

## OLGU SUNUMU: SERTİNDOL KULLANIMI SIRASINDA GÖZLENEN EJAKULASYON KAYBI

### CASE REPORT: UNEJACULATION WHICH IS OBSERVED DURING SERTINDOLE TREATMENT

Olga Seher GÜRİZ<sup>1</sup>, Sinan YETKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Diyarbakır Asker Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Diyarbakır.

#### Abstract

The problems in the feeding, sleep and sexual function are very common in psychiatric disorders. The psychotropics also effect these areas during treatment. For this reason, psychiatrists have to consider the changes in these areas during evaluation, treatment and follow up. Discrimination of the development of these symptoms whether as a part of disorder or the side effect of the medicine will help psychiatrist to manage the procedure. A side effect of Sertindole on ejaculation is discussed in this article. A male patient who is 31 years old and taking antipsychotic drugs last 11 years, have had unejaculation when he had been prescribed Sertindole. This side effect may be related to Sertindole's effects on the 5-HT receptors activity. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);243-246).

#### Özet

Psikiyatrik bozukluklarda yeme içme, uyku ve cinsel işlevlerle ilişkili sorunlar yaygındır. Aynı zamanda psikotropolar da tedavi sırasında bu alanları etkilemektedir. Bu nedenle psikiyatristler bu alanlarda ortaya çıkan değişimleri değerlendirme, tedavi ve izlem sürecinde göz önünde bulundurduğunda tedaviyi daha iyi yönetebileceklerdir. Önemli noktalardan biri bu farklılıkların hastalığa veya tedaviye bağlı olup olmadığını ayırt etmektir. Bu makalede sertindolün yan etkisi olarak ejakülasyonun kaybı tartışılmaktadır. 31 yaşında ve son 11 yıldır antipsikotik almakta olan bir erkek hasta Sertindol kullanmakta iken unejakülasyon yaşamıştır. Bunun, Sertindol'un serotonerjik sistem üzerindeki etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);243-246).

#### Giriş

Psikiyatrik bozuklukların belirti dizgesi içinde uyku, yeme-içme ve cinsellikle ilgili alanlarda sorunlar son derece yaygındır. Bunun yanında psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların bu alanları etkilediği de bilinmektedir. Bu nedenlerle, değerlendirme ve tedavi aşamalarında bu belirtilerdeki değişmelerin izlenmesi önem taşımaktadır. Değişmelerin temeldeki psikiyatrik patolojiden olduğu kadar psikotropoların yan etkisi sonucunda gelişebileceği de dikkate alınması gerekmektedir. Özellikle ilaç tedavisinde, ilaçların, başta nöroendokrin dizge olmak üzere çeşitli sistemlerde yaptığı değişmelerin öngörülmesinin hasta-hekim işbirliğinin sürdürülmesine ve hasta uyumuna katkı sağlayacağı açıktır.

Antidepresan ve antipsikotik ilaçların cinsel yaşamı farklı şekilde etkilediği bilinmektedir. Antidepresanlar, nörotransmitterleri,

antipsikotikler ağırlıklı olarak nöroendokrin sistemi doğrudan etkileyerek cinsel yaşamı etkilemektedirler. Temel olarak antidepresanların, serotonerjik sistemdeki etkileriyle ejakülasyon ve orgazmı, antipsikotiklerin de dopamini antagonize ederek prolaktin düzeyini artırdığı ve cinsel isteksizliğe yol açtığı bilinmektedir [1].

Ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğunun kullanılan ilaç tedavisine bağlı olduğunun söylenebilmesi için; bu bozukluğun madde kullanımının yol açmadığı bir cinsel işlev bozukluğu ile daha iyi açıklanamaması ve ilaç kullanımı ile işlev bozukluğunun etyolojik açıdan ilişkilendirilebilmesi gereklidir [2].

Şizofreni tedavisinde kullanılan klasik dopamin antagonisti ilaçların başta ekstrapiramidal sistemdekiler olmak üzere ciddi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Son yıllarda geliştirilen

ikinci kuşak antipsikotiklerle ekstrapiramidal yan etkilerde azalma sağlanırken metabolizmada sorunlara yol açmaktadırlar. Bu değişmelerin hastalıkla doğrudan ilişkisi olduğu kadar ilaç kullanımı sonucu oluştuğu da bilinmektedir [3,4]. Bunların sonucunda hastaların yaşam kalitesi düşmekte, tedavi işbirliği aksamakta ve yinelemeler, hastaneye yatma sıklığı ve hastanede geçirilen sürede artma dikkati çekmektedir.

Şizofreni tedavisi sırasında cinsel yaşamda da diğer alanlarda olduğu gibi bozulmalar görülebilmektedir. Üstelik antipsikotik ilaç kullanımı sırasında görülen cinsel işlev bozukluklarını değerlendirmekte güçlükler vardır. Çünkü ilaçlara bağlı ortaya çıkan yan etkiler hastalığın kendi gidiş sürecinde oluşan belirtilerle örtüşebilmektedir. Cinsel işlev bozukluğu hastalar için önemli bir sorun kaynağı ve tedaviyi düzenli sürdürmenin önünde ciddi bir engel oluşturmaktadır.

Konvansiyonel antipsikotiklerin ağırlıklı olarak nöroendokrin dizge üzerindeki etkileri ve bunların cinsel yaşama yansımaları bilinmektedir. Yeni grup antipsikotiklerin nöroendokrin sistemi daha az etkiledikleri, dopaminerjik sistemin yanında, adrenerjik ve serotoninerjik sistemi daha spesifik bir şekilde etkiledikleri bilinmektedir [5]. Bu açıdan, bir değerlendirme yapabilmek için otonom sinir sisteminin işleyişinde yoğun rolleri olan bu nörotransmitterlerin cinsel işlevdeki rollerinin dikkate alınması uygun olacaktır.

Genel olarak, kolinerjik sistem aktivasyonu, uyarılma ile ilişkiliyken, ejakulasyon ve orgazm yaşantıları, yoğun adrenerjik fazik aktivite ve serotoninerjik sistemdeki düzenlemelerle ilişkili bulunmaktadır. Erkeklerde emisyon ve ejakulasyon, seminal vezikül ve vas deferens aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Bu aktiviteler, alfa 1 adrenerjik reseptörler aracılığıyla düzenlenmektedir. Cinsel işlev çerçevesinde yapılan çalışmalarda, 5-HT 2C reseptörünün stimülasyonu ya da agonistlerinin kullanılması ejakulasyon/orgazm gecikmesine, 5-HT 1 A agonistlerinin ise ejakulasyon/orgazm zamanının kısalmasına yol açtığı ortaya konmuştur [6].

Antipsikotiklerden, yeni grup içinde yer alan Sertindol'un, özellikle mezolimbik sistemdeki dopamin D2 reseptörleri üzerinde ve santral sinir sisteminde serotonin 5-HT 2A, 2C ve alfa1 adreno reseptörlere yüksek affinitesi olduğu ve inhibisyon yaptığı, invitro çalışmalarda gösterilmiştir [7].

Bu yazıda şizofreni tanısı ile çeşitli antipsikotikler kullanan bir erkek olguda, sertindol kullanımı

sırasında ortaya çıkan ejakulasyon kaybı tablosunun, klasik bilgiler ve literatür ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

### **Olgu**

31 yaşında, üniversite mezunu, bekar, erkek. 1998 yılı başlarında (20 yaşında) akut psikotik atak geçirdiğinde Amisülpirid 400 mg/gün başlanmış, yan etkileri nedeniyle hekimi tarafından dozu azaltılmıştır. Bir yıl sonra başvurduğunda Amisülpirid 200 mg/gün kullanan hastada psikotik tablo sürmekteydi. Bu dönemde, temel olarak, aktivitesinin düşük olduğundan, kilo almaktan ve cinsel isteksizlikten yakınmaktaydı. Hastanın tedavi öncesinde cinsel alanda sorunu olmadığı için, sorunların, kullanmakta olduğu antipsikotikle ilişkili olabileceği ve ilaç dozunun antipsikotik etkinin oluşması için yeterli olmadığı da dikkate alınarak ilaç değiştirilmesine karar verilmiş, yeni grup içinde yer alan antipsikotiklerden Risperidon 4 mg/gün başlanmış, kısa sürede psikotik tablo büyük ölçüde kontrol altına alınmıştır. Başlangıçta, kısa sürede antipsikotik etki gözlenmiş ve yan etki saptanmadığı için doz değişikliğine gidilmeksizin tedavi sürdürülmüştür. Ancak, iki ay sonra, cinsel alanda sorunlar başladığının ileri sürülmesi nedeniyle tedavi değiştirilmiş ve Trifluoperazin 10 mg/gün kullanılmaya başlanmıştır. Kısa süre içinde cinsel alanda isteksizlik başta olmak üzere, ereksiyon güçlüğü şeklinde sorunlar ortaya çıkmıştır. Bu dönemde yapılan rutin kan ve nöroendokrin sistem incelemeleri, prolaktin düzeyindeki yükselmenin dışında, normal sınırlar içinde bulunmuştur. Cinsel alandaki bu yan etkilerin yanında, akatizi başta olmak üzere hafif düzeyde ekstrapiramidal sistem yan etkileri de gözlenmiştir. Ereksiyon sorunları nedeniyle Sildenafil önerilmiş, hasta, yararlandığını, cinsel alanda sorunu olmadığını ifade etmiştir.

Ancak, zaman zaman da olsa belirginleşen EPS nedeniyle, uzun dönemde, tardif diskinezi gelişebileceği düşünülerek, 6 ay sonra Olanzapin 10 mg/gün kullanılmaya başlanmıştır. Bu dönemde psikotik tablo kontrol altına alınmış, kontrollerde belirgin bir yan etki tanımlamadığı dikkati çekmiştir. Tedavi sürerken, hasta, ailesiyle birlikte üç yıllığına yurtdışına çıkmış, tedavi burada sürdürülmüştür. Yaşadığı ülkedeki doktor bir yıl sonra ilaç dozunu 5 mg'a indirmiştir. Ülkesine dönüşünde görüşme sırasında yeterli içgörü gelişmemiş olmakla birlikte, psikotik tablonun kontrol altında olduğu, gündelik yaşamını sürdürmede güçlüğü olmadığı dikkati çekmiştir. Bu dönemde bulduğu bir işte bir süre başarılı şekilde görev yapmıştır. Bir süre sonra, kişiler arası ilişkilerde yaşadığı sorunlar nedeniyle işi bırakmak zorunda kalmıştır. Yaşanan sorunların psikotik tabloyla ilişkisi

nedeniyle ilaç dozunun düzenlenmesi planlanmışsa da doz artırılmasını kabul etmediği için yeniden Risperidon 3 mg/gün başlanmıştır. Ekstrapiramidal yan etkiler, belirgin olmasa da ortaya çıkmaya başladığı için, 2008 Ekim ayında, Sertindol 4 mg/gün başlanmış, iki hafta içinde 12 mg/gün'e çıkılmıştır. Tedavi değişikliğine karar verildiğinde rutin ve nöroendokrin kan incelemeleri yapılmış, EKG çekilmiştir. Tüm değerler normal sınırlar içinde bulunmuştur. Antipsikotik etki elde edilmiş, hastanın yan etki yakınması olmadığı da dikkate alınarak tedavinin 4. ayında doz 16 mg/gün'e çıkılmıştır. Bir hafta sonrasındaki değerlendirmede anejakülasyon sorunu tanımlanmıştır. Hasta, sorununun, ilaç dozunun 16 mg/gün'e çıkılmasından sonraki dönemde oluştuğunu ifade etmiş olmakla birlikte, bir ay süreyle tedavi sürdürülmüştür. Nöroendokrin sistemi de kapsayan kan incelemelerinde, değerler normal sınırlar içinde bulunmuştur. EKG'de QTc normal sınırlar içinde bulunmuştur. Bu dönem sonunda, yapılan değerlendirmede, karşı cinsle ilişkide, masturbasyon sırasında ve uykuda ejakülasyon olmadığı tanımlandığı için antipsikotik ilaç değiştirilmiştir. İlaç değiştirilmesinden iki hafta sonraki değerlendirmede ejakülasyon sorunu ortadan kalktığı ifade edilmiştir.

### Tartışma

Olgu, tedavi sürecinde çeşitli antipsikotikleri kullanmış, ilaç yan etkileri nedeniyle de sık sık ilaç değiştirilmesi gerekmiştir. Her ilaç değişiminde doz düzenlemesi yapılırken geçen sürede antipsikotik etkinlikte kayıplar olduğu, bunun da tedavide zaman zaman aksamalara yol açtığı dikkati çekmiştir. Başlangıçta oluşan cinsellikten uzaklaşma ve isteksizlik, zaman zaman ortaya çıkan ereksiyon güçlüğü şeklindeki sorunlar görüşmeler sırasında sık sık gündeme gelmiş ve çözüm üretilmiştir. Klasik ve yeni grup antipsikotikler kullanılırken cinsel işlev alanında oluşan yan etkiler, isteksizlik ve ereksiyon sorunlarıyla sınırlı olmuştur. Bu sorunlarla başedebilmek için sildenafil tedavisi uygulanmış ve fayda sağlanmıştır.

Sertindol kullanılarak başlanan tedavide, ilaç dozu tedavi sınırları içindeyken hızla

anejakülasyon gelişmiştir. Bir çalışmada, sertindol kullanımda % 21.8 ejakülasyonla ilişkili bozukluklar saptanmış ve hastaların %3.2'si bu nedenle tedaviyi bırakmışlardır [7]. Literatür incelendiğinde, sertindol kullanımı sırasında prolaktin düzeyinin tedavi sırasında normal sınırlar içinde olduğu bildirilmektedir [8]. Bu olguda da tedavinin başlangıç dönemlerinde ve ejakülasyon sorununun ortaya çıktığı dönemde prolaktin düzeyinde değişme saptanmamıştır. Diğer bir çalışmada hastaların sertindol kullanımında en sık olarak azalmış ejakulatuar hacim nedeniyle tedaviyi bıraktıkları bildirilmiştir [9]. Sertindol tedavisi sırasında gözlenen azalmış ejakulatuar volum alfa1 adrenoreseptör antagonizması ve belki de aynı zamanda 5HT-2 reseptör antagonizmasına bağlanabilir. Bazı araştırmacılar sertindolün bu etki profilinden yola çıkarak ejakülasyon bozukluğunun konvansiyonel antipsikotiklerde görülebildiği gibi alfa 1 reseptör antagonizmasına bağlı olduğunu düşünmüşlerse de sertindolün retrograd ejakülasyona neden olmadığı sonucuna ulaşmışlardır [10]. Bu olguda sertindolün 5HT2C reseptör antagonizması ile ejakülasyon süresini uzatırken, periferik adrenerjik alfa 1 reseptör antagonizması sonucu ejakulat volumu ve emisyonun bozulması sonucunda anejakülasyonun ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda cinsel işlev göz önünde tutulmadan yapılan tedavi düzenlemeleri hastanın tedaviye uyumunu güçleştirmektedir. Cinsel işlevle ilgili yan etkiler tanımlandığında sadece atipik grupta tanımlanan antipsikotik ilaçlara geçişin sorunu tamamen ortadan kaldırmadığı açıktır. İlaç seçeneklerini değerlendirirken bu alanın da dikkate alınması gerekmektedir. Tedavi sürecinde, ilacın yan etkilerinin bilinmesi, hastaya bu konuda bilgi verilmesinin hasta-hekim işbirliğini geliştirdiği bilinmektedir. İlaç araştırmalarında etkinlik kadar yan etkilerin de sistematik bir biçimde değerlendirilmesi sonucunda ulaşılabilecek bilgilerin tedavi yönetimi konusunda hekimleri daha güçlü kılacağı açıktır. Bu konuda sistematik ve uzun süreyi kapsayan araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Kaynaklar**

1. Compton M.T, Miller A.H. Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology Bulletin* 35: 89-108,2001.
2. Amerikan Psikiyatri Birliđi. Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı. (DSM-IV) 4.baskı (çev ed. Körođlu E) Ankara, Hekimler Yayın Birliđi; 1998.
3. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 23:201-209,2008.
4. Macdonald S, Halliday J, Mac Ewan T ve ark. Nithsdale schizophrenia Surveys 24:sexual dysfunction. Case control study. *Br J Psychiatry* 182:50-56, 2003.
5. Kelly D.L, Conley R.R. Sexuality and Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin* 30: 767-779, 2004.
6. Richard Balon, R.Taylor Segraves (eds). *Handbook of Sexual Dysfunction*. London; Taylor and Francis Group, LLC; 2005.
7. Murdoch D, Keating GM. Sertindole, A review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 20: 233-55,2006.
8. Lindström E, Levander S. Sertindole: Efficacy and safety in schizophrenia. *Expert opin. Pharmacother* 7:1825-1834,2006.
9. Daniel D:G, Wozniak P, Mack R.J. ve ark. Long term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 34:61-69, 1998.
10. Perquin L, Steinert T. A review of efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. *CNS Drugs* 18(suppl.18): 19-20; 2004.