

Erken Boşalma, Tedavisi ve Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin Etkinliği

Sultan Doğan¹, Mehmet Doğan²

ÖZET:

Erken boşalma, tedavisi ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin etkinliği

Bazı selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) erken boşalmanın tedavisinde giderek birinci seçenek haline gelmiştir. Bununla birlikte SSGI'nin, istek, uyarılma, orgazma ulaşma süresi ve orgazm kalitesi gibi cinsel işlevlerin pek çok yönünü etkiledikleri de bilinmektedir. Bu yazı erken boşalma tedavisinde SSGI'nin etkinlikleri, yan etkileri ve kullanıma biçimleri üzerine odaklanmıştır. Amaç literatür bilgilerini topluca sunarak, konunun netlik kazanan ve tartışmalı olan yanlarını inceleyip, klinisyenlerin gündelik uygulamalarına katkıda bulunabilmektir. SSGI'nin erken boşalma tedavisinde kullanılmaları ile ilgili çalışmalar 1990 yılı sonrasında yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle, SSGI ile ilgili olarak 1990 ile 2005 yılları arasındaki Medline, Pubmed, Ovid ve Türk Psikiyatri Dizini veri tabanları taranmıştır. Erken boşalma ile ilgili bilgi ve diğer tedavi yöntemleri konusunda, yıl sınırlaması olmaksızın aynı veri tabanları taranmış ve ulaşılabilen kaynaklar gözden geçirilmiştir. Bu gözden geçirmenin sonu da paroksetin, sertralin ve fluoksetin olmak üzere üç SSGI'nin erken boşalma tedavisinde etkili oldukları görülmüştür. Fluvoksaminin erken boşalma tedavisinde kullanılmaya uygun olmadığı, sitalopram konusunda da farklı çalışma sonuçları nedeniyle bir fikir birliği bulunmadığı belirlenmiştir. Paroksetinin boşalmayı geciktirme konusunda en etkili, aynı zamanda en fazla yan etkisi olan SSGI olduğu sonucuna varılmıştır. Yeni ve güçlü SSGI'nin kısa yanılama ömürleri nedeniyle etkileri hızla başlamakta ve plazma konsantrasyonları da aynı hızla düşmektedir. Bu özellikleri bir avantaj olarak düşünülmektedir. Ancak, yan etkiler, sürdürme tedavisi ve ken-diliğinden etki yitimi hala çözülmemiş sorunlar olarak kalmaktadır.

Anahtar sözcükler: Erken boşalma, tedavi, SSGI

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:87-99

ABSTRACT:

Premature ejaculation, treatment of the premature ejaculation and efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation

Some selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have increasingly become the first choice for the treatment of premature ejaculation. However, SSRIs have been reported to affect several aspects of sexual function, including libido, sexual arousal, time to reach orgasm, and orgasm quality. This paper focuses on the efficacy, side effects and dosage schedules of SSRIs in the treatment of premature ejaculation. We found that studies of the use of SSRIs in the treatment of premature ejaculation have been increased after 1990. We have searched Medline, Pubmed, Ovid and Türk Psikiyatri Dizini data bases between 1990 and 2005. The goal of this paper is to contribute to every day psychiatric practice. As pharmacotherapies, paroxetine, sertraline, and fluoxetine seem efficient in the treatment of premature ejaculation, but fluvoxamine is not. There is no agreement on the efficacy of citalopram. Paroxetine seems to be the most effective among the SSRIs in the treatment of premature ejaculation. On the other hand, it has the most powerful side effects. New and potent serotonin transport inhibitors with a short half-life may be advantageous for the treatment of premature ejaculation where an acute effect to delay ejaculation followed by a relatively rapid fall in SSRI plasma concentration might be desirable. However, the side effects, maintenance therapy and spontaneous loss of efficacy are still unresolved issues.

Key words: Premature ejaculation, treatment, SSRI

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:87-99

GİRİŞ

Boşalmada gecikmeye neden oldukları fark edilen daha önceki diğer ilaçlar gibi, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) de bu etkileri fark edildikten sonra, birincil kullanım amaçları dışında erken boşalma tedavisinde de sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Klinik gözlemlerimize göre erken boşalma yakınmasıyla başvuran hastaların önemli bir bölümü, daha ön-

ceden ürologlar veya psikiyatristler tarafından yada bir eczacı tarafından önerilen bir yada daha fazla SSGI grubu ilacı denemiş olarak gelmektedir. Gözden geçirme çalışmamızın amacı, SSGI'nin erken boşalmadaki etki mekanizmaları, kullanım biçimleri ve dozaj konularındaki bilgi birikimlerini topluca sunarak, psikiyatri pratiğinde bu alanda doğru kullanılmalarına katkıda bulunabilmektir. Bu amaçla Medline, Pubmed, Ovid ve Türk Psikiyatri Dizini veri tabanları

¹Psikiyatri Uzmanı, GOP Hastanesi, İstanbul-Türkiye
²Psikiyatri Uzmanı, Esenler Hayat Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr Sultan Doğan, Ataköy 5. Kısım E-2-5-D Blok
Daire:76, Bakırköy, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-533-386-2775
Faks / Fax: +90-212-615-3849

Elektronik posta adresi / E-mail address:
sultandogan@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
14 Temmuz 2006 / July 14, 2006

1990 ile 2005 yılları arası esas alınarak taranmış ve ulaşılabilen yayınlar gözden geçirilmiştir.

Literatürde SSGI'nin erken boşalma tedavisinde kullanımları ile ilgili çalışmalar ve yayınlar 4 ana grupta toplanmaktadır. Birinci grupta olgu bildirimleri ve açık çalışmalar, ikinci grupta bir SSGI'nün plasebo ile karşılaştırıldığı tek ya da çift kör çalışmalar, üçüncü grupta SSGI'nin kendi aralarında ve plasebo ile karşılaştırıldıkları çift kör çalışmalar, dördüncü grupta ise SSGI'nin yalnız başlarına kullanımları ile başka ilaç ya da yöntemlerle birlikte kullanılmalarının karşılaştırıldığı çalışmalar yer almaktadır. Yazımızda, biz de bu grupları esas alarak SSGI'ni sırayla incelemeye çalışacağız.

DSM IV ölçütlerine göre, minimal cinsel uyararla, vajinal girişten önce, giriş sırasında veya hemen sonrasında, kişinin istemeden boşalması, bu durumun sürekli ve tekrarlayıcı olması koşuluyla erken boşalma olarak tanımlanmaktadır. ICD 10 ise vajinal girişten sonraki 15 sn. içerisinde gerçekleşen boşalmayı erken boşalma olarak kabul etmektedir. DSM IV erken boşalma tanısı için bu durumun kişide sıkıntıya neden olması, kişiler arası ilişkilerini bozması ve herhangi bir psikoaktif maddenin doğrudan etkisine bağlı olmaması koşullarını da aramaktadır. Ayrıca, uyarılma sürecini etkileyen yaş, partnerin yeni olup olmaması, cinsel ilişki sıklığı gibi etkenlerin de göz önünde bulundurulması önerilmektedir (1).

Erken boşalma, yaşam boyu yada sonradan ortaya çıkmış olmasına, genel yada durumsal olmasına, psikolojik etkenlere veya birden fazla etkene bağlı olmasına göre de çeşitli alt gruplara ayrılmıştır. Ayrıca literatürde tedavi biçimi seçimine esas olmak üzere hiperorgazmik ve hipoorgazmik erken boşalma kavramları da tanımlanmaktadır (2-5).

Erken boşalma erkeklerde en sık görülen cinsel işlev bozukluğudur. Cinsel işlev bozukluğu olan erkeklerin %35-40'ında esas şikayetin erken boşalma olduğu bildirilmektedir (2,6,7). Erkek popülasyonunda %21 oranında görüldüğü, örnekleme ve kullanılan ölçütlere bağlı olarak görülme sıklığının %40-75 arasında değiştiği de bildirilmiştir (7,8).

Taniya varılırken erken boşalması olan kişinin yanı sıra varsa ve mümkünse cinsel partneri ile de görüşülmelidir. Aynı zamanda bir sertleşme problemi olup olmadığını belirlemek için ayrıntılı bir cinsel öykü alınmalıdır. Olguların çoğunda organik bir neden bulunma-

makla birlikte ayrıntılı ürolojik ve nörolojik muayene ve incelemeler yapılmalıdır (1,9). Laboratuvar testi olarak da en azından bir idrar analizinin yol gösterici olacağı belirtilmektedir (enfeksiyon, glikoz seviyesi vb) (8).

BOŞALMA VE ERKEN BOŞALMANIN FİZYOLOJİSİ

Normal boşalma refleksinde penis başının uyarılmasıyla reseptörler dorsal ve pudental sinirler yoluyla sakral korda sinyal gönderirler. Sakral korddan sinyaller T 10-12 seviyesindeki intermediolateral kolonlara gönderilir. Efferent sinyaller preganglionik sempatik sinirler yoluyla ganglionlara gider. Buradan da hipogastrik ve pelvik sinirler yoluyla pelvik pleksusa ulaşırlar. Buradan çıkan sinyaller ise emisyonu neden olan kavernöz sinüslere gider. Emisyon basıncı pudental ve pelvik sinirler yoluyla sakral 2-4'e sinyal olarak gönderilir. Buradaki Onuf çekirdeklerindeki motor nöronlar pudental sinirler yoluyla bulbo-iskio-kavernöz kaslara sinyal gönderirler ki bu da boşalmaya neden olur. Beyinde ise medial preoptik alan, paraventriküler çekirdekler ve nükleus paragigantocellularis (nPGI) ilgili merkezler olarak anılmaktadırlar. nPGI'nin lumbosakral spinal korda olan projeksiyonları boşalmanın tonik inhibisyonunda rol oynamaktadır. Boşalma ve erken boşalmanın fizyolojisi ve nedenleri ile ilgili bilgilerimiz henüz yetersizdir. İnsan ve hayvan çalışmalarında, 5-HT 1A reseptörlerinin uyarılmasının boşalma süresini kısalttığı, 5-HT 2C reseptörlerinin uyarılmasının ise boşalmayı geciktirdiği gösterilmiştir (10-12). Serotonerjik ilaçların boşalmayı geciktirdiği ya da tamamen engellediği de bilinmektedir. Alfa reseptör uyarımının periferde kolinerjik lifler sayesinde düzenleyici rol oynadığı, serotoninin ise beyin düzeyinde etkili olduğu söylenilmekteyse de boşalmanın ana nörotransmitteri konusundaki tartışmalar kesinlik kazanmamıştır (8,10,12).

Erken boşalma etyolojisinde:

1. Penil hipersensitivitenin
2. Hiperekstible boşalma refleksinin
3. Santral sinir sisteminde düşük serotonin transferinin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

SSGI'NİN OLASI ETKİ MEKANİZMALARI

Erken boşalmada santral düzeyde 5-HT 2C hiposen-

sitivitesinin ya da 5HT1A hipersensitivitesinin rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür. Son zamanlarda farelerle yapılan bir çalışmada, 5-HT 1A agonisti verilen farelerin boşalma sürelerinin kıaldığı, SSGI verilmesinin bu durumu tersine çevirdiği ve boşalma sürelerini uzattığı, dolayısıyla SSGI'nin 5-HT 1A desensitizasyonu yoluyla etkilerini gösterdikleri; bu yolla nPGI'nin spinal korddaki projeksiyonlarıyla boşalma üzerindeki inhibe edici etkisinin artırıldığı bildirilmektedir (11). Halen antidepresan olarak kullanılan fluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram ve fluvoksamin gibi SSGI ilaçların erken boşalmadaki etkinlikleri arasındaki farklılıkları farmakokinetiklerini esas alarak inceleyen ve etkinlik farklarını buna dayandıran herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Sitalopram bölümünde de bahsedileceği üzere SSGI ilaçların seçiciliklerinin de etkinliklerinde rol oynamadığı belirtilmektedir. Halen araştırma safhasında bulunan, etkisi hızlı başlayan ve yarılanma ömrü kısa SSGI'nin bu özellikleri etkinliklerini artırmamaktadır. Yalnızca yan etkilerin azalacağı ve erken boşalmadaki etkilerini kendiliğinden yitirme sorununun ortadan kalkacağı umulmaktadır.

Sadece fizyolojik düzeyde düşünülmemesi gereken erken boşalma karmaşık bir bozukluktur. Anksiyete gibi psikopatolojik yönü, hipogonadotropik hipogonadizm gibi endokrin yönü ya da hipereksitabilite ve hipersensitivite ile giden periferik sinir patolojileri gibi nörolojik bir yönü bulunabilir. Fizyolojik çalışmalarda olası kısalmış bulbokavernöz refleks dışında gösterilebilir net bir patoloji bulunamamıştır (8,14-16).

Psikopatolojik yönden, cinsel ilişki ile ilgili performans anksiyetesinin, vajina korkusunun, kültürel koşulların, ilişkinin çabuk bitirilmesi gereken veya yakalanma olasılığı bulunan durumlarda cinsel ilişkiye girmenin (erkeklerde çabuk orgazma şartlanma) erken boşalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (2). Halihazırda partnerin, erken boşalması olan erkek üzerinde önemli bir etkisinin olduğu, stresli ve yolunda gitmeyen evlilik ya da ilişkilerin bozukluğu şiddetlendirdiği savunulmaktadır (2,17).

TEDAVİ

Tedavide, kognitif, dinamik ve davranışçı yönelimli terapi yöntemleri uygulanmıştır ve halen uygulanmaktadır. Bunların en belli başlıları Semans'ın pause ma-

nevrasi, Masters ve Johnson'ın pause-squeeze (sıkma) tekniği ile Kaplan'ın stop-start (dur-başla) tekniğidir. Bu teknikler basit, uygulanması kolay ve etkili yöntemlerdir. Başarı oranının %43 ile %100 arasında olduğu bildirilmektedir. Ancak çoğunlukla tedavi için partnere de ihtiyaç duyulması, birden fazla seansı hastaların kabul etmemesi ya da bazen hiç etkili olmamaları gibi olumsuz yanları vardır. 6-8 ile 10-12 seans arasında değişen sürelerle uygulanmaktadırlar (8,18,19).

Bazı ilaçların yan etki olarak boşalmada gecikmeye neden olduklarının gözlemlenmesinden sonra bu ilaçların erken boşalma tedavisinde kullanılmaları gündeme gelmiştir. Boşalmada gecikmeye neden olan ilaçlar grubunda anksiyolitikler, antipsikotikler, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve SSGI sayılabilir. Etkinlik ve iyi tolere edilebilmeleri nedeniyle klomipramin ve SSGI bu alanda en çok tercih edilen seçeneklerdir (20-27). Lokal anestetikler de erken boşalma tedavisinde tek başlarına ya da ek tedavi olarak kullanılmışlardır. Halen de kullanılmaktadırlar (28-30). Ayrıca, sildenafil vb fosfodiesteraz inhibitörlerinin erken boşalma tedavisinde tek başlarına ya da kombine olarak kullanımları ile ilgili yayınlar da vardır. Diğer yöntemlerle tedaviye yanıt alınmadığında yada sertleşme bozukluğu ile birlikte görülen erken boşalmalar da yüksek başarı oranları bildirilmektedir (8).

SSGI'nin erken boşalma tedavisinde kullanılmaları ile ilgili 1966-2004 yılları arasındaki yayınları değerlendiren bir gözden geçirme çalışmasında halen bir takım soru işaretleri bulunmakla birlikte SSGI'nin erken boşalma tedavisinde ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasında etkili oldukları bildirilmiştir (31,32).

FLUOKSETİN

90'lı yılların ilk yarısında birbirinden bağımsız iki ayrı grup, günlük 20-40 mg. dozlarında fluoksetin ile erken boşalması olan erkeklerde tatmin edici sonuçlar alındığını bildirmişlerdir (33,34). 11 denekle yapılan 8 haftalık açık bir çalışmada 20-40 mg dozlarında, 9 denekte (%82) intravajinal boşalma süresindeki değişimin anlamlı olduğu bulunmuştur. 2 vakada 60mg/gün'e çıkılması gerekmiştir. Çalışmada boşalma süresindeki uzama denegin bildirimiyle belirlenmiştir (35).

3 ayrı plasebo kontrollü çift kör çalışmada da fluoksetinin intravajinal boşalma süresini plaseboya göre

anlamli düzeyde uzattığı ve üstün olduğu belirlenmiştir (36-38). Bunlardan sınırlı sayıda denekle yapılan ve sürenin kronometre ile belirlendiği bir çalışmada, 1. hafta 20 mg/gün sonra 40 mg/gün fluoksetin verilen 7 denekte intravajinal boşalma süresi 25 sn.den 180 sn.ye uzamış ve uzama plaseboya göre anlamli düzeyde üstün bulunmuştur. 15 denekle yapılan yine çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada da intravajinal boşalma süresindeki uzama bakımından fluoksetinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiş ve toplam başarı oranı %80 olarak verilmiştir.

40 mg/gün fluoksetin, 100 mg/gün sertralin, 50 mg/gün klomipramin ve plasebo kullanılarak yapılan çift kör bir çalışmada her hasta, her ilacı ve plaseboyu 4 hafta süreyle almış ve aralarda 1'er haftalık ilaçtan arınma dönemleri bırakılmıştır. Bu çalışmayı 53 hastanın 36'sı tamamlayabilmiştir. Intravajinal boşalma süresi ortalama 46 sn.den plasebo için 2,27 dk.ya; fluoksetin için 2,30 dk.ya; sertralin için 4,27 dk.ya; klomipramin için de 5,75 dk.ya çıkmıştır. En etkili ilaç %69,4'lük başarı oranıyla klomipramindir. Bunu %33,3 ile sertralin ve % 13,9 ile fluoksetin takip etmektedir. Klomipramin cinsel doyum açısından da plaseboya ve diğer ilaçlara göre daha etkili olmakla birlikte yan etkileri en fazla olan ilaçtır (39).

Plasebo kontrollü olmayan başka bir çalışmada ise fluoksetin ile sertralin karşılaştırılmıştır. Hastalar birinci hafta 20 mg/gün, sonrasında 40mg/gün fluoksetin almışlardır. Sertralin dozu ise 50 mg/gün olarak sabit kalmıştır. Fluoksetin grubunda 26 hastanın %73'ünün, sertralin grubunda 31 hastanın %71'inin ya tam düzeldiği ya da kısmen iyileştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada boşalma süresindeki uzamanın ve hastanın bundan memnun olup olmadığının tespitinde kişinin bildirimi esas alınmıştır (40).

Boşalma süreleri 1 dk.nın altında olan 51 erkeklerle yapılan daha karmaşık, 6 haftalık bir çalışmada da, hastalara 20 mg/gün fluoksetin, 100 mg/gün fluvoksamin, 20 mg/gün paroksetin ve 50 mg/gün sertralin ile plasebo verilmiştir. Bu çalışmada intravajinal boşalma süresindeki gecikme esas alınarak değerlendirme yapılmış ve süre kronometre ile belirlenmiştir. En güçlü gecikmenin paroksetinde görüldüğü, onu sırasıyla fluoksetin ve sertralinin takip ettiği; gecikme süresinin fluoksetin, sertralin ve paroksetin için klinik olarak yeterli ve istatistiksel olarak anlamli olduğu bildirilmiştir. Ancak fluvoksamin plasebodan üstün olmasına rağmen klinik olarak etkinliği yeterli bulunmamıştır (41).

Son olarak fluoksetinin tek başına kullanımının, fluoksetin+lokal lidokain kullanımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmadan söz edilecektir. Bu çalışmada 26 hastaya 20 mg/gün fluoksetin, 27 hastaya da fluoksetine ilave olarak lokal lidokain uygulaması verilmiştir. Sadece fluoksetin kullanan grup için başarı oranı %73.1, ilave lidokain kullanan grup için %82.3 olarak bildirilmiştir. Süre ve başarı hastanın bildirimine dayandırılmıştır (42). Yakın zamanda yapılan kombine kullanımla ilgili bir çalışmada da fluoksetinin lokal anestetiklerle birlikte kullanılsın ya da kullanılsın erken boşalmanın tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sırasında tedaviyle eş zamanlı olarak prostatit, pelvik ağrı, sertleşme bozukluğu ve anksiyetenin yüksek oranda görüldüğü belirtilmektedir (43). Fluoksetin ile ilgili çalışmalarda ağız kuruluğu, konstipasyon, cinsel istekte azalma, uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, gastrointestinal rahatsızlık, halsizlik gibi yan etkiler bildirilmiştir (8). Netice olarak fluoksetin erken boşalmanın tedavisinde en etkili si olmamakla birlikte etkili bir ilaç olarak görünmektedir.

Tablo 1: Fluoksetin Çalışmalarında Başarı Oranları ve İntravajinal Boşalma Süresindeki Değişimler

	n	doz	Çalışma süresi	Çalışma öncesi boşalma süresi	Çalışma sonrası boşalma süresi	Başarı oranı %
Lee ve ark. 1996	11	20-40 mg	8 hafta	-----	-----	82
Kara H. 1996	7	20-40 mg	2 hafta	25 sn	180 sn	---
Haensel 1998	15	5-10 mg	4 hafta	-----	-----	80
Kim ve ark. 1998	36	40 mg	4 hafta	46 sn	2.5 dk	13.9
Başar 1999	31	20-40 mg	----	-----	-----	73.1

SERTRALİN

Diğer antidepresanlarda olduğu gibi 50-100 mg/gün dozlarındaki sertralinin de erken boşalma tedavisinde yararlı olduğunu bildiren çok sayıda olgu bildirimi vardır. 16 denekle yapılan açık çalışmalardan birinde 50 mg/gün sertralin ile erken boşalması olan erkeklerin %87.5'inin tedaviye cevap verdiği bildirilmiştir (44). Diğer bir açık çalışmada da 50-100 mg/gün dozlarındaki sertralinin 24 hastada boşalma süresini 5.9 dakikaya kadar çıkardığı saptanmıştır (45). Ortalama boşalma süreleri 1 dk. olan 46 kişilik bir grupla yapılan başka bir açık çalışmada ise hastalara 25 mg/gün sertralin verilerek tedaviye başlanılmış, 3'er haftalık aralarla doz sırasıyla 50 ve 100 mg'a çıkarılmıştır. 25 mg/gün dozunda ortalama boşalma süresi 7.6 dk.ya, 50 mg/gün dozunda 13.1 dk.ya, 100 mg/günde ise 16.4 dk.ya çıkmıştır. 50 mg/gün dozunda 4 hastada, 100 mg/gün dozunda 10 hastada anorgazmi görülmüştür. Diğer yan etkiler göz önüne alındığında 25 mg/gün dozunda 1 hastada ağız kuruluğu ve iştahsızlık, 1 hastada da hafif dispepsi, 100 mg/gün dozunda ise 2 hastada sertleşme bozukluğu ve libidoda azalma, 2 hastada ağız kuruluğu ve iştahsızlık, 2 hastada hafif dispepsi, 2 hastada da anksiyete saptandığı bildirilmiştir (46).

Plasebo kontrollu, tek kör bir çalışmada ise 50 mg/gün sertralinin boşalmadaki gecikmeyi 3.2 dk.ya kadar uzattığı bildirilmiştir (47). Plasebo kontrollu, çift kör çalışmalar da sertralinin etkinliğini ve plaseboya üstünlüğünü göstermektedir. 52 hastayla yapılan 8 haftalık bir çalışmada sertralinin iyi tolere edildiği ve boşalma süresinde yeterli ve istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme sağladığı gösterilmiştir (48). 22 hastaya 50 mg/gün sertralin, 15 hastaya plasebo verilerek yapılan bir çalışmada da yan etki sebebiyle tedaviyi bırakan hasta olmadığı, sertralinin belirgin olarak plaseboya üstün olduğu belirlenmiştir. Sözü edilen her iki çalışmada da boşalma süresi hastanın bildirimine göre belirlenmiştir (49). Sertralinin plazma seviyesinin oral alınımdan 4-8 saat sonra pik yaptığını göz önüne alarak planlanan bir açık çalışmada erken boşalması olan 24 hastaya 2 hafta boyunca her gün 50 mg/gün sertralin verilmiştir. Sonraki haftalarda ise sadece cinsel ilişkide bulunacakları günlerde, saat 17.00'de 50 yada 100 mg/gün sertralin verilmiştir. 6 hafta süren çalışmayı 18 hasta tamamlayabilmiştir. Tedavi öncesi 23 ± 19 sn olan ortalama boşalma süresi, 2 hafta süreli sertralin tedavisi so-

nunda 5.9 ± 4.2 dk; sadece cinsel ilişki günleri sertralin alınan ikinci 2 haftalık dönem sonunda ise 5.1 ± 3.8 dk; 6 haftanın sonunda da 4.5 ± 2.7 dk. olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada tedavi öncesi ve sonrası hem hastaların hem de eşlerinin memnuniyet puanlarının anlamlı düzeyde arttığı da bildirilmiştir. 1 hastada boşalmada istenilenden fazla uzama, 2 hastada yorgunluk, 1 hastada uyuşukluk şeklinde yan etkiler saptanmıştır (50).

Fluoksetin ile ilgili bölümde bahsedilen, çift kör, plasebo kontrollu, bir kaç SSGL'nün karşılaştırıldığı 3 ayrı çalışmadan ikisinde sertralinin başarı oranı %33 ve %71 olarak bildirilmiştir (39,40). 3. çalışmada ise etkinlikte paroksetin, fluoksetin ve sertralin şeklinde bir sıralama yer almıştır (41). Sertralin, paroksetin ve nefazadonun karşılaştırıldığı 48 hastalık bir grupla yapılan, çift kör, plasebo kontrollu çalışmada ise hastalara 6 hafta boyunca 50 mg/gün sertralin, 20 mg/gün paroksetin, 400 mg/gün nefazadon ve plasebo verilmiştir. Boşalma süresindeki uzama kronometre ile tespit edilmiştir. Bu çalışma sonunda boşalmadaki en güçlü gecikmeyi paroksetinin sağladığı, sertralinin orta düzeyde bir gecikmeye neden olduğu, nefazadonun ise önemli bir gecikme sağlamadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada sertralin ve paroksetin gruplarında bazı hastalarda cinsel istek ve penis sertliğinde hafif bir azalmadan söz ediliyorsa da etkilenen hasta sayısı ve etkilenme derecesi ile bunun nasıl ölçüldüğü ile ilgili bilgi yoktur (51).

Sertralin ile yapılan başka bir çalışmada ise amaç, SSGL'nin yaşam boyu erken boşalması olanlar ile, sertleşme bozukluğu nedeniyle sildenafil ile tedavi edilmekte olan hastalarda ortaya çıkan erken boşalmadaki etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. 87 hastanın yer aldığı bu çalışmada her iki gruba da cinsel ilişkiden 4 saat önce 50 mg sertralin verilmiş ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası boşalma süreleri yanında cinsel doyum puanları da karşılaştırılmıştır. 6 ayın sonunda sertralinin her iki grupta da boşalma süresini uzattığı ancak yaşam boyu erken boşalma grubundaki uzamanın, sildenafil kullanan gruptan anlamlı olarak daha fazla olduğu; cinsel doyum puanlarının da yaşam boyu erken boşalma grubunda daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Sertleşme bozukluğu olan ve sildenafil ile tedavi edilenlerin yaklaşık 1/4'ünde erken boşalma ortaya çıktığı ve SSGL'nin bu grupta yaşam boyu erken boşalması olanlardaki kadar etkili olmadıkları sonucuna varılmıştır. Yan etkiler konusunda bilgi verilmemiştir (52).

Tablo 2: Sertralin Çalışmalarında Başarı Oranları ve İntravajinal Boşalma Süresindeki Değişimler

	n	doz	Çalışma süresi	Çal. Öncesi boş. süresi	Çal.sonrası boş süresi	Başarı oranı %
Balbay ve ark. 1998	16	50 mg	----	----	----	87.5
Wise TN 1994	24	50-100 mg	----	----	5.9 dk	
McMahon 1998	46	25 mg 50 mg 100 mg	3 hafta 3 hafta 3 hafta	1 dk 1 dk 1 dk	7.6 dk 13.1 dk 16.4 dk	----
Kim ve ark. 1998	36	50 mg	4 hafta	46 sn	4.27 dk	33.3
Başar ve ark. 1999	31	50 mg	----	----	----	71
Kim ve ark. 1999	24	50 mg	2 hafta	23±19 sn	5.9±4.2 dk	----
Chia S. 2002	87	50 mg	6 ay	46 sn	247.2 sn	----

PAROKSETİN

Yaş ortalamaları 28 olan ve 14 tanesi vajinal girişten önce boşalan 32 hastayla yapılan bir çalışmada 20 mg/gün paroksetinin her akşam verildiği ve 14 gün sonra tüm hastaların tedaviye cevap verdikleri, boşalma süresinin uzadığı, ancak 19 hastada (%61) uykusuzluk, 21 hastada da (%68) hafif konfüzyon ortaya çıktığı, buna rağmen sadece 2 hastanın tedaviyi bıraktığı, 2 aylık tedavinin kesilmesinden 3 hafta sonra erken boşalmanın %90 oranında yinelediği bildirilmiştir (53).

Diğer bir açık çalışmada 61 hasta 20 mg/gün paroksetin ile tedavi edilmiş, yanıt verenlerin tedavisi sadece gerektiğinde (cinsel ilişki günlerinde) kullanım şeklinde sürdürülmüştür. İlk grupta boşalma süresinin 3.9 dk. ya, ikinci grupta 1.5 dk. ya kadar uzadığı, 5 hastada boşalmanın hiç olmadığı belirtilmiştir. 1 hastada anoreksi, 3 hastada gastrointestinal rahatsızlık hissi ve 2 hastada cinsel istekte azalma şeklinde yan etkiler belirlenmiştir (54). 20 hasta ile yapılan başka bir açık çalışmada da hastalara 3 ve 6 aylık sürelerle 10 mg/gün ve 20 mg/gün paroksetin verilmiş, 10 mg/gün kullanan grupta tedaviye yanıt verme oranı %60, 20 mg/gün kullanan grupta %80 olarak belirlenmiştir. 20 mg/gün grubunda tedavinin ilk haftasında asteni ve somnolans görüldüğü de kaydedilmiştir (55).

Tek kör, çaprazlamalı iki çalışmada da paroksetin ve plasebo karşılaştırılmıştır. 42 hastanın yer aldığı birinci çalışmada bir grup hastaya 3 hafta süreyle 10 mg/gün, ardından 4 hafta süreyle sadece cinsel ilişki günlerinde 20 mg/gün paroksetin verilmiştir. Aynı iş-

lem plasebo kullanan grup için de yapılmıştır. Başlangıçta 0.5 dk. olan ortalama boşalma süresi 7 haftanın sonunda paroksetin grubu için ortalama 5.8 dk., plasebo grubu için 1.1 dk. olarak bulunmuştur. Çaprazlamadan sonra paroksetin grubu için 7. haftanın sonunda ortalama boşalma süresi 6.1 dk., plasebo için 0.6 dk olarak belirlenmiştir. 26 hasta ile yapılan ikinci çalışmada ise cinsel ilişki öncesi bir gruba paroksetin bir gruba da plasebo verilmiştir. 4 haftalık tedavinin ardından 3 haftalık ilaçtan arınma dönemi beklenmiş ve hastalar çaprazlanmıştır. Çaprazlama öncesi paroksetin grubunda ortalama boşalma süresi 3.2 dk, plasebo grubunda 0.45 dk; çaprazlama sonrası paroksetin grubunda 3.5 dk, plasebo grubunda 0.6 dk olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışmada paroksetin plaseboya üstün bulunmuş ve yan etkilerden söz edilmemiştir (56).

Plasebo kontrollü çift kör küçük bir çalışmada 8 hastaya ilk hafta 20 mg/gün sonraki 5 hafta boyunca da 40 mg/gün paroksetin, 9 hastaya da plasebo verilmiştir. Paroksetin grubundan 2 hasta yan etkiler nedeniyle çalışmayı tamamlayamamıştır. 6 haftanın sonunda paroksetinin plaseboya üstün olduğu ve boşalmadaki gecikmenin 10 dk. ya kadar uzadığı sonucuna varılmıştır (57). Yine aynı çalışmacılar tarafından yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada da paroksetinin 20 mg/gün ile 40 mg/günlük dozları karşılaştırılmış ve her iki doz grubu da plaseboya üstün bulunmuştur. 20-40 mg dozları arasında etkinlik bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı da belirtilmiştir (58).

Daha önceki bölümlerde de sözü edilen ve paroksetinin boşalma süresine etkisi bakımından diğer anti-

depresanlarla karşılaştırıldığı çalışmalar da vardır. Sözü edilen bu çalışmalarda boşalmadaki en güçlü gecikmeyi paroksetinin sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmalardan birincisinde paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin ile, ikincisinde sertralin ve nefazodon ile, üçüncüsünde mirtazapin ile karşılaştırılmıştır (41,51,59,60).

Bir çalışmada da gerektiğinde, cinsel ilişkiden 3-5 saat önce kullanılan klomipramin, sertralin, paroksetin ve sildenafil ile sıkma tekniği (pause-squeeze) etkinlik ve güvenilirlik bakımlarından karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ortalama boşalma süreleri 1 dk.'nın altında olan 32 kişilik gruba her tedavi 4 haftalık süreyle verilmiş, 2 haftalık arınma döneminden sonra çaprazlama yapılmıştır. Her dönem için anksiyete ve cinsel doyum puanları saptanmış, intravajinal boşalma süresi ölçülmüştür. Boşalma süresi hasta tarafından kullanılan saatle belirlenmiştir. Intravajinal boşalma süresinin klomipramin ile 4 dk.ya, sertralin ile 3 dk.ya, paroksetin ile 4 dk.ya, sildenafil ile 15 dk.ya, sıkma tekniğiyle 3 dk.ya ulaştığı görülmüştür. Her üç SSGI' de etkinlik bakımından birbirine yakın bulunmuş, paroksetinin sıkma tekniğine üstün olduğu, en iyi etkinin ise sildenafil ile elde edildiği bildirilmiştir. Paroksetin ile 2 hastada ağız kuruluğu, 1 hastada bulantı, 2 hastada esneme şeklinde yan etkiler tespit edildiği kaydedilmiş ancak cinsel yan etkilerden söz edilmemiştir (61).

20 hastanın yer aldığı, paroksetin, klomipramin, fluoksetin, sertralin ve venlafaksin karşılaştırıldığı 12

haftalık bir çalışma sonunda da paroksetinin %85'lik başarı oranı ve boşalma süresindeki 12 dk. ortalama artış ile diğer ilaçlara üstün olduğu bildirilmiştir (62).

Diğer ilginç bir çalışmada ise tek başına paroksetin ile paroksetin+sildenafilin etkinlikleri, yan etkileri ve cinsel doyum puanları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da 40'ar hastanın yer aldığı çalışmada her gruba 21 gün boyunca 10 mg/gün paroksetin verilmiştir. Takip eden 6 ay boyunca hastalar sadece cinsel ilişkiden 3-4 saat önce 20 mg/gün paroksetin almışlardır. Paroksetin+sildenafil grubunda ise sildenafil ilişkiden 1 saat önce verilmiştir. 3. ve 6. aylarda yapılan karşılaştırmalarda, her iki grupta da boşalmadaki gecikmenin yeterli ve anlamlı olduğu; ancak paroksetin+sildenafil tedavisinin hem boşalma süresindeki gecikme hem cinsel doyum ve cinsel ilişki sıklığı bakımlarından sadece paroksetin tedavisine üstün olduğu belirlenmiştir. Sildenafil kullananların %15'inde yüz kızarması, %20'sinde baş ağrısı görülürken, baş ağrısı oranı sadece paroksetin alan grup için %10 olarak belirlenmiştir. Sadece paroksetin alanlardan 1 hastada boşalamama (%2.5), 5 hastada gastrointestinal rahatsızlık hissi ve bulantı (%12.5), 2 hastada cinsel istekte azalma (%5) şeklinde yan etkiler de saptanmıştır (63). 100 hasta ile yapılan benzer bir çalışma sonucunda da diğer tedavilere cevap vermeyen yaşam boyu erken boşalması olan hastaların paroksetin+sildenafil kombinasyonunun yanı sıra psikolojik ve davranışsal destekten yarar gördükleri

Tablo 3: Paroksetin Çalışmalarında Başarı Oranları ve İntravajinal Boşalma Sürelerindeki Değişimler

	n	doz	Çalışma süresi	Çal.öncesi boş süresi	Çal.sonrası boş süresi	Başarı oranı%
Ludovico. 1996	28	20 mg	2 ay	30-60 sn	15-20 dk	100
McMahon ve ark. 1998	42	10 mg 20 mg	3 hafta 4 hafta	0.5 dk 0.5 dk	4.3 dk 5.8 dk	71
Paulis. 1997	20	10 mg 20 mg	3 ay 3 ay	---- ----	---- ----	60 80
Waldinger ve ark. 1994	14	20-40 mg	5 hafta	1 dk	10 dk	----
Waldinger ve ark. 1997	27	20 mg 40 mg	7 hafta 7 hafta	3 sn 10 sn	5 dk 9 dk	---- ----
Waldinger ve ark. 2001	48	20 mg	6 hafta	21 sn	108 sn	----
Waldinger ve ark. 2001	15	20 mg	5 hafta	1 dk	170 sn	----
Abdel Hamid ve ark. 2001	31	20 mg	4 hafta	0.5-1.5 dk	4 dk	----
Leyson JFL. 1998	20	20 mg	----	----	12 dk artış	85

bildirilmiştir (64). Benzer bir çalışmada da, SSGL'nin genç ve hiperorgazmik formda erken boşalması olanlarda; sildenafil, tadalafil ve vardenafilin ise daha yaşlı, sertleşme bozukluğunun da eşlik ettiği, hipoorgazmik hastalarda kullanılması önerilmektedir (5).

FLUVOKSAMİN

Çalışmalar fluvoksaminin neden olduğu boşalmadaki gecikmenin plaseboya üstün olmadığını, dolayısıyla erken boşalmanın tedavisinde kullanılmaya uygun olmadığını göstermektedir (8,11,41,65). Boşalma süreleri 1 dk.nın altında olan 51 erkek ile yapılan 6 haftalık bir çalışmada 100 mg/gün fluvoksamin, paroksetin, fluoksetin ve sertralin ile karşılaştırılmıştır. Çalışma plasebo kontrollu yapılmıştır. Bu çalışmada intravajinal boşalma süresindeki gecikme esas alınarak değerlendirme yapılmış ve süre kronometre ile belirlenmiştir. Gecikme süresinin fluoksetin, sertralin ve paroksetin için klinik olarak yeterli ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ancak fluvoksamin plasebodan üstün olmasına rağmen klinik olarak etkinliği yeterli bulunmamıştır (41). Boşalmayı hızlandırıcı etkisi olan 5-HT 1A reseptör agonisti 8-OH-DPAT verilen farelerle yapılan bir çalışmada ise fluvoksaminin boşalma süresini uzatmadığı, paroksetinin uzattığı bildirilmiştir (11).

SİTALOPRAM

Sitalopramın erken boşalmadaki etkinliği ise tartışmalıdır. Paroksetin ile sitalopramın karşılaştırıldığı sabit doz, çift kör bir çalışmada paroksetinin intravajinal boşalma süresini 8,9 kat, sitalopramın ise 1,8 kat artırdığı, sitalopramdaki artışın anlamlı olmadığı, bu nedenle erken boşalma tedavisinde kullanılmaya uygun olmadığı, sonuç olarak 5-HT selektivitesinin boşalma gecikmesinde ana rolü oynamadığı, sitalopramın boşalmada gecikme istemeyen hastalarda antidepresan olarak kullanılmasının uygun olacağı bildirilmiştir (59). Başka bir kaynakta da sitalopramın boşalma süresinde orta derecede bir uzamaya neden olduğu, ancak bunun erken boşalma tedavisinde kullanılması için yeterli olmadığı bildirilmektedir (8). Son zamanlarda 58 hasta ile yapılan plasebo kontrollu, çift kör bir çalışmada ise, sitalopram intravajinal boşalma süresini uzatmakta, cinsel ilişkide doyum ve koitus sıklığını artırmakta plase-

boya üstün bulunmuştur (67). 26 hasta ile yapılan plasebo kontrollu bir çalışmada da hastalar sitalopram ve plasebo grupları olarak 13'er kişilik iki gruba ayrılmıştır. Sitalopram grubunda %38.5 çok iyi derecede düzelme, %30.8 iyi derecede düzelme saptanmıştır. Plasebo grubunda ise düzelme oranı %7.7 olarak verilmiştir. Değerlendirmeler, Klinik Global İzlenim ve Düzelme Ölçeği-I ve Yonsei Cinsel İşlev Envanteri-II'ye göre yapılmıştır. Sonuçta sitalopram plaseboya üstün bulunmuştur. Yan etkiler üzerinde durulmamıştır (68).

Sitalopram ile ilgili bir vaka bildirimini de oldukça ilginçtir. Depresyon nedeniyle sitalopram kullanmakta olan ve daha önceden erken boşalması bulunmayan 43 yaşındaki bir erkek hastada, tedavinin kesilmesinden 4-5 gün sonra ortaya çıkan cinsel organlarda aşırı hassasiyet ve erken boşalma (1 dk.nın altında) görüldüğü, ilaca yeniden başlanmasıyla sorunun düzeldiği, defalarca denenen çok yavaş ilaç bırakma girişimlerine rağmen her defasında erken boşalmanın yinelediği bildirilmiştir (69).

SSGL'İNİN BOŞALMAYI GECİKTİRİCİ ETKİLERİNİ YİTİRMELERİ

Literatürde erken boşalma ve tedavisine odaklanmayan, SSGL ile ortaya çıkan boşalma-orgazm gecikmelerini yan etki olarak değerlendirip, bu yan etkilerin kendiliğinden düzeliyor düzelmediğini, varsa düzelme oranlarını ve düzelmenin bağlı olduğu etkenleri inceleyen çalışmalar da vardır (32,70,71). Bu konudaki ilk çalışmalardan birisinde, bazı hastalarda SSGL ile oluşan cinsel yan etkilerin zamanla düzelebildiği bildirilmiş ancak oran ve süre hakkında yeterli bilgi verilmemiştir (71). Sertralin ile bupropionun karşılaştırıldığı 16 haftalık bir çalışmada da sertraline ile %40 oranında görülen orgazm gecikmesinin zamanla düzelmediği bildirilmiştir (72). SSGL'e bağlı orgazm gecikmesinin tedavinin 6. ayı sonunda değerlendirildiği bir çalışmada ise gecikme görülenlerin %9.7'sinde tam düzelme, %11.2'sinde ise kısmi düzelme görüldüğü bildirilmiştir (73). Paroksetin ile yapılan bir başka çalışmada da 6. ayın sonunda orgazm gecikmesi ve diğer cinsel yan etkilerin %30 oranında düzeldiği sonucuna varılmıştır (74). Sertralin ile yapılan 8 haftalık bir çalışmada ise erkeklerin %21.4'ünde orgazm gecikmesi görüldüğü, bu gecikmenin vakaların çoğunda hafif ya da orta derecede oldu-

ğu, 8 haftanın sonunda 32 hastanın 2'si hariç tamamında orgazm gecikmesinin düzeldiği bildirilmiştir (75). 108 hastayla başlanıp çeşitli nedenlerle eleme yada hastaların çalışmayı bırakması sonucu 16 hastayla tamamlanan bir çalışmada, 6. ayın sonunda 12 hastada (3 kadın, 9 erkek) SSGL tedavisi devam etmekteyken orgazm gecikmesinde düzelme görülmüş, bunların 8'inde (1 kadın, 7 erkek) düzelmenin tam olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada orgazm gecikmesinin kadınlarda daha şiddetli olduğu ve kadınlarda kendiliğinden düzelmenin daha az görüldüğü, erkeklerde ise boşalmadaki gecikmenin hafif ya da orta düzeyde olduğu, spontan düzelme oranının da daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (76).

TARTIŞMA

Gözden geçirilen çalışmaların tümü dikkate alındığında, intravajinal boşalma süresindeki uzama bakımından en güçlü etkiye sahip SSGL'nün paroksetin olduğu, onu sırasıyla sertralin ve fluoksetinin takip ettiği; sitalopram ve fluvoksaminin ise boşalma süresi üzerine önemli bir etkilerinin bulunmadığı görülmektedir (8,77). Kullanım biçimi göz önüne alındığında 3 ayrı yöntemle karşılaşılmaktadır. Birinci yöntem SSGL'nün her gün ve uzun süreli verilmesidir. İkinci yöntemde SSGL'ü sadece cinsel ilişki günlerinde ilişkiden 3-5 saat önce verilmektedir. Üçüncü yöntem ise SSGL'nün 2 ya da 3 hafta her gün düzenli kullanılmasından sonra gerektiğinde sadece cinsel ilişki öncesi kullanıma geçilmesidir. Gerektiğinde SSGL kullanılmasının agonistik etkisinin bulunduğu, uzun dönem kullanımın ise 2-3 haftadan sonra serotonin reseptörlerinde down-regülasyona neden olarak antagonist etki yaptığı bildirilmektedir (78). Çalışmalarda, gerektiğinde kullanımın da uzun dönem kullanım kadar etkili olduğu, ancak uzun dönem kullanımın ilave olarak, varsa mevcut psikiyatrik sorunları azaltıp, serum seks hormonu seviyelerini artırarak ve penil duyum eşğini yükselterek de etki ettiği savunulmaktadır (14,38,79).

SSGL'nin boşalmayı geciktirmeleri yanında, cinsellik üzerinde, boşalamama, cinsel istekte azalma, uyarılma güçlükleri gibi olumsuz yan etkileri olduğu bilinmektedir. Ağzı kuruluğu, konstüpsiyon, gastrointestinal rahatsızlık hissi, bulantı, uyku bozukluğu, tremor, deri döküntüleri, halsizlik ve anksiyete şeklinde yan etkile-

ri de görülebilmektedir (32,80-84). Duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, somatoform bozukluk ve uyum bozukluğu tanıları almış toplam 300 hasta ile yapılan bir çalışmada %32.7 oranında cinsel yan etkiler görüldüğü, en fazla bildirilen yan etkinin libido azalması olduğu, en fazla cinsel yan etkisi görülen ilaç paroksetin olmakla birlikte (%50), sertralinde %43.3, fluvoksaminde de %30 oranında cinsel yan etkiler görüldüğü ifade edilmektedir (85). SSGL'lerinin erken boşalma tedavisinde kullanılmaları sırasında ortaya çıkabilecek yan etkilerle baş etme yöntemleri olarak dozun azaltılması, sorun devam ederse SSGL'nün değiştirilmesi, doz azaltılması ile ilaç tolere edilir ancak etkinliği azalırsa SSGL'ne lokal anestetik, sildenafil, 5-HT₂, 5-HT₃, alfa₂ adrenerejik reseptör antagonisti veya 5-HT_{1A} ve dopamin reseptör agonisti eklenmesi önerilmektedir (8,32). Başlangıçta 2-3 haftalık sürekli kullanımı takiben geçilen, gerektiğinde kullanımın hem agonist hem de antagonist etkilerin bir arada görülmesi nedeniyle hem daha etkin olduğu, hem de bu yolla sözü edilen yan etkilerden kaçınılabildiği düşünülmektedir (78). Erken boşalmanın SSGL ile tedavisinin çerçevesini çizmek amacıyla yapılmış çalışmalar da vardır. Ancak üzerinde uzlaşılabilmiş net bir yöntem yoktur (7,31,86). Henüz yaygın olarak kullanıma girmemiş olmakla birlikte, hayvanlar ve insanlarla yapılan çalışmalarda kullanılan, etkisi çabuk başlayıp yanılma ömrü daha kısa olan SSGL' de bulunmaktadır (8). Bunlardan birisi olan dapoksetin erken boşalma için özel olarak geliştirilmiş bir SSGL'dür. Serotonin transport inhibitörü olarak ta anılmaktadır. Çalışmalarda oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır. 60 mg dozunda sadece cinsel ilişkiden 1-3 saat önce alınan dapoksetinin 9 aylık takip çalışması sonunda hala etkinliğini koruduğu, hatta intravajinal boşalma süresi çok kısa olanların daha fazla yarar gördükleri bildirilmiştir (87-91).

Gözden geçirilen çalışmaların önemli bir bölümünde yan etkiler ve sözü edilen diğer sorunlar üzerinde yeterince durulmadığı, çoğunlukla boşalmanın ne kadar geciktiği konusu üzerinde yoğunlaşıldığı fark edilmektedir. Çalışmalar içinde en uzun takip süresi 9 aydır. Tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği ile ilgili net bilgiler de yoktur. Çalışmalarda SSGL'ler etkinlik bakımından sıralanmışlarsa da, hastalarda hangi ilacın boşalma süresini ne kadar uzatacağını öngörebilmek mümkün değildir. Diğer yöntemlere göre daha ucuz ol-

dukları da söylenememektedir. Yaşı, eğitim düzeyi, partneri ile ilişkisi, birlikte sertleşme bozukluğu ya da başka fiziksel hastalığı bulunup bulunmadığı dikkate alınmaksızın, yeterli bir değerlendirme yapılmadan her erken boşalma hastasında birinci seçenek olarak SSGİ grubu bir ilacın önerilmesi uygun görünmemektedir. Bu durum, hızla ve en kolay yöntemle iyileşmeyi isteyen hastanın beklentilerini karşılamak adına, cinsel işlev bozuklukları tedavilerinin ilaca indirgenmesi anlamına gelmektedir. Bu nedenle invazif olmayan ve yan etkisi bulunmayan, daha kısa sürede sonuç alınabilen davranışçı terapi yöntemleri öncelikle göz önünde bulundurulmalıdır. Partnerin bulunmadığı, partnerin ve hastanın uyumsuz olduğu, kültürel ve entelektüel nedenlerle davranışçı terapi yöntemlerinin uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda, ya da bu yöntemlerle iyileşme sağlanamaması halinde SSGİ grubu ilaçların erken boşalma tedavisinde kullanılabileceklerini düşünmekteyiz. Bazı durumlarda da SSGİ ile davranışçı

terapi yöntemleri kombine edilerek tedavi uyumu ve etkinliği artırılabilir. Yan etkilerden sakınma ve etkinlik yitimine engel olma bakımından etkisi hızlı başlayıp, yarılanma ömrü kısa olan SSGİ'nin gelecek vaat ettikleri söylenebilir. Gözden geçirilen literatürde çift kör, plasebo kontrollu, intravajinal boşalma süresinin kronometre ile ölçüldüğü, cinsel doyumun yapılandırılması ölçeklerle puan olarak tespit edildiği çalışmalar bulunmakla birlikte, çalışmaların önemli bir bölümü açık ya da tek kördür. Bir çoğunda ise intravajinal boşalma süresi ve cinsel doyum sadece deneğin ifadelerine dayanılarak belirlenmiştir (92-93). Bu gibi eksikliklerden kaçınılarak, daha geniş hasta grupları ile daha uzun süreli, yan etkiler, ilaç kesilmesinden sonra erken boşalmanın yinelemesi, kendiliğinden etkinlik yitimi konularına daha çok önem veren, etkisi hızlı başlayan ve yarılanma ömrü kısa olan SSGİ'ni de kapsayacak yeni çalışmaların, SSGİ'nin erken boşalmada kullanılmalarına daha net bir çerçeve getirebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., Washington DC: American Psychiatric Association, 1994
2. Kaplan H I, Sadock B J. Synopsis of Psychiatry, 8th ed., p.689-690. Mass Publishing Co, Giza-Egypt, 1998
3. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: Clinical subgroups and etiology. J Sex & Marit Ther 1999; 15:130-134
4. Cooper AJ, Cemovsky ZZ, Colussi K. Some clinical and psychometric characteristics of primary and secondary premature ejaculators. J Sex & Marit Ther 1993; 19:276-288
5. Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Scropo FI. Premature ejaculation 3. therapy. Arch Ital Urol Androl 2004; 76 (4):192-198
6. Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: Prevalance and predictors. JAMA 1999; 281:537
7. Read S, King M, and Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: Prevalance, characteristics and detection by general practitioner. J Public Health Med 1997; 19:387
8. Segraves RT, Balon R. Sexual Pharmacology, Fast Facts, 1st ed., p. 267-285. W.W. Norton & Company, Inc. NY. 2003
9. Vale J. Ejaculatory dysfunction. B J U Int 1999; 83:557
10. Metz ME, Piyer JL. Premature ejaculation: A psychophysiological approach for assesment and management. J Sex & Marit Ther 2000; 26:293-320
11. de Jong TR, Pattij T, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Effects of chronic selective serotonin reuptake inhibitors on 8-OH-DPAT-induced facilitation of ejaculation in rats: A comparison of fluvoxamine and paroxetine. Psychopharmacology 2005; 179(2):509-515
12. Olivier B, van Oorschoot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behavior. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13(suppl 6):509-514
13. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol 2002; 168:2359-2367
14. Cohen PG, and Holbrook JM. Effects of fenfluramine on ejaculatory function, luteinizing hormone and testosterone levels in men with hypogonadotropic hypogonadism and premature ejaculation. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14:91
15. Ertekin C, Çolakoğlu Z, and Altay B. Hand and genital sympathetic skin potentials in flaccid and erectile penile states in normal potent men and patients with premature ejaculation. J Urol 1995; 153:76
16. Xin ZC, Choi YD, Rho KH, and Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patient with primary premature ejaculation. J Urol 1997; 158:451
17. Rowland DL, Strassberg DS, de Gouvara CA, Slob AK. Ejaculatory latency and control in men with premature ejaculation: An analysis across sexual activities using multiple sources of information. J Psychosom Res 2000; 48:69-77
18. Semans JH. Premature ejaculation: A new approach. South Med J 1956; 49:353-357

19. Masters W, Johnson V. Human sexual inadequacy. Boston: Little Brown & Co, 1970:92-115
20. Balon R. Antidepressants in the treatment of premature ejaculation. *J Sex & Marit Ther* 1996; 22:85-96
21. Baum N, Spieler B. Medical management of premature ejaculation. *Medical Aspects of Human Sexuality* 2001; 4:15-18, 23-25
22. Bennet D. Treatment of ejaculation praecox with monoamine-oxidase inhibitor. *Lancet* 1961; 2:1309
23. Kaplan PM. The use of serotonergic reuptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *J Sex & Marit Ther* 1994; 20:321-324
24. Mellgren A. Treatment of ejaculation praecox with thioridazine. *Psychother Psychosom* 1967; 15:454-460
25. Segraves RT. Treatment of premature ejaculation with lorazepam. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1240
26. Segraves R T. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:275-284
27. Singh R. Therapeutic use of thioridazine in premature ejaculation. *Am J Psychiatry* 1963; 119:891
28. Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995; 154:1360-1361
29. Morales A. Developmental status of topical therapies for erectile and ejaculatory dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; 12 (Suppl 4):580-585
30. Slob AK, van der Werff ten Bosch JJ. Premature ejaculation treated by local penile anaesthesia in an uncontrolled clinical replication study. *J Sex Res* 2000; 27:244-247
31. Moreland AJ, Makela EH. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1296-1301
32. Rosen RC, Lane RM, and Menza M. Effects of SSRI's on sexual function: A critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:67
33. Forster P, King J. Fluoxetine for premature ejaculation. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1523
34. Stratta P, Mancini F, Cupillari M, Rossi A, Casacchia M. Fluoxetine in premature ejaculation. *Human Psychopharmacology* 1993; 8:61-62
35. Lee HS, Song DH, Kim C-H, Choi HK. An open clinical trial of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:379-382
36. Kara H, Aydın S, Ağargün MY, Odabaş O, Yılmaz Y. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: A double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1996; 156:1631-1632
37. Yılmaz U, Tatlışen A, Turan H, Arman F, Ekmekçioğlu O. The effects of fluoxetine on several neurophysiological variables in patients with premature ejaculation. *J Urol* 1999; 161:107
38. Haensel SM, Klem TMAL, Hop WCJ, Slob AK. Fluoxetine and premature ejaculation: A double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:72-77
39. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: A double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1998; 159:425-427
40. Başar MM, Atan A, Yıldız M, Baykam M, Aydoğanlı L. Comparison of sertraline to fluoxetine with regard to their efficacy and side effects in the treatment of premature ejaculation. *Arch Esp de Urol* 1999; 152:1008-1011
41. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effects of SSRI antidepressants on ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:274-281
42. Atan A, Başar MM, Aydoğanlı L. Comparison of the efficacy of fluoxetine alone vs. fluoxetine plus lidocaine ointment in the treatment of premature ejaculation. *Arch Esp de Urol* 2000; 53:856-858
43. Richardson D, Goldmeier D. Pharmacological treatment for premature ejaculation. *Int J STD AIDS* 2005; 16:709-711
44. Balbay MD, Yıldız M, Şalvarcı A, Özsan O, Özbek E. Treatment of premature ejaculation with sertraline. *Int Urol Neph* 1998; 30:81-83
45. Wise TN. Sertraline as a treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:417
46. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride. *Int J Impot Res* 1998b; 10:181-184
47. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: A single-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Urol* 1998a; 159:1935-1938
48. Mendels J, Camera A, Sikes C. Sertraline treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:341-346
49. Biri H, Işen K, Şinik Z, Onaran M, Küpeli B, Bozkırlı I. Sertraline in the treatment of premature ejaculation: A double-blind, placebo-controlled study. *Int Urol nephrol* 1998; 30:611-615
50. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 pm for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999; 54:544-547
51. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. *J Clin Psychopharmacol* 2001a; 21:293-297
52. Chia S. Management of premature ejaculation-a comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. *Int J Androl* 2002; 25:301-305
53. Ludovico GM, Corvase A, Pagliarulo G, Cirillo-Marucco E, Pagliarulo A. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation. *British J Urol* 1996; 77(6):81-882
54. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride. *Int J Impot Res* 1999b; 11:241-246
55. Paulis G, Nupieri P. The use of paroxetine in the medical treatment of premature ejaculation. *Int J Andrology* 1997; 20 (Suppl 1): 88(abstrac 352)
56. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: Two single-blind, placebo-controlled, crossover studies. *J Urol* 1999a; 161:1826-1830

57. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psych* 1994; 151(9):1377-1379
58. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Ejaculation-retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: A double-blind, randomized, dose-response study. *British J Urol* 1997; 79(4):592-595
59. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRI's and ejaculation: A double-blind, randomized, fixed dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001b; 21:556-560
60. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: A double-blind, randomized, fixed dose study with mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 467-470
61. Abdel-Hamid IA, Nappar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impotence Res* 2001; 13:41-45
62. Leyson JFL. Comparative study between five psychotropic drugs in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1998; 159(Suppl.5):241
63. Salonia A, Maga T, Colombo R, et al. A prospective study comparing paroxetine alone vs. paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168:2486-2489
64. Chen J, Mabeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003; 61(1):197-200
65. Lane RM. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction, incidence, possible aetiology and implications for management. *J Pharmacol* 1997; 11:72
67. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation A double-blind, placebo-controlled, fixed dose, randomized study. *Int J Impot Res* 2005; 18:955-993
68. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Semerciöz A. The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: A placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2002; 14(6):502-505
69. Adson DE, Koltar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1804-1806
70. Waldinger MD, Olivier B. Sexual dysfunction and fluvoxamine therapy. (letter) *J Clin Psychiatry* 2001; 62:126-127
71. Herman JB, Brotman AW, Pollack MH, Falk WE, Biederman J, Rosenbaum J F. Fluoxetine-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:25-27
72. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Asher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:532-537
73. Montejo-Gonzales AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.3):10-21
74. Möller HJ, Berzevski H, Eckmann F, Ganzalves N, Kissling W, Knorr W, Ressler P et al. Double-blind multicenter study of paroxetine and amitriptyline in depressed inpatients. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26:75-78
75. Reimherr FW, Choinard G, Cohu CK et al. Antidepressant efficacy of sertraline: A double-blind, Placebo and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:18-27
76. Haberfellner EM, Rittmannsberger H. Spontaneous remission of SSRI-induced orgasm delay. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37:127-130
77. Waldinger MD, Olivier B. Utility of selective serotonin reuptake inhibitors in premature ejaculation. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:743-747
78. McMahon CG, Samali R. Pharmacological treatment of premature ejaculation. *Curr Opin Urol* 1999; 9:553
79. Kindler S, Dolberg OT, Cohen H, Hirschmann S and Kotler M. The treatment of comorbid premature ejaculation and panic disorder with fluoxetine. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:466
80. Mitchell JE, Popkin MK. Antidepressant drug therapy and sexual dysfunction in men: A review. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3:76-79
81. Remy L. The effect of selective 5HT re-uptake inhibitors on 5-methoxy-N-dimethyltryptamine induced ejaculation in the rat. *Br J Pharmacol* 1986; 87:639-648
82. Baldessarini RJ, Mars E. Fluoxetine and side effects (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:191-192
83. Hsu JH, Shen WW. Male sexual side effects associated with antidepressants: A descriptive clinical study of 32 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25:191-201
84. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA. Sexual dysfunction with SSRIs: A comparative analysis. In: Abstracts of 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 1st ed., Washington DC: American Psychiatric Association 1996:266-267
85. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan E. Antidepressan ilaçların cinsel işlev üzerine etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10:97-102
86. Assalian P. Guidelines for the pharmacotherapy of premature ejaculation. *World J Urol* 2005; 23(2):127-129
87. Clement P, Bernabe J, Gengo P, Roussel D, Guiliano F. Acute effects of dapoxetine delays on ejaculation induced by p-chloroamphetamine in anesthetized rats. Program and abstracts of Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting; November 17-20, 2005; New York, NY. Abstract 27
88. Giuliano F, Bernabe J, Gengo P, Laurin M, Clement P. Acute dapoxetine delays pudental motor neuron reflex discharged in anesthetized rats. Program and abstracts of the Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting; November 17-20, 2005; New York, NY. Abstract 27
89. Pryor J, Althof S, Steidle, Miloslavsky, Kell S. Efficacy and tolerability of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. Program and abstracts of the American Urological Association Annual Meeting; May 21-26, 2005; San Antonio, Texas. Abstract 740

90. Steidle C, Mikoslavsky M, Bull S. Long-term efficacy of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation (PE). Program and abstracts of the Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting; November 17-20, 2005; New York, NY. Abstract 144
91. McVary K, Rosen R, Ho K, Kell S. Effect of dapoxetine on intravaginal ejaculatory latency time in men with lifelong or acquired premature ejaculation. Program and abstracts of the Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting; November 17-20, 2005; New York, NY. Abstract 99
92. Taber MT, Wright RN, Molski TF, Clarke WJ, Brassil PJ, Denhart DJ, Mattson RJ, Lodge NJ. Neurochemical, pharmacokinetic, and behavioral effects of the novel selective serotonin reuptake inhibitor BMS-505130. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 80(3):521
93. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: A systematic review and meta- analysis. *Int J Impot Res* 2004; 16:369-381