

Milnasipran Kullanımı ile Gelişen Prematür Ejakulasyon

İbrahim Gündoğmuş¹, Mustafa İspir¹, Servet Ebrinç¹

ÖZET:

Milnasipran kullanımı ile gelişen prematür ejakulasyon

Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü olan milnasipran, depresyon ve fibromiyalji tedavisinde düşük yan etki profili ve iyi tolere edilebilirliği nedeniyle tercih edilir. Yaşamın her alanında olduğu gibi, bütün insanların cinsel yaşamdan zevk alması bir gerekliliktir. Antidepresan kullanımının neden olduğu cinsel bozukluklardan dolayı, hastaların yaşam kalitesinde ve cinsel tatmininde azalma olabilir. Bu durum tedavinin erken kesilmesiyle sonuçlanabilir. Erken boşalma erkek cinsel işlev bozukluğunun en yaygın şeklidir. Milnasipranın daha önce cinsel yan etkilere neden olduğu bilinmiyordu. Erken boşalma da dahil olmak üzere ejakulasyon bozuklukları açısından özellikle milnasipran kullanan erkek hastalarda cinsel yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu yazıda milnasipran kaynaklı erken boşalma vakası tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: milnasipran, yan etki, cinsel işlev bozukluğu, prematür ejakulasyon

Journal of Mood Disorders (JMood) 2017;7(1):50-3

ABSTRACT:

Milnacipran-induced premature ejaculation

Milnacipran, is noradrenalin and serotonin reuptake inhibitor, is preferred because of low side effects and well-tolerability in the treatment of depression and fibromyalgia.

As in all areas of life, it is a necessity for all people to enjoy sexual life. Using antidepressants can cause sexual dysfunctions. Due to the sexual disorders caused by antidepressant use, it can be reduction in patients' quality of their lives and sexual satisfactions. This situation may result in early discontinuation of the treatment. Premature ejaculation the most widespread form of male sexual dysfunction. Milnacipran was previously not known to cause sexual side effects. Sexual side effects particularly in terms of ejaculation disorders including premature ejaculation should be kept in mind when treating male patients with milnacipran.

In this paper, a case of milnacipran-induced premature ejaculation is discussed.

Keywords: milnacipran, side effect, sexual dysfunctions, premature ejaculation

Journal of Mood Disorders (JMood) 2017;7(1):50-3



¹Haydarpaşa Sultan Abdulhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Corresponding Author: İbrahim Gündoğmuş, Haydarpaşa Sultan Abdulhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: drbrahim06@gmail.com

Telefon / Phone: +90-216-542-2020/3760

Geliş tarihi / Date of received: 10 Aralık 2016 / December 10, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 3 Şubat 2017 / February 3, 2017

Bağıntı beyanı: İ.G., M.İ., S.E.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest: İ.G., M.İ., S.E.: The authors reported no conflicts of interest related to this article.

GİRİŞ

Prematür ejakulasyon, erkeklerde sık görülen cinsel işlev bozukluklarının başında gelmektedir (1,2). Kullanılan en yaygın tanımlama ile prematür ejakulasyon, sürekli ya da tekrarlayan biçimde minimal cinsel etkileşimle penetrasyon öncesi, sırasında veya hemen sonrasında istenilen zamandan önce ejakulasyon meydana gelmesidir (3). Aktif cinsel hayatı olan erkeklerin %30-40 kadarında ve erkeklerin hayatları boyunca %75'inde görülmekte olan prematür ejakulasyon, en sık görülen cinsel işlev bozukluğudur (1,2,4). Prematür ejakulasyon şikayeti olan hastaların, pre-

matür ejakulasyon şikayeti olmayanlardan daha genç oldukları ve daha fazla anksiyete sahibi oldukları yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (5). Prematür ejakulasyon psikojenik, fizyolojik ve organik faktörlerin karışımının sonucudur. Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner ve periferik vasküler hastalıklar, hiperlipidemi, hipogonadizm, alkol alımı, travma, cerrahi girişimler, depresyon, anksiyete, stres ve ilaç kullanımı gibi pek çok faktörün ejakulasyonun niteliğini etkilediği ve prematür ejakulasyon oluşumuna neden olabileceği belirtilmiştir (6,7).

Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü olan milnasipran, depresif bozukluk ve fibromiyalji tedavisinde dü-

şük yan etki profili ve iyi tolere edilebilirliği nedeniyle tercih edilir. Emilimi hızlı olup yarı ömrü 8 saattir. Sitokrom P 450 enzimleri ile etkileşimi olmadan böbreklerden itrah olur (8,9). Milnasipranın, noradrenalin ve serotonin geri alımı üzerine etkisi yaklaşık olarak aynı orandadır (8). Noradrenalin ve serotonin reseptörlerine etkisinden dolayı tedavi etkinliği trisiklik antidepresanlara benzemektedir, ancak daha düşük yan etki profili bulunmaktadır (10,11). En sık görülen yan etkileri; taşikardi, çarpıntı, hipertansiyon, tremor, kaşıntı, bulantı, konstipasyon, karın ağrısı, ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş dönmesi ve terlemedir (12,13). Çalışmalar milnasipranın cinsel yan etki profilinin çok düşük olduğunu göstermektedir (14). Yapılan çalışmalarda milnasipran kullanımına bağlı görülen yan etkilerin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir (15).

Yazımızda milnasipran 100 mg/gün kullanımı sonrası gelişen prematür ejakulasyon olgusu sunulmuştur.

OLGU

Yirmi dokuz yaşında evli, lise mezunu, memur olan erkek hasta 5 ay önce gerginlik, huzursuzluk, sinirlilik, moralsizlik, kötü bir şeyler olacaktıymış hissi, uyku düzensizliği, dikkat dağınıklığı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın şikayetleri başvurusundan 4 ay önce iş yerinde yapılan görev değişikliğinden sonra başlamış. Daha önce psikiyatri müraعاتı ve psikiyatrik ilaç kullanımı olmayan hasta, yakınmalarının iş ve aile hayatını etkilemeye başlaması üzerine psikiyatri kliniğimize başvurmuş.

Hastamız, dört çocuklu bir ailenin üçüncü çocuğu olarak normal doğum ile doğmuş. Hastanın doğum, bebeklik ve çocukluk döneminde hastalık öyküsü ve özellik bulunmuyor. Anne-baba ilkökul mezunu, emekli ve tanışarak evlenmişler, akrabalıkları yokmuş. Ailede nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmuyor.

Hasta; ilköğretim, lise ve yüksekokulu ailesinin yanında okumuş. Askerlik hizmetinden sonra memur olarak çalışmaya başlayan hasta, yedi yıl önce evlenmiş. Mutlu bir evliliği bulunan hastanın iki çocuğu var. Hastalık öncesi cinsel işlev bozukluğunu düşündürecek bir öyküsü bulunmuyor. Daha öncesinde uyku ve iştah sorunları olmayan hasta, günlük yarım paket sigara içiyormuş. Tıbbi özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın, alkol ve madde kullanım öyküsü yoktu.

Fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre;

Vital bulgular: Normal.

Nörolojik muayene ve diğer sistem muayeneleri: Normal. Laboratuvar bulguları (Hemogram ve rutin biyokimyasal değerler): Normal.

Ruhsal durum muayenesinde; bilinci açık, koopere, yer-zaman-kişi yönelimi tam, duygudurum ve duygulanım anksiyöz, bellek normal, dikkat azalmış, yargılama, soyut düşünme ve gerçeği değerlendirme yerinde, algısı normaldi. Fizik ve nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) puanları sırasıyla 29 ve 15 idi. Psikiyatrik öykü ve muayene sonucunda hastaya DSM- 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ölçütlerine göre yaygın anksiyete bozukluğu tanısı kondu. Herhangi bir ilaç kullanımı olmayan hastaya milnasipran 50 mg/gün başlandı ve 1 hafta sonra 100 mg/gün'e yükseltildi.

İki ay sonra polikliniğimize kontrol muayenesi için başvuran hasta yakınmalarında azalma olduğunu ve kendisini daha iyi hissettiğini söyledi. (HAM-A: 21, HAM-D:10) Fakat ilaç kullanmaya başladıktan sonra, üçüncü hafta farkına vardığı erken boşalma rahatsızlığının olduğunu belirtti. Milnasipran tedavisinden önce herhangi bir cinsel işlev bozukluğu bulunmayan hasta, üroloji ve endokrinoloji kliniklerine konsülte edildi. Diyabetes mellitus, nöropati, travma, ürogenital enfeksiyon, idrar çıkarma özellikleri, geçirilmiş cerrahi ve ilaç kullanımı yönünden ayrıntılı biçimde sorgulandı. Hastanın bakılan hormon profili (testosteron, LH, FSH ve prolaktin), spermiyogram, tam kan sayımı, karaciğer (ALT, AST, GGT,ALP, bilirubin, albümin) ve böbrek işlev testleri (üre, kreatinin), elektrolitleri (Na, K, Cl, Ca), tam idrar tetkiki, sedimentasyon ve tiroid işlev testleri normaldi. Advers etki değerlendirmesi için yapılan Naranjo Algoritmasına göre milnasipran kullanımı ile gelişen prematür ejakulasyona bağlı advers etki skoru 6 (5-8 muhtemel advers etki) olarak saptandı.

Hastamızda milnasipran 100 mg/gün tedavisi sonlandırılarak venlafaksin 75 mg/gün tedavisi başlandı. Bir ay sonraki kontrolünde herhangi bir cinsel işlev yakınması bulunmayan hastanın tedavisi devam ediyor.

TARTIŞMA

Hayatın her alanında olduğu gibi cinsel hayattan zevk almak bütün insanlar için bir gerekliliktir. Antidepresan kullanımıyla gelişen cinsel işlev bozukluklarına bağlı olarak hastaların hayat kalitesinde düşme, ilişkilerinde etkilenme,

özgüveninde ve cinsel doyumunda da azalma olabilmektedir (16). Antidepresanların yan etkilerinden olan cinsel işlev bozukluklarının görülmesi, hastaların tedavi memnuniyetini olumsuz yönde etkilemekte ve tedaviyi bırakma dolayısıyla şikayetlerinin yinelemesine sebep olabilmektedir (17). Çalışmalar antidepresan, alfa-bloker ve antihipertansif ilaç kullanımının cinsel işlev bozukluğuna yol açabileceğini göstermiştir (18). Antidepresanlar içinde sık kullanılmakta olan seçici serotonin geri alım inhibitörü grubu ilaçların, orgazm inhibisyonu, erektil disfonksiyon, libido azalması ve priapismus gibi cinsel işlev bozukluklarını yüksek oranda yapabilecekleri bilinmektedir (18,19).

Depresif bozukluk ve antidepresan ilaçların cinsel işlev üzerine etkilerini araştıran çalışmalar, noradrenalin geri alımı üzerine de etkisi bulunan duloksetin, venlafaksin ve reboksetinin, seçici serotonin geri alım inhibitörü grubu olan antidepresanlardan daha az cinsel yan etkisi bulunduğunu göstermiştir (20-22). Noradrenalin geri alım etkisi daha güçlü olan milnasipranın ise hem depresif belirtileri azalttığı hem de libido azalmasını düzelttiğini bildirilmektedir (20). 1867 hasta ile yapılan önemli bir çalışmada milnasipran kullanımı ile ejakulasyon bozukluğu saptanmamıştır (23). Parkinsonizm, hipertansiyon, defekasyon sonrası ejakulasyon, akut hepatit ve prostatizm literatürde milnasipran kullanımı ile yan etki bildirilen olgu sunumlarıdır (24-26). Bilindiği kadarıyla olgumuz milnasipran kullanımıyla gelişen ilk prematür ejakulasyon vakasıdır.

Pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları ile posterior üretradaki semenin refleks olarak anterior üretradan atılmasına ejakulasyon denir. Ejakulasyon, otonom ve somatik sinir sistemlerinin koordinasyonunu gerektirir ve rol oynayan temel nörotransmitter noradrenalinidir (27,28). Serotonin cinsel işlev bozukluğu gelişiminde libido, ejakulasyon ve orgazm fonksiyonlarına inhibe edici etki göstererek

önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (28).

Hastamızda kullanımına başladığımız venlafaksin, milnasipran gibi serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü grubu bir ilaç olmasına rağmen prematür ejakulasyonun tekrarlamamasının sebebi, milnasipranın serotonin ve noradrenalin geri alımını yaklaşık eşit oranda yaparken, venlafaksin serotonin geri alımı üzerine etkisi noradrenaline oranla 30 kat fazla olmasıdır (29). Bu özellikte milnasipranın, venlafaksine göre adrenerjik etkisinin yüksek olduğunu gösterir. Yapılan araştırmalarda prematür ejakulasyon tedavisinde venlafaksinın plesebodan farkı olmadığı gösterilmiştir (30). Serotonin ejakulasyon üzerine inhibe edici etkisinin olması ve prematür ejakulasyon tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanılıyor olması olgumuzda gelişen prematür ejakulasyonun milnasipranın noradrenalin geri alımını engellemesi sonucu oluşan adrenerjik uyarım ile ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Hastalar, cinsel işlev bozukluğuna yönelik şikayetlerinden özellikle sorgulanmadıkça söz etmeyebilir. Antidepresan kullanan hastalar cinsel işlev bozukluğu yönünden ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Antidepresan kullanımı ile gelişen cinsel işlev bozuklukları nedeniyle tedaviyi bırakan veya düzenli ilaç kullanmayan hastalar düşünüldüğünde, hastaya antidepresan tedavi başlarken cinsel işlev bozuklukları ve gerektiğinde alternatif tedavi seçeneklerinin varlığı konusunda bilgilendirilmeleri önem arz etmektedir. Hastalara kullanılan ilaca bağlı cinsel işlev bozukluğu gelişmesi durumunda tedaviyi bırakmak yerine alternatif seçenekleri araştırmak için yeniden gelmeleri gerektiği belirtilmelidir. Klinisyenler, antidepresan tedavisi alan hastaları cinsel işlev bozukluğu yönüyle dikkatle izlemelidir.

Milnasiprana bağlı gelişen prematür ejakulasyonun mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha çok ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar:

- Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in "normal" couples. *N Engl J Med.* 1978;299:111-5. [\[CrossRef\]](#)
- Schein M, Zyzanski SJ, Levine S, Medalie JH, Dickman RL, Alemagno SA. The frequency of sexual problems among family practice patients. *Fam Pract Res J.* 1988;7:122-34.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-V. Washington(DC): American Psychiatry Association, 2013: 423-426.
- McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride. *Int J Impot Res.* 1998;10:181-4. [\[CrossRef\]](#)
- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol.* 2004;46:615-22. [\[CrossRef\]](#)
- Compton MT, Miller AH. Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35:89-108.
- Korpelainen JT, Kauhanen ML, Kemola H, Malinen U, Myllylä VV. Sexual dysfunction in stroke patients. *Acta Neurol Scand.* 1998;98:400-5. [\[CrossRef\]](#)

8. Puozzo C, Leonard BE. Pharmacokinetics of milnacipran in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(Suppl.4):S15-S27. [\[CrossRef\]](#)
9. Guveli H. Psychotropic drug use in oncology patients. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2013;23(Ek 1):S55.
10. Puozzo C, Panconi E, Deprez D. Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(Suppl 1):S25-S35. [\[CrossRef\]](#)
11. Kulaksızoğlu IB. Geriatrik Hastalarda İki Uçlu ve Tek uçlu Depresyon Tedavi Yönetimi. *Journal of Mood Disorders.* 2013;3(Ek Sayı1): S33-S6.
12. Nagaoka S, Ohno M, Sekiguchi A. An open-label clinical trial of milnacipran in fibromyalgia syndrome with co-morbid depressive symptoms. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2004;8:47-51. [\[CrossRef\]](#)
13. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, Williams DA, Mease PJ, McLean SA, Clauw DJ. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2005;32:1975-85.
14. Baldwin D, Moreno RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23:527-32. [\[CrossRef\]](#)
15. Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(Suppl4):47-51. [\[CrossRef\]](#)
16. Uluocak N, Erdemir F, Cumurcu B, Çelikel F, Parlaktaf B. Erkeklerde antidepressan ilaç kullanımının orgazm ve ejakülasyona olan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2006;16(2):104-8.
17. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:67-85. [\[CrossRef\]](#)
18. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan E. Antidepressan İlaçların Cinsel İşlev Üzerine Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2000;10(2):97-102.
19. Battal S, Çetin M. Depresyonun ilaçla tedavisinde temel ilkeler. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 1998;8(4):202-14.
20. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:157-64. [\[CrossRef\]](#)
21. Ates M, Durmaz O, Bez Y. Reboxetine Induced Painful Ejaculation: A Case Report. *Journal of Mood Disorders.* 2011;1(4):166-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Ebrinç S, Cetin M, Özçubukoğlu A, Başoğlu C, Yılmaz V, Yiğit S, Maden B. Venlafaksin'in major depresyonda etkinliği ve emniyeti: Bir açık çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 1998;8(2):109-12.
23. Boyer P, Briley M. Milnacipran, a new specific serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor. *Drugs Today (Barc).* 1998;34:709-20. [\[CrossRef\]](#)
24. Muraoka T, Oku E, Sugataka K, Yamada S. A case of severe parkinsonism associated with short-term treatment with milnacipran. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:299-300. [\[CrossRef\]](#)
25. Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Shimizu T. Ejaculation after defecation without orgasm induced by milnacipran. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16:544. [\[CrossRef\]](#)
26. de Widerspach-Thor AD, F. Bacq, Y. Acute hepatitis associated with milnacipran treatment. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:191-2. [\[CrossRef\]](#)
27. Ralph DJ, Wylie KR. Ejaculatory disorders and sexual function. *BJU Int.* 2005;95:1181-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. *İstanbul: Türk Androloji Derneği.* 2004: 493-513.
29. Lecrubier Y, Pletan Y, Solles A, Tournoux A, Magne V. Clinical efficacy of milnacipran: placebo-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11(Suppl.4):S29-S33. [\[CrossRef\]](#)
30. Safarinejad MR. Safety and efficacy of venlafaxine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomised study. *Andrologia.* 2008;40:49-55. [\[CrossRef\]](#)