1999) Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord.* Dec;56(2–3): 201–8
6. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB (1998) The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 60: 458–465.
7. Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds III CF, Frank E, Jennings R, Garamoni GL, Fasiczka AL, Kupfer DJ. (1993) Sexual function in depressed men: assessment by self-report, behavioral and nocturnal penile tumescence measures before and after treatment with cognitive behavioral treatment. *Arch Gen Psych.* 50: 24–30.
8. Werneke U, Northey S, Bhugra D (2006) Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand.* 1–14

9. Nurnberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ, Fava M, Rosen R, Shabsigh R (2002) Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) in treated and untreated patients with depression. *Urology* Sep;60(2 Suppl 2): 58–66.
10. Matthew J. Taylor, Lisa Rudkin and Keith (2005) Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: Systematic review of randomised controlled trials *Journal of Affective Disorders* Volume 88, Issue 3, November Pages 241–254
11. Hallward A, Ellison JM (2001) Antidepressants and sexual function. Mosby International Limited
12. Cyril Höschl ve Jan Prasko (2004) Management of depressed patients with sexual dysfunction. *WPA Bulletin in Depression*. Volume 9, 28;11–14
13. Köroğlu E (2001) Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı. Yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı. Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, Hekimler Yayın Birliği, Ankara
14. Walker, P.W, Cole ,J.O, Gardner, E.A., Hughes, A.R, Johnston J.A , Batey S.R, Lineberry C.G. (1993) Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J.Clin. Psychiatry*. 54: 459–465
15. Nurnberg HG (2001) Managing treatment-emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil. *J Psychiatr Pract*. Mar;7(2): 92–108
16. Montejo-Gonzalez AL (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.* Fall;23(3): 176–94.

17. Lisa A. Piazza, M.D, John C. Markowitz, M.D, James H. Kocsis, M.D, Andrew C. Leon, Ph. D, Laura Portera, M.S, Nina L. Miller, Ph.D. and Douglas Adler, M.D. (1997) Sexual Functioning in Chronically Depressed Patients Treated With SSRI Antidepressants: A Pilot Study *Am J Psychiatry.* 154:1757–1759, December

18. Bonierbale M, Lancon C and Tignol J (2003) The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Current Medical Research And Opinion.* Vol.19, No.2, 114–124

19. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F (2001) 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.* 62 Suppl 3: 10–21

20. Zourkava A, Hadasova E (2002) Relationship between CYP 2D6 metabolic status and sexual dysfunction in paroxetine treatment. *J Sex Marital Ther,* 28: 451–461.

21. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C (1993) Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 54: 209–212

22. Michael A, Andrews S (2002) Paroxetine-induced vaginal anaesthesia *Pharmacopsychiatry.* Jul;35(4): 150–1

23. Bertholon F, Krajewski Y, el Allali A (1996) Adverse effects: priapism caused by paroxetine. *Ann Med Psychol (Paris).* May;154(2): 145–6; discussion 146–7

24. Doğan S, Doğan M (2006) Erken Boşalma, tedavisi ve selektif serotonin gerialım inhibitörlerinin etkinliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 16: 1–13
25. McMahon CG, Touma K (1999) Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride. Int J Impot Res. Oct;11(5): 241–245
26. Clayton AH, Pradko JF (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. J Clin Psychiatry, Apr;63(4): 357–66.
27. Clayton AH, McGarvey EL, Abouesh AI, Pinkerton RC (2001) Substitution of an SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry. Mar;62(3): 185–90.
28. Risen CB (1995) A guide to taking a sexual history. Psychiatr Clin North Am. Mar;18(1):39–53
29. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL (2002) Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. Perspect Psychiatr Care, Jul-Sep;38(3): 111–6
30. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji (2nd edition) Cambridge, 2000 (Çeviri Editörleri: Taneli B, Taneli Y. İstanbul, 2003)
31. Mas M, Rodriguez del Castillo A, Guerra M ve ark. (1987) Neurochemical correlates of male sexual behavior. Physiol Behav, 41: 341–345.
32. Alcantara AG (1999) A possible dopaminergic mechanism in the serotonergic antidepressant-induced sexual dysfunctions. J Sex Marital Ther. Apr-Jun;25(2): 125–9
33. Zajecka J (2001) Strategies for the treatment of antidepressant related sexual dysfunction. Clin Psychiatry 62(suppl.3):35–43.

34. Rosen RC, Marin H (2003) Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 64 Suppl 10: 5–10.
35. 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*. Feb 28;42(2): 169–80.
36. Watson NV, Gorzalka BB (1991) DOI-induced inhibition of copulatory behavior in male rats: reversal by 5-HT₂ antagonists. *Pharmacol Biochem Behav*. Jul;39(3): 605–12
37. Klint T, Dahlgren IL, Larsson K (1992) The selective 5-HT₂ receptor antagonist amperozide attenuates 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane-induced inhibition of male rat sexual behavior. *Eur J Pharmacol*. Mar 3;212(2–3): 241–6
38. Verma S, Chhina GS, Mohan Kumar V, Singh B (1989) Inhibition of male sexual behavior by serotonin application in the medial preoptic area. *Physiol Behav*. Aug;46(2): 327–30
39. 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.
40. Baldwin DS, Birtwistle J (1998) Antidepressant drugs and sexufunction: improving the recognition and management of sexual dysfunction in depressed patients. *Antidepressant Therapy at the Dawn of the Third Millenium*. M Briley, S Montgomery (Ed), London, Martin Dunitz Ltd, s. 231–253.

41. Rothschild AJ (2000) New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther*, 22 (SupplA): 42–61.
42. Anthony J. Rothschild (2000) New Directions in the Treatment of Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction. *Clinical Therapeutics* Vol. 22, Suppl. A
43. Done CJ, Sharp T (1994) Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology*. Mar-Apr;33(3–4): 411–21.
44. Done CJ, Sharp T (1992) Evidence that 5-HT₂ receptor activation decreases noradrenaline release in rat hippocampus in vivo. *Br J Pharmacol*. Sep;107(1): 240–5
45. Cohen MA, Davies PH (1998) Drug therapy and hyperprolactinemia. *Adverse Drug React Bull*, 190: 723–726.
46. Segraves RT (1989) Effect of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 275–284.
47. Furchgott RF, Vanhoutte PM (1989) Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. Jul;3(9): 2007–18.
48. 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*. Dec 27;294(1): 1–9
49. Luo L, Tan RX (2001) Fluoxetine inhibits dendrite atrophy of hippocampal neurons by decreasing nitric oxide synthase expression in rat depression model. *Acta Pharmacol Sin*. Oct;22(10): 865–70.

50. Yaron I, Shirazi I, Judovich R, Levartovsky D, Caspi D, Yaron M (1999) Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. *Arthritis Rheum.* Dec;42(12): 2561–8.
51. Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J (1996) Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull.* 32(4):653–8.
52. Segraves RT, Saran A, Segraves K, Maguire E (1993) Clomipramine vs placebo in treatment of premature ejaculation: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 19: 198–200
53. Sorscher SM, Dilsaver SC (1986) Antidepressant-induced sexual dysfunction in men: due to cholinergic blockade? *J Clin Psychopharmacol.* Feb;6(1):53–5
54. Ralph DJ, Wylie KR (2005) Ejaculatory disorders and sexual function. *BJU Int* 95: 1181–1186
55. Uluocak N, Erdemir F, Cumurcu B, Çelikel F, Parlaktaş B (2006) Erkeklerde Antidepresan ilaç kullanımının ejakülasyona olan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 16: 104–108
56. Waldinger MD, Brendsen HH, Blok BFM ve ark. (1998) Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res.* 92:111
57. Waldinger MD (2005) Lifelong premature ejaculation: definition, serotonergic neurotransmission and drug treatment. *World J Urol* 23: 102–108
58. de Jong TR, Pattij T, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B (2005) Effects of chronic selective serotonin reuptake inhibitors on 8-

OHDPAT- induced facilitation of ejaculation in rats: A comparison of fluvoxamine and paroxetine. *Psychopharmacology* 179(2): 509–515

59. Öztürk O (2004) *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 10. baskı, Ankara: Feryol Matbaası, 293–343

60. Herman JB, Brotman AW, Pollack MH, Falk WE, Biederman J, Rosenbaum JF (1990) Fluoxetine-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 51: 25–27

61. Medina P, Segarra G, Ballester R (2000) Effects of antidepressants in adrenergic neurotransmission of human vas deferens. *Urology*. Apr;55(4): 592–7

62. Roy H, Perlis, Maurizio Fava, Andrew A. Nierenberg, Mark H. Pollack, William E. Falk, Allison S. Kienke and Jerrold F. Rosenbaum (2002) Strategies for treatment of SSRI-associated sexual dysfunction: a survey of an academic psychopharmacology practice. *Harvard Rev Psychiatry*. 10: 109–114

63. Baldwin D, Mayers A (2003) Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Advances in Psychiatric Treatment* vol.9, 202–210

64. Grimes JB, Lobbate LA (1996) Spontaneous orgasm with the combined use of bupropion and sertraline. *Biol Psychiatry*. Dec 1;40(11): 1184–5

65. Haberfellner EM, Rittmannsberger H (2004) Spontaneous remission of SSRI-induced orgasm delay. *Pharmacopsychiatry*. May;37(3): 127–30.

66. Möller HJ, Berzevski H, Eckmann F, Ganzalves N, Kissling W, Knorr W, Ressler P et al (1993) Double-blind multicenter study of paroxetine and amitriptyline in depressed inpatients. *Pharmacopsychiatry* 26: 75–78

67. Rothschild AJ (1995) Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry*. Oct;152(10): 1514–6.
68. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME (1999) Meta-Analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 20: 226–247.
69. Bakish D, Wiens A, Ellis J ve ark. (1992) A double-blind placebo-controlled comparison of moclobemide and amitriptyline in the treatment of depression. *Can J Psychiatry*, 37 (Suppl 1): 12–17.
70. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E ve ark. (1994) Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: A double-blind trial. *J Affect Disord*, 32(3): 169–177.
71. Philipp M, Tiller JW, Baier D, Kohlen R (2000) Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups. *Eur Neuropsychopharmacol*. Sep;10(5): 305–14.
72. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM (2000) Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction During Treatment With Moclobemide, Paroxetine, Sertraline, and Venlafaxine *J Clin Psychiatry*. Apr;61(4):276–81
73. Uzbay İT (2002) Tianeptin: Genel bilgiler, farmakolojisi ve kullanım güvenliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (Ek 2): 3–9.

74. S. Kasper, J.P. Olie (2002) A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002;17 Suppl 3: 331–40
75. Yüksel N (2004) Tianeptin: Depresyon ve Eşlik Eden Anksiyete Tedavisindeki Yeri *Klinik Psikiyatri Ek 4*: 25–31
76. Ducrocq F (1999) Dépression et troubles de la fonction sexuelle. *L'Encéphale*, 25: 515–516.
77. Montejo AL, Garcia M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA (2000) Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire. Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions] *Actas Esp Psiquiatr*. May-Jun;28(3):141–50.
78. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Buyukbayram A (2003) Switching to tianeptine in patients with antidepressant-induced sexual dysfunction *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 18: 277–280.
79. Gumnick JF, Nemeroff CB (2000) Problems with currently available antidepressants. *J Clin Psychiatry* 61 (suppl 10): 5–15
80. Benkert O, Szegedi A, Kohlen R (2000) Mirtazapine compared with paroxetine in depression. *J Clin Psychiatry* 61(9): 656–663
81. Jeronimo Saiz-Ruiz, Jose Manuel Montes (2005) Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 20: 435–440

82. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, Delgado P. (2000) Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* May;61(5): 356–60.
83. Andy Farah, Carla B. Frye, James E. Berger (1998) Lack of sexual adverse effects with mirtazapine. *Am J Health-Syst Pharm*. Vol 55 Oct 15
84. Benelli A, Frigeri C, Bertolini A, Genedani S (2004) Influence of mirtazapine on the sexual behavior of male rats *Psychopharmacology (Berl)*. Jan;171(3): 250–8. Epub 2003 Nov 13
85. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, Clines DC, Rockett CB (2005) Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 13; (Epub ahead of print)
86. Ashton AK, Rosen RC (1998) Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 59: 112–5
87. Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR (2000) Evaluation Of Sexual Functioning in Depressed Outpatients: A Double-Blind Comparison of Sustained-Release Bupropion and Sertraline Treatment *J Clin Psychopharmacol* Apr;20(2): 122–8
88. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J (2004) Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol*. Jun;24(3): 339–42.
89. Hajos M, Fleishaker JC, Filipak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH (2004) The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev* 2004;10: 23–44

90. Massana J, Moller HJ, Burrows GD, Montenegro RM (1999) Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* Mar;14: 73–80
91. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE (2003) Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. May;18(3): 151–6
92. Baldwin D, Bridgman K, Buis C (2006) Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. *Journal of Psychopharmacology* 20(1) 91–96
93. 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.
94. Mucci M (1997) Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 11: S33–7
95. Haferfellner EM (2002) Sexual dysfunction caused by reboxetine. *Pharmacopsychiatry* 35: 77–8
96. R. O'Flynn and A. Michael (2000) Reboxetine-induced spontaneous ejaculation. *Br J Psychiatry*. Dec;177: 567–8
97. Sivrioglu EY, Topaloglu VC, Sarandol A, Akkaya C, Eker SS, Kirli S (2007) Reboxetine induced erectile dysfunction and spontaneous ejaculation during defecation and micturition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Mar 30;31(2): 548–50. Epub 2006 Nov 22
98. Ernst E, Pittler MH (1998) Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol*. Feb;159(2): 433–6

99. Landen M, Eriksson E, Agren H, Fahlen T (1999) Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 19: 268–271.
100. Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R (2000) Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry* 157:239–243.
101. Cohen AJ, Bartlik B (1998) Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther.* Apr-Jun;24(2): 139–43
102. Ashton AK, Ahrens K, Gupta S, Masand PS (2000) Antidepressant induced sexual dysfunction and ginkgo biloba. *Am J Psychiatry* 157: 836–837.
103. Byung-Jo Kang, Seung-Jae Lee (2002) A placebo-controlled, double-blind trial of ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum. Psychopharmacol Clin. Exp.* 17: 279–284
104. Wheatley D (1999) Ginkgo biloba in the treatment of sexual dysfunction due to antidepressant drugs. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 14: 511–513.
105. Lauerma H (1996) Successful treatment of citalopram-induced anorgasmia by cyproheptadine. *Acta Psychiatr Scand.* Jan;93(1): 69–70.
106. McCormik S, Olin J, Brotman AW (1990) Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients. *J. Clin Psychiatry* 1: 383–4
107. Arnott S, Nutt D (1994) Successful treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia by cyproheptadine. *Br J Psychiat* 164: 838–9

108. Nelson EB, Shah VN, Welge JA, Keck PE Jr (2001) A placebo controlled, crossover trial of granisetron in SSRI-induced sexual dysfunction. *Clin Psychiatry* 62: 469–473.
109. Berk M, Stein DJ, Potgieter A, Maud CM, Els C, Janet ML, Viljoen E. (2000) Serotonergic targets in the treatment of antidepressant induced sexual dysfunction: a pilot study of granisetron and sumatriptan. *Int Clin Psychopharmacol.* Sep;15(5): 291–5
110. Jespersen S, Berk M, Van Wyk C, Dean O, Dodd S, Szabo CP, Maud C (2004) A pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study of granisetron in the treatment of sexual dysfunction in women associated with antidepressant use. *Int Clin Psychopharmacol.* May;19(3): 161–4
111. Lance R, Albo M, Costabile RA, Steers WD (1995) Oral trazodone as empirical therapy for erectile dysfunction: a retrospective review. *Urology.* Jul;46(1): 117–20.
112. Sullivan G (1988) Increased libido in three men treated with trazodone. *J Clin Psychiatry.* May;49(5):202–3.
113. Gartrell N (1986) Increased libido in women receiving trazodone. *Am J Psychiatry.* Jun;143(6):781–2
114. Fink HA, MacDonald R, Rutks I.R, Wilt T.J (2003) Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta- analysis *BJU International* 92; 441–446
115. Márcio Bernik, Antonio Hélio Guerra Vieira and Paula Villela Nunes (2004) Bethanecol chloride for treatment of clomipramine-induced orgasmic dysfunction in males. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 59(6): 357–360

116. Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ (1998) An open trial of oral sildenafilin antidepressant induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom* 67: 328–331.
117. Nurnberg, H. G, Gelenberg, A, Hargreave, T, Smith M & Siegel R. (1999, May 15–20). Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of sexual dysfunction in men taking selective serotonin reuptake inhibitors; new research poster number 595. American Psychiatric Association annual meeting, Washington, D.C.
118. Atmaca M, Kuloğlu M, Geçici Ö, Tezcan E (2001) Antidepresan ilaçlara bağlı erektil disfonksiyonda sildenafil kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 11: 106–110
119. Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J, Parker LM, Keith S (1999) Sildenafil for women patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychiatr Serv* 50: 1076–1078.
120. Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ (1998) An open trial of oral sildenafilin antidepressant induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom* 67: 328–331.
121. J. Berman, L.Berman, S. Toler, J.Gill and S.Haughies for the sildenafil (2003) Study group safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double blind, placebo controlled study. *J.Urol.* 170:2333–2338
122. Heaton JP (2000) Apomorphine: an update of clinical trial results. *Journal of Impotence Research* 12, Suppl 4, S67-S73.

123. Aukst-Margetic B (2005) An open-label series using loratadine for the treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. Jun;29(5): 754–6
124. Balogh S, Hendricks SE, Kang J (1992) Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine. J. Clin Psychiatry 53: 212–3
125. Balon R (1996) Intermittent amantadine for fluoxetine-induced anorgasmia. Journal of Sex Marital Therapy, 22(4): 290–2
126. Bartlik B, Kalan P, Kaplan HS (1995) Psychostimulants apparently reverse sexual dysfunction secondary to SSRI's. Journal of Sex Marital Therapy, 21: 264–71
127. Worthington JJ, Simon NM, Korbly NB, Perlis RH, Pollack MH (2002) Ropinirole for antidepressant-induced sexual dysfunction. Int Clin Psychopharmacol. Nov;17(6):307–10
128. Hamilton M (1960) A rating scale for depression, J Neurol Neurosurg Psychiatr, 23: 56–62, 1960
129. Akdemir A, Örsel S, Dağ I, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 4: 251–259
130. Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 32: 50–55.
131. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P (1998) Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması Türk Psikiyatri Dergisi 9(2):114–120

132. McGahuey C.A., Glenberg A.J., Laukes C., ve ark (1997) The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) validity and reliability. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association San Diego.
133. Soykan A (2004) The Reliability and Validity of Arizona Sexual Experiences Scale in Turkish ESRD Patients Undergoing Hemodialysis. *Int J Impotence Research* 16; 531-534
134. Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM) 76-338, Rockville, Md, National Institute of Mental Health
135. Perlis RH, Fava M, Nierenberg AA (2002) Strategies for Treatment of SSRI-Associated Sexual Dysfunction: A Survey of an Academic Psychopharmacology Practice. *Psychopharmacology. Harvard Rev Psychiatry*. 10: 109-114
136. Dording CM, Mischoulon D, Peterson TJ (2002) The Pharmacologic Management of SSRI-Induced Side Effects: A survey of Psychiatrists. *Annals of Clinical Psychiatry*, Vol.14, No.3, September
137. Gupta S, Moreland RB, Yang S, Gallant CM, Goldstein I, Traish A (1998) The expression of functional postsynaptic alpha2-adrenoceptors in the corpus cavernosum smooth muscle. *Br J Pharmacol* 123:1237-45.
138. Vaugeois JM, Corera AT, Deslandes A, Costentin J (1999) Although chemically related to amineptine, the antidepressant tianeptine is not a dopamine uptake inhibitor. *Pharmacol Biochem Behav*. Jun;63(2): 285-90.
139. Rogoz Z, Skuza G, Dlaboga D, Maj J, Dziedzicka-Wasylewska M (2001) Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on the central α_1 adrenergic system. *Neuropharmacology* 41: 360-368. Shen WW, Hsu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Prof. Dr. Suna Taneli, Yard. Doç.Dr. E.Yusuf Sivrioğlu, Yard. Doç.Dr. Aslı Sarandöl, Uzm. Dr. Cengiz Akkaya ve Uzm. Dr. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimimde katkısı bulunan Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Nöroloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Psikiyatri kliniği hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Desteklerini her zaman hissettiğim, tüm eğitim ve öğrenim hayatım süresince büyük fedakârlıklara katlanmak zorunda kalan anne ve babama, beni anlayış ve sabırla karşılayan eşime saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Isparta'da doğdum. İlkokulu Selçuklu İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise eğitimimi Isparta Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1995 yılında başladığım Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2001 yılında mezun olarak tıp doktoru diplomasını aldım.

Haziran 2002'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim.