

Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarında Farmakolojik Tedavilerin Yeri

Sultan Doğan*, Vesile Altınyazar**, Engin Eker***

* Yrd. Doç. Dr., Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Tekirdağ.

** Yrd. Doç. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Aydın.

*** Prof. Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Geropsikiyatri Bilim Dalı Başkanı, İstanbul.

Tel: +902822603628

Faks: +902822602195

E-mail: sultandogan@yahoo.com

ÖZET

Pek çok çalışma cinsel işlev bozukluğunun kadınlarda erkeklerden daha yaygın olduğunu düşündürmektedir. Birlikte, kadın cinsel işlev bozuklukları (KCİB) tedavisinde kullanılabilecek onaylanmış bir ilaç henüz mevcut değildir. Bununla birlikte, KCİB tedavisiyle ilişkili birkaç ana farmakolojik yolak mevcuttur. Bunlar dopaminerjik agonistler, melanokortin stimüle edici hormon, adrenerjik agonistler, nitrik oksit sistemi, prostaglandinler ve androjenleri içerir. Bu yazı KCİB tedavisinde yararlı olması beklenen ilaç gruplarını gözden geçirmektedir.

Anahtar Kelimeler: kadın cinsel işlev bozukluğu, farmakolojik tedavi, kadın cinselliği

ABSTRACT

The Role of Pharmacotherapy in Female Sexual Dysfunctions.

Although most studies suggest that sexual dysfunctions are more prevalent in women than in men, there are currently no approved drugs for the treatment of female sexual dysfunction. However, there are several major pharmacological paths of interest related to female sexual dysfunction. These include dopaminergic agonists and related substances, melanocortin-stimulating hormones, adrenoceptor antagonists, nitric oxide delivery systems, prostaglandins and androgens. This paper reviews the drug classes which expected to be beneficial in female sexual dysfunction.

Keywords: female sexual dysfunction, pharmacotherapy, women's sexuality

GİRİŞ

Kadın cinselliği biyolojik ve psikoseksüel bileşenlerden oluşan multifaktöriyel bir süreçtir. Fizyolojik cinsel cevap için ise hormon, sinir, bağ dokusu, damar ve bağırsıklık sisteminin bütünlüğü gereklidir. Kadın cinsel işlev bozuklukları (KCİB) geleneksel olarak istek/libido, uyarılma, cinsel ilişki sırasında ağrı/ilişkiye girmede zorlanma ve orgazm ile ilgili problemleri içerir ve yaşla ilintili olarak artan, yüksek prevalansa sahip hastalıklardır. Üreme çağındaki kadınlarda %20-43 ve cinsel olarak aktif geç menozdaki kadınlarda %46-81 oranında görülebildiği ve belirgin kişisel ve kişilerarası sıkıntıya yol açtığı bildirilmektedir (Laumann ve ark. 1994, Laumann ve ark. 1999, Graziottin ve ark. 2003, Çayan ve ark. 2004, Shokrollahi ve ark. 1999, Nobre ve ark. 2006, Greenstein ve ark. 2006). Ayrıca sıkıntının şiddetinin yaşla ters orantılı olduğu ve daha genç kadınlarda cinsel sorunların da-

ha fazla sıkıntıya yol açtığı tesbit edilmiştir (Graziottin ve ark. 2003).

Hipoaktif cinsel istek premenopozal kadınlarda %15-25, postmenopozal kadınlarda %40-50 sıklıkla rastlanan ve en sık bildirilen cinsel problemidir. Lubrikasyon problemleri premenopozal kadınlarda %10-15 olarak bildirilmekteyken, postmenopozal kadınlarda bu oran %25-30'a yükselmektedir. Orgazm ile ilişkili problemler bütün yaş gruplarında yaklaşık %20 olarak bildirilmekle beraber, daha genç kadınlar arasında daha yüksek sıklıkta rastlanma eğilimi mevcuttur. Disparoni genç kadınlar arasında nâdirdir (yaklaşık %5), fakat postpmenopozal kadınlar arasında sıklığı değişmekle beraber yaşla birlikte büyük oranda artmaktadır (%12-45) (Laumann ve ark.1999, Castelo-Branco ve ark.2003, Addis ve ark.2006).

KCİB'nin tedavisinde hasta ve eşinin eğitimi, geleneksel cinsel terapi uygulamaları, fizyoterapi, klitorise

doğrudan uygulanan araçların kullanılması (EROS Terapi) yanı sıra cinsel etkili ilaçların kullanılması da söz konusu olabilir (Billups ve ark. 2001, Basson 2002, Uckert ve ark. 2006, Rosenbaum 2005, Praharaaj ve ark. 2006). Son yıllarda, özellikle fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörlerinin erkekte ereksiyon bozukluğunda çok başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmasından sonra, KCİB'ında ilaç kullanılması ile ilgili araştırmaların sayısı artmaya başlamıştır (Billups ve ark. 2001, Basson 2002, Fourcroy 2003). Bu yazıda KCİB tedavisinde farmakolojik ajanların kullanımının günümüzdeki durumu ve gelecekteki potansiyel önemi gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

Günümüzde FDA onayı almış KCİB tedavisinde kullanılabilir bir ilaç henüz mevcut değildir. Geliştirme araştırma aşamasında olan ise pek çok ilaç grubu söz konusudur. Bunlar arasında dopamin reseptör agonistleri, seçici olmayan $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ agonistleri, nitrik oksit sistemiyle ilişkili ilaçlar, alfa melanosit stimüle edici hormon (α MSH) analogları, prostoglandinler ve androjenler (testosteron, östrojen-androjen kombinasyonları ve androjenik etkili diyet ürünleri) sayılabilir.

PERİFERİK ETKİLİ İLÂÇLAR

I. Vazoaktif İlaçlar

Kadında genital uyarılmanın patofizyolojisinde kavernoöz ve vajinal dokuda en önemli nörotransmitterler olan nitrik oksit ve vazoaktif intestinal peptit'in rolüne giderek artan bir ilgi vardır.

la. Fosfodiesteraz inhibitörleri

İlk PDE-5 inhibitörü olan sildenafil'in, 1998 yılında erkeklerde ereksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılmasının sağladığı başarının akabinde kadın cinsel işlev bozukluklarında aynı başarıyı gösterip göstermeyeceği yönünde araştırmalar başlamıştır (D'Amati ve ark. 2002). Klitoris ve penis aynı embriyonik kök hücrelerden gelişmektedir. Klitoris de penis gibi kavernoöz yapılar içermekte ve peniste olduğu gibi klitoris ve vajina dokusunda da PDE-5 bulunmaktadır. Siklik guanazin monofosfat (cGMP) tarafından üretilen nitrik oksit, erkek penisinde düz kaslarda relaksasyon ve kan damarlarında konjesyon yaparak ereksiyona neden olmaktadır. cGMP'nin etki süresi fosfodiesterazlar (PDE) tarafından kontrol edilmektedir ve peniste özellikle PDE-5 en büyük rolü oynamaktadır (Ballard ve ark. 1998). Bu bulgulardan yola çıkılarak yapılan araştırmada, sildenafil'in insan vajinal düz kas şeridinde relaksasyona, köpek vajina ve klitorisinde kan akımında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Uckert ve ark. 2005).

Sildenafil'in vajinal kan akımını arttırarak lubrikasyonun artmasına neden olması ile teorik olarak lubrikasyon problemleri olan kadınlarda cinsel haz ve doyumunu arttıracığı beklenmiştir. Berman ve arkadaşları (2001) uyarılma bozukluğu olan kadınlarda sildenafil'in (25-100 mg) etkilerini değerlendirdikleri çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma yayınlamıştır. Çalışmaya histerektomili veya doğal menopozdaki kadınlar alınmıştır. Sildenafil verilen grup plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla doyum ve duyum artışı bildirmiştir (Berman ve ark. 2001). Doğal menopozdaki, herhangi bir hormon replasman tedavisi görmeyen, cinsel problemleri bulunan 204 hasta ile yapılan randomize plasebo kontrollü bir diğer çalışmada ise sildenafil tedavisinin lubrikasyon, genital duyarlılık, cinsel haz veya doyuma ilişkin cinsel işlevlerde düzelleme ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir (Basson ve ark. 2002). Cerrahi veya doğal menopozda, östrojen-progesteron hormon replasman tedavisi alan ve ek olarak düşük plazma testosteron düzeyine sahip olanların testosteron tedavisi aldığı 192 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, cinsel uyarılma problemleri olan fakat cinsel istek problemleri olmayan hastalarda sildenafil'in genital duyarlılığı, lubrikasyonu, subjektif uyarılmayı, orgazmı ve cinsel doyumunu iyileştirdiği, fakat cinsel istek problemleri olan hastalar üzerinde etkisinin olmadığı gözlemlendi. Aynı çalışmada dispareni üzerinde de etkisi olmadığı tesbit edildi (Berman ve ark. 2003). Uyarılma ve orgazm problemleri için östrojen-progesteron tedavisi gören doğal menopozdaki kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, sildenafil ile cinsel stimülasyon sırasında vajinaya kan akımında artışın objektif olarak ölçüldüğü durumlarda bile subjektif cinsel uyarılma ve orgazm üzerine sildenafil'in iyileştirici etkisi olmadığını göstermiştir (Basson ve Brotto 2003).

Sonuç olarak, şimdiye kadar yapılan çalışmalar sildenafil'in sadece kadınların belli bir grubunda, özellikle uyarılma problemleri olan ancak eş zamanlı istek problemleri olmayanlar üzerinde etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (Gregerson ve ark. 2006).

Medulla spinalis yaralanması, multipl skleroz gibi nörojenik hasara bağlı olarak cinsel işlev bozukluğu gelişen kadınlarda cinsel istek veya uyarılma üzerine sildenafil'in doza bağımlı olarak yararlı etkileri olduğunu gösteren çalışma ve bazı vak'a sunumları bulunmakla birlikte, çeşitli çalışmalar ancak kısıtlı oranda fayda sağladığını desteklemektedir (Sipski ve ark. 2000; Dasgupta ve ark. 2004, Ferrara ve Zaslau 2007).

Sildenafil'in yan etki profili kadın ve erkeklerde aynıdır: Baş ağrısı, yüzde kızarıklık, baş dönmesi, rinit, dis-

pepsi ve görme bozukluğu. Yapılan çalışmalarda yan etkilerin hafif ve geçici olduğu belirtilmektedir (Basson ve ark. 2003).

Ib. Nöronal endopeptitaz inhibitörleri

Vazoaktif intestinal peptit (VİP), vajina vasküler yapısında bulunan majör vazoaktif nörotransmitterlerden biridir. Vajinal kan akımının kontrolünde rolü olan potent bir vazodilatör olduğu kabul edilmektedir (Hoyle ve ark. 1996). VİP 28 aminoasitli bir peptittir ve pek çok peptit gibi, oral biyoyararlanımı düşük ve klerensi yüksek olması nedeniyle kadın cinsel uyarılma bozukluğunda oral tedaviye uygun değildir. VİP'i parçalayan başlıca enzim, vajina ve klitoris dokularında da bulunan nötral endoptidazdır (NEP). NEP aynı zamanda kalb yetmezliği dâhil kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedefdir (McDowell ve ark. 2000). NEP inhibitörlerinin, dolaşımdaki VİP düzeylerini artırarak cinsel stimülasyonun varlığında vajina ve klitorise kan akımı artışını kolaylaştıracağı hipotezinden hareketle, potent, seçici ve oral biyoyararlanımı yeterli NEP inhibitörleri, kadın cinsel uyarılma bozukluğunda potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır. Henüz, NEP inhibitörlerinin kadın cinsel uyarılma bozukluğunda veya vajina/klitoris kan akımında etkisini gösteren klinik çalışmalar bildirilmemiştir (Brown ve ark. 2007).

II. PGE1 agonistleri

Prostaglandinler yerel olarak sentezlenen, hızlı metabolize edilen, kan akımı ve nöroregülasyonun yerel modülatörleri olarak çalışan, çeşitli endojen moleküllerden oluşan bir gruptur. PGE1 reseptörü düz kas relaksasyonundan sorumludur. EP2 reseptörü diğer pek çok dokunun yanı sıra vajina, uterus ve penis düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. EP2 reseptörlerinin aktivasyonu cAMP siklusunun tetiklenmesine neden olur, bu da düz kas aktivasyonu ve sonucunda vazodilatasyona neden olan protein kinaz aktivasyonuna sebep olur (Coleman ve ark. 1994). Alprostadil PGE1'in sentetik bir analogudur. Erektile bozukluklarda da kullanılan alprostadilin kadınlarda kullanım için halen Faz III klinik çalışmaları süren 2 topikal formu bulunmaktadır. Alprostadil'in vulva ve klitorise uygulanması sonrasında vazodilatasyon ve bunun akabinde kadınlarda cinsel uyarılmanın bir sonucu olarak bildirilen vajinal lubrikasyon, ısınma/yanma hissi oluşumu amaçlanmaktadır. Çift kör randomize kontrollü çalışmalarda alprostadilin 400-900 µg dozlarının plasebodan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla cinsel doyum sağladığı görülmüştür (Kielbasa ve ark. 2006, Heiman ve ark. 2006). Hem pre-

menopozal hem de postmenopozal kadınlarda etkililik gözlenmiştir. Alprostadil ile görülen en sık yan etkiler doza bağımlı olarak vajinal yanma, kaşınma ve ağrıdır. Bu yan etkilerin hafif veya orta düzeyde olduğu ve kolayca tahammül edilebildiği bildirilmiştir. Sistematik yan etkiler nâdirdir.

III. Diğer periferik etkili ajanlar

L-Arjinin potent vazodilatör NO'in prekürsörüdür ve L-arjinin içeren tedavilerin çift kör plasebo kontrollü çalışmaları son zamanlarda yapılmaktadır. Değişik menopozal durumlardaki cinsel olarak aktif kadınları içeren bir çalışmada hastalar L-arjinin veya plasebo ile tedavi edilmiştir (Ito ve ark. 2006). Perimenopozal kohort çalışmasında lubrikasyonda, klitoral sensitivitede, cinsel doyunda ve cinsel ilişki sıklığında artış gözlenmiştir. Premenopozal kohort çalışmasında ise istek ve doyum düzeyinde artış gözlenmiş olmakla birlikte postmenopozal çalışmada değişiklikler göreceli olarak düşük bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalar kadın cinsel genital cevabı üzerine noradrenerjik stimülasyonun inhibitör etkisi olduğunu düşündürmüştür (Gibaldi ve ark. 2004). Klitoral ereksiyonun kontrolünde noradrenalinin rolü indirektir ve kanıtlar klitoral priapizmin tedavisinde adrenerjik ajanların kullanıldığı vak'a sunumlarına dayanmaktadır (Gibaldi ve ark. 2004, Brodie-Meijer ve ark. 1999). KCİB tedavisi için günümüzde çeşitli alfa reseptör antagonistleri deneme aşamasındadır. Klinik çalışmaları yürütülen diğer periferik etkili ajanlar arasında bir NO donörü ile $\alpha 2$ antagonisti yohimbin kombinasyonu olan NMI-870, bir $\alpha 1$ reseptör antagonisti olan REC2615 ve non-seçici α reseptör antagonisti olan fentolamin yer almaktadır (Brown ve ark. 2007, Pfaus ve ark. 2003). Tablo 1'de kadın cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılmak üzere araştırma aşamasında olan ajanlar yer almaktadır (Brown ve ark. 2007'den değiştirilerek alınmıştır).

MERKEZİ ETKİLİ AJANLAR

I. Melanokortin agonistleri

Melanosit stimulan hormon (α MSH) 13 amino asitli bir peptittir. Kadın ve erkek cinsel davranışları dâhil çeşitli davranışsal ve fizyolojik cevaplarla ilişkilendirilmiştir. Beş melanokortin reseptör subtipi (MC1-MC5) tesbit edilmiştir. MC3 ve MC4 reseptörleri başlıca beyinde yer alır ve özellikle MC4'ün paraventriküler hipotalamik nükleuslarda ekspresyonu yüksektir. İnsanlarda bu iki reseptörden hangisinin cinsel işlevin düzenlenmesinde esas sorumluluğu henüz bilinmemektedir. Erkek sıçanlarda seçici bir MC4 agonistinin

sistemik uygulamasının ereksiyon yapıcı etkileri gözlenmiştir (Martin ve ark. 2002). Dişi sıçanlarda MC3 ve özellikle MC4 reseptörleri aracılığıyla α MSH etkisinin cinsel davranış öncüllerine neden olduğu ileri sürülmüştür. MC4 reseptörleri yeme davranışı, ağrı iletimi (nociception) ve stres cevabına da aracılık ettiği bildirilmiştir (Sun ve ark. 2007). Bremelanotid siklik sentetik bir α MSH analogudur. Özellikle MC4 olmak üzere, MC1 ve MC3 reseptörlerine yüksek bağlanma afinitesi gösterir. İntranasal olarak kullanım tavsiye edilmektedir. Kadın cinsel uyarılma bozukluğu için son zamanlarda Faz II klinik çalışmaları başlamıştır. Bremelanotid'in kadın cinsel işlevinin bileşenleri üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde, bu bileşiğin görsel cinsel uyarıya cevap olarak vajinal kan akımını arttırdığı gösterilmiştir. Premenopozal kadınlarda yapılan Faz IIa pilot çalışmalarının en son verilerine göre bremelanotid ile cinsel istek düzeyinde artış kadınların %67'sinde görülürken, plaseboda bu oran %22 düzeyinde tesbit edilmiştir. En sık rastlanan yan etki ise bulantı ve baş ağrısı olmuştur (Diamond ve ark. 2006). Pek çok araştırma şirketi tarafından hâlen farklı MC reseptör agonistleri üzerinde çalışılmaktadır (Brown ve ark. 2007).

II. Dopamin agonistleri

Dopamin, cinsel işlevler de dâhil olmak üzere, pek çok davranışa aracılık eden merkezî anahtar bir rol ile ilişkilendirilmiştir. Dopamin agonistleri olan apomorfin ve bupropion ile KCİB üzerinde klinik olarak etkililiğin gösterilmesi, bu alandaki ilgiyi dopaminerjik yollara yöneltmiştir (Brown ve ark. 2007).

Apomorfin, anti-Parkinson ajan olarak geliştirilmiş, seçici olmayan bir pan-dopamin agonistidir. Klinik çalışmalarda penil ereksiyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Dula ve ark. 2001). Apomorfin'in, hayvan deneylerinde klitoris ve vajina duvarına kan akımını arttırdığı bildirilmiştir (Tarcan ve ark. 2000). Kadınlarda 3 mg sublingual apomorfin'le yapılmış çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, klitoral kan akımı, uyarılma ve lubrikasyonda anlamlı değişiklikler gözlenmiş ve orgazm sıklığındaki kısmi artışın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Bechara ve ark. 2004).

Bupropion, dopamin agonisti olmasının yanı sıra nikotinik antikolinerjik antagonist ve noradrenalin gerilim inhibitörü özelliklerine sâhip bir antidepressandır. SSGİ sınıfı antidepressanlarla kıyaslandığında, azalmış cinsel yan etkilerle ilişkilendirilmiştir ve SSGİ ile tedavi edilen hastalarda görülen cinsel işlev bozukluklarının bupropion'la düzelme gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Coleman ve ark. 2001). Bir çalışmada bupro-

pionun SSGİlerin neden olduğu cinsel işlev bozuklukları için bir antidot olarak etkili olduğu, bupropion ile tedavi edilen hastaların cinsel aktivite sıklığında ve cinsel isteğinde bir artış bulunduğu sonucu elde edilmiştir (Clayton ve ark. 2004). Depresyon veya anksiyetesi olmayan fakat cinsel isteksizliği bulunan pre-menopozal 66 kadın hastanın alındığı bir çalışmada bupropionla, cinsel uyarılma, orgazmın tamamlanması ve cinsel doyumda istatistiksel anlamlı bir artış gösterilmiştir (Segraves ve ark. 2004).

Son zamanlarda çalışmalar etkililiği artırmak ve doz kısıtlamasına neden olan yan etkileri aşmak için dopamin reseptör alt tipleri üzerine yönelmiştir. Dopamin D4 reseptör genindeki polimorfizmlerin, kadınlarda ve erkeklerde cinsel davranışta farklılıklara katkıda bulunduğu gösterilmesi, seçici D4 reseptörlerine olan ilgiyi artırmıştır (Brown ve ark. 2007). Oldukça yeni olarak bulantı ve kardiyovasküler cevabın prelinik modelleri üzerine yapılan çalışmalarda apomorfin benzeri yan etkileri olmayan yeni bir D3 reseptör agonisti bildirilmiştir (Brown ve ark. 2007). Hâlen D3 seçici veya D4 seçici agonistlerin kadın cinsel işlev bozukluğunda klinik etkinliğini gösteren veri mevcut değildir.

III. 5-HT1A agonistleri

Flibanserin bir 5-HT1A agonisti ve 5-HT2A antagonistidir. İlk olarak depresyonun tedavisi için geliştirilmiş olmakla beraber, başlangıçtaki çalışmalar KCİB tedavisinde potansiyel etkililiğinin kanıtlarını vermiştir. Hâlen KCİB tedavisi için Faz III klinik çalışmaları sürmektedir. OPC-14523 güçlü bir 5-HT1A reseptör agonistidir ve hem kadın ve hem de erkekte cinsel işlevi anlamlı bir şekilde iyileştirdiği bildirilmektedir (Boehringer-Ingelheim Corp. 2004, Brown ve ark. 2007).

IV. Cinsel Etkili Hormonlar

Seks hormonları üreme çağındaki bir kadının cinsel davranışı üzerine hem organizasyon hem de aktivasyon etkisi yapar. Hormonların etkisi hem genomik hem de genomik olmayan yollarla düzenlenir. Son deliller menopozdaki kadınların çoğu için cinsel işlev bozukluklarının farmakolojik hormonlarla tedavisinin özel bir yeri olduğunu göstermektedir.

Cinsel etkili hormonlar oral, transdermal, nazal ve vajinal olmak üzere birçok yolla alınabilir.

Oral yolla, diğer yollardan farklı olarak, serbest testosteronu anlamlı olarak azaltan seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) sentezi endüklenmekte ve SHBG %133 oranında artmaktadır. SHBG düzeyi transdermal, nazal ve vajinal yollarla karaciğerden ilk geçiş atlandığı için değişmemektedir.

İva. Androjenler

Kadınlardaki majör androjenler testosteron (T), dihidrotestosteron (DHT), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion'dur (A). DHEA, DHEAS ve A etkilerini gösterebilmek için testostereona dönüşmeleri gerektiğinden proandrojen olarak kabul edilirler. T en güçlü androjendir. Plâzma T düzeyleri menstrüel döngünün fazlarıyla ilişkili olarak 0.2–0.7 ng/ml (0.6–2.5 nmol/L) arasında dalgalanır. T DHT'ye dönüşür, fakat aynı zamanda hedef dokuda östrodiol'a (E2) aromatize olabilir. Östrojenler gibi testosteron da steroid yapısındadır ve hücre membranını geçerek dihidrotestosteron'a transforme olduktan sonra intrasellüler reseptörlere bağlanır. Daha sonra reseptör-hormon kompleksi hücre çekirdeğine penetre olarak protein sentezine neden olur. Östrojen reseptörleri gibi testosteron reseptörleri de periferik dokularda ve merkezi sinir sisteminde bulunur. Androjen replasmanı oral, transdermal (depo emplant, bant, jel, krem), nazal yolla yapılabilmektedir ve verilmiş yoluyla ilişkili olarak farmakokinetik özellikleri değişebilmektedir.

Menopoz Öncesi Kadınlarda T

Hormonların, özellikle de T'nin fertil yaştaki kadınlarda rolünü gösteren çalışmalar sınırlıdır. Yaşları 20–49 olan, sağlıklı ve düzenli menstrüasyon gören 60 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, androjenlerin (T ve DHEAS) yirmili yaşlardan itibaren azalma gösterdiği, SHBG düzeyinin ise önemli bir değişiklik göstermediği tesbit edilmiştir (Guay ve ark. 2004a). Cinsel işlev bozukluğu olan premenopozal kadınların aynı yaşlarda ancak cinsel sorunu olmayan kadınlarla kıyaslandığı bir çalışmada ise sorunlu grupta daha düşük düzeyde adrenal androjen prekürsörleri ve T bildirilmiştir (Guay ve ark. 2004b). Oral kontraseptif alan ve almayan hipoaktif cinsel istek bozukluğu olan premenopozal kadınlarda androjen düzeylerinin kıyaslandığı bir çalışmada, oral kontraseptif kullanan grupta serbest ve total T düzeylerinin oral kontraseptif almayan gruptan anlamlı olarak düşük, SHBG düzeyinin ise yüksek olduğu bulunmuştur (Warnock ve ark. 2006). Transdermal testosteron jel verilerek hipoaktif cinsel istek bozukluğu tedavi edilen premenopozal kadınlarda plasebo grubundan anlamlı olarak daha fazla düzelme tesbit edilmiştir (Chudakov ve ark. 2007). Ancak, premenopozal kadınlarda düşük androjen düzeyinin KCİB ile ilişkisi henüz açık değildir ve daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Menopozdaki Kadınlarda T

Menopoz doğal veya iatrojenik olabilir. İyatrojenik menopoz cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi sonucu

olabilir. Menopozun en sık cerrahi sebebi olan bilateral ooferektomi, overlerin kadınlarda testosteronun yaklaşık %50'sini üretmeleri nedeniyle, dolaşımdaki T'nin %50 oranında ani azalışına yol açar. Bu kayba libido düşmesi, kalıcı ve açıklanamayan hâlsizlik, motivasyon azlığı, kendini iyi hissetmeme, pubik kıllanmada azalma, kas kütlelerinde azalma ve yaşam kalitesinde bozulmayı içeren "androjen yetersizlik sendromu" olarak adlandırılan bir klinik durum eşlik edebilir. Tanı konulabilmesi için ayrıca, plâzma T düzeylerinde dörtte bir oranında azalma ve östrojen düzeyinin yeterli olması da gereklidir. Androjen yetersizlik sendromuna sıklıkla yaşlanma ve overlerdeki işlev bozukluğu yol açar. Diğer sebepleri arasında hipopituitarizm, adrenal yetmezliği, glukokortikoid tedavisi, oral kontraseptif ve oral östrojen kullanımı sayılabilir (Bachman ve Oza 2006, Jakiel ve Baran 2005, Arlt 2006, Burger ve Papalia 2006). Androjen yetersizlik sendromunun tanı ve tedavisiyle ilgili tartışmalar sürmekle beraber, yapılan pek çok yeni çalışmada postmenopozal kadınlarda görülen cinsel isteksizlik, uyarılma azalması, vajinal lubrikasyonda azalma gibi semptomların androjen düzeyinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Bachman ve Oza 2006, Schwenkhagen 2007, Gracia ve ark. 2007, Gallicchio ve ark. 2007).

Bilateral ooferektomi sebebiyle cerrahi menopoza giren kadınlarla yapılan önceki çalışmalarda, hastaların yaklaşık %30 ilâ 50'sinde cinsel istek azalması bildirilmekteyken, son çalışmalar cinsel istek azalmasının sıklığının bu kadar fazla olmadığını göstermiştir (Farquhar ve ark. 2006, Aziz ve ark. 2005a, Aziz ve ark. 2005b). Çeşitli erken çalışmalar, bu kadınların tek başına östrojen yerine testosteron ve östrojen kombinasyonu ile tedavi edildikleri takdirde libidonun devam ettirilebileceğini ileri sürmüştür (Sherwin ve Gelfand 1987). Hâlen menopoz semptomlarının tedavisi için testosteron veya östrojen testosteron kombinasyonu şeklinde bir hormon preparatı kullanım için onay almamıştır. Buna rağmen bâzi ülkelerde (örn. İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya) östrojen/testosteron kombinasyonları birkaç yıldır reçetesiz (off-label) olarak kullanılmaktadır. Klinik gözlemler östrojen tedavisinin KCİB üzerindeki başlangıçtaki pozitif etkilerinin zamanla azaldığını düşündürmektedir. Bu gözlemlere dayanarak KCİB östrojen ve testosteronu değişik uygulama formlarında etkilerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir (Gregersen ve ark. 2006).

Östrojen-progesteron replasman tedavisi verilen menopozdaki kadınlarda T kullanımını içeren randomize, kontrollü çalışmaların gözden geçirilmesi sonucunda, eksojen T'nin kadın cinselliğinin değişik boyutları üzerine

genel destekleyici pozitif etkisi olduğu bildirilmiştir (Arlt 2006).

Cerrahi menopoza nedeniyle östrojen-progesteron replasman tedavisi alan popülasyonda kadın cinsel uyarılma bozukluğunun tedavisi için ilaç şirketleri T bazlı replasman tedavisi üretmeye çalışmışlardır. Bunlardan en başarılı olanı cerrahi menopoza ve östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda kullanılmak üzere denenmiş olan testosteron bant tedavisi (testosterone patch therapy) olmuştur. Haftada iki kez değiştirilen bir bant (patch) aracılığıyla transdermal T sağlanması etkililiğini ve güvenilirliğini araştıran çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır (Shifren ve ark. 2000, Braunstein ve ark. 2005, Buster ve ark. 2005, Davis ve ark. 2006). Etkililiği ispatlanan tek doz 300 mg/g olmuştur. Hayvan deneylerinde T'nin intranasal kullanımının cinsel işlevlere olumlu etkisi olduğu ve üç günde bir uygulamayla bile bu olumlu etkinin sürdüğü gösterilmiştir (Topic ve ark. 2007; Tavares ve ark. 2007).

Cerrahi olarak menopoza giren ve sürekli bir şekilde östrojen tedavisi alan kadınlarla yapılan cross-over çeşitli çalışmalarda transdermal T tedavisinin cinsel istek ve uyarılabilme üzerine anlamlı iyileştirici etkisi olmamakla beraber, cinsel aktivite ve haz/orgazm üzerine anlamlı iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (Shifren ve ark. 2000, Flöter ve ark. 2002). Hipoaktif cinsel istek bozukluğu bulunan 218 cerrahi veya doğal menopoza girmiş kadın hasta ile son zamanlarda yapılan çift kör randomize bir çalışmada, östrojen ve metil testosteron tedavisinin kadınlarda cinsel isteğin hem sıklığını ve hem de düzeyini sadece östrojen tedavisiyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur (Lobo ve ark. 2003).

Cerrahi olarak menopoza giren ve hipoaktif cinsel istek bozukluğu bulunan kadınlarla yapılan iki büyük çalışma (bunlardaki hasta sayıları 562 ve 533), transdermal T bant (300 µg/g) ile beraber eşzamanlı oral östrojen alan kadınların sadece östrojen alanlarla kıyaslandığında, cinsel istekte artışın yanı sıra doyurucu cinsel aktivitenin total sıklığında istatistiksel anlamlı bir artış yaşadıklarını göstermiştir. Bu çalışmalarda ayrıca T bant kullanan kadınlarda, uyarılma, orgazm, haz, cevap verebilirlik, ilgi, kendilik imajı ve endişe düzeylerinde anlamlı düzelmeler de görülmüştür. Androjenik yan etkilerin genel insidansı az olmakla beraber, testosteron grubunda hafifçe daha yüksek gözlenmiş ve genel olarak yan etkiler testosteron ve plasebo grupları arasında benzer bulunmuştur (Buster ve ark. 2005, Simon ve ark. 2005). Cerrahi olarak menopoza girmiş ve östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalardan, Davis çalışmasında istek, uyarılma ve orgazmda iyileşme

gözlenmiş, fakat doyurucu cinsel olayların sıklığındaki artış istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Fakat Braustein çalışmasında doyurucu cinsel olayların sıklığındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Vigersky 2005).

Testosteron tedavilerinin ek sınırlamalarından biri özellikle uzun süreli kullanımdan sonra görülen potansiyel yan etkilerdir. Hirsutizm, akne ve maskülinizasyon en sık görülen yan etkilerdir ve çeşitli çalışmalarda da plasebodan yüksekliği saptanmıştır. Oral yolla verilen androjen yüksek dansiteli lipoproteinleri (HDL) azaltabilmektedir. Uzun süreli kullanımda meme, endometrium ve kalb üzerine etkileriyle ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, postmenopozal kadınlarda fizyolojik, hafif suprafizyolojik dozlarda testosteron kullanımının en azından 2 yıl için güvenli olduğu bildirilmektedir (Braunstein 2007, Abdallah ve Simon 2007, Kinsberg 2007, Palacios 2007). Bununla beraber testosteron tedavisinin uzun süreli riskleri çok daha ciddi olabilir. Progesteron ve östrojen replasman tedavileriyle görülen koroner arter hastalığı, inme, venöz tromboemboli riskindeki artışların testosteron tedavisinde ortaya çıkıp çıkmayacağı henüz tam olarak anlaşılmamıştır (Rossouw ve ark. 2002, Anderson ve ark. 2004, Rossouw ve ark. 2007). Sonuç olarak, kadınlarda androjenlerin tedavi amacıyla kullanılması için endikasyonların nasıl belirleneceği, doz, kullanım yolu ve süresi ile ilgili üzerinde fikir birliğine varılmış kriterler olmamakla birlikte, östrojen düzeyi yeterli olan cerrahi menopoza kadınlarda cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde kısa süreli kullanımı önerilmektedir (Basaria ve Dobs 2006).

IVb. Tibolon

Tibolon hafif östrojenik, progestinik ve androjenik etkisi olan bir 19-nortestosteron derivesi sentetik bir steroiddir. SHBG düzeyini düşürerek serbest E2, T ve DHEAS düzeylerini yükseltir. Ateş basması, terleme, uykusuzluk ve baş ağrısı gibi menopozal semptomların giderilmesi için geniş bir şekilde kullanılmaktadır (Kamenov ve ark. 2007, Nijland ve ark. 2007). Tibolon ile (2.5 mg/gün) doğal ve cerrahi menopoza kadınlarda vajinal kuruluk ve disparenoninin hafiflediği, libido, uyarılma ve cinsel doyumu arttığı bildirilmektedir. Eksojen östrojenden farklı olarak, endometriumu ve memeyi ise uyardığı gösterilmiştir (Verhaul ve Kloosterboer 2006). Otuz sekiz postmenopozal kadınla yapılan üç ay süreli randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, kadınlar seks ile ilgili fanteziler kurdukları zaman tibolon'un (2.5 mg/g) plasebodan daha yüksek oranda vajinal kan akımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma-

Tablo 1: Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu Alt Tiplerinin Tedavisi İçin Klinik Araştırmaları Yürütülen Bileşikler.

Bileşik	Mekanizma	Kullanım	
Sildenafil	PDE5-inh.	Terk edilmiş	Sübjektif etki mevcut değildir.
Kandoksatril ve diğer NEP-inh. Bileşikler	NEP-inh.	Faz-1	Etkinliğini gösteren klinik veri henüz yoktur.
Topikal alprostadil	PGE-1 agonist	Faz-3	Doyum sağlayan cinsel ilişki sıklığında anlamlı artış bildirilmiştir.
Topikal REC2615	A1 antagonist	Faz-1	
Bremelanotide bildirilmiştir.	Miks MCR agonist	Faz-2	Seksüel istekte sübjektif artış
Apomorfin artış bildirilmiştir.	Pan dopamin agonisti	Klinik değerlendirmede	Cinsel istek ve lubrikasyonda
Bupropion	Pan dopamin agonisti	Klinik değerlendirmede	Cinsel istek ve orgazmda sübjektif artış bildirilmiştir.
ABT724	Seçici D3 reseptör agonisti	Faz-1	Etkinliği gösteren veri mevcut değil
Flibanserin	5-HT1A agonist/5-HT2A antagonist	Faz-3	Etkinliği gösteren veri mevcut değil
OPC-14523	5-HT1A agonist	Klinik değerlendirmede	Cinsel işlevlerde anlamlı düzelme bildirilmiştir.

da ayrıca, tibolon'un vajinal lubrikasyonu ve cinsel isteği de artırdığı tesbit edilmiştir (Laan ve ark. 2001). Nappi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu olan postmenopozal kadınlarda tibolon'un etkinliği gösterilmiştir (Nappi ve ark. 2006). Doğal menopozdaki kadınlarda tibolon'un cinsel işlevler üzerine östrojen-progesteron kombinasyonundan daha etkili olduğu da bildirilmektedir (Osmanağaoğlu ve ark. 2006). Tibolon iyi tolere edilebilmekle birlikte en sık yan etkisi kilo alımıdır.

IVc. Östrojen ve Progesterinler

Östrojenlerin normal kadın cinsel işlevlerinin sürdürülmesinde önemli bir rolü vardır. Kadın cinsel ve üreme organlarının gelişimi, vajina ve klitoris gibi organların yapısal bütünlüğünün korunması için gereklidirler (Uckert ve ark. 2007, Gregersen ve ark. 2006). Dolayışındaki östrojen düzeyinin düşmesi, vajinal dokuda nitrik oksit sentezinde azalmaya, vajinal mukozada incelme ve vajina duvarında atrofiye neden olur. Östrojen düzeyinin düşmesi ayrıca, vajinal ve üriner enfeksiyonların artmasına da yol açar. Östrojen yağda eriyen

bir moleküldür ve etkisini intrasellüler reseptörlerde gösterir. Östrojen reseptör kompleksi hücrenin nükleusuna penetre olarak DNA'ya reversibl bir şekilde bağlanır ve mRNA sentezini, protein sentezini ve mitozu indükler. Bu östrojenin vajinal müköz membranların proliferasyonunun da bulunduğu etkilerine neden olur. Ek olarak östrojen reseptörleri merkezî sinir sistemi, pituitör bez ve hipotalamus gibi diğer dokularda da bulunur.

Östrojen/progesteronla kombine östrojen hormon tedavisinin gerçekte KCİB'nı azaltıcı olup olmadığı uzun yıllardır tartışmalıdır (Gregersen ve ark. 2006). Östrojen ve progesterinlerin değişik kombinasyonlarından oluşan sistemik hormon replasman tedavileri (HRT) disparoni ve vajinal kuruluşu azaltarak cinsel performansta bir iyileşme sağlamakla birlikte, hipoaktif cinsel istek bozukluğu üzerinde anlamlı bir düzelme sağlayamamaktadırlar (Oranratanaphan ve Taneepanichskul 2006, Gallicchio ve ark. 2007; Gracia ve ark. 2007, Schwenkhagen 2007).

Östrojen vajinal olarak krem, tablet, vajina içine yerleştirilen âletler (pessaries) veya östradiol salan halka

şeklinde lokal olarak uygulanabilmektedir. Lokal uygulamanın oldukça iyi lokal etkileri olmakla birlikte minimum sistemik etkiye neden olmaktadır. Kremler, intravajinal aletler (pessaries), tabletler ve östradiol vajinal halkaların tümünün vajinal atrofi semptomları üzerine eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir fakat bir çalışmada halka ile karşılaştırıldığında krem (konjuge equin östrojen) kullanımını takiben endometrial aşırı stimülasyonun istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada da tabletlerle kıyaslandığında krem (konjuge equin östrojen) kullanımını müteakip uterin kanama, meme ağrısı ve perineal ağrı gibi yan etkilerin anlamlı olarak daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda bir tedavi seçeneği olarak kadınların östrojen salınan vajinal halkaların kullanımını daha kolay ve daha konforlu bulduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte bu tedavilerin hiç biri cinsel istek düzeyini değiştirmemektedir (Long ve ark. 2006, Suckling ve ark. 2006).

Son yıllarda steroid ve östrojen nükleus reseptörleri için sentetik ligand geliştirme araştırmaları başlamıştır. Bu bileşikler "seçici nükleer reseptör modülatörleri (SNRM)" olarak adlandırılmaktadır. Seçici androjen reseptör modülatörleri (SARM) ve seçici östrojen reseptör modülatörleri söz konusudur (SERM). İdeal SNRM, östrojen ve androjenin yararlı etkilerini en üst düzeyde gösterirken, seçici doku aktivitesi olacak ve çapraz reaktiviteye bağlı istenmeyen yan etkiler olmayacaktır (Uckert ve ark., 2007). Raloxifen ile yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada, postmenopozal kadınlarda cinsel işlevleri iyileştirmede raloxifenin HRT veya tibolon'dan üstün olmadığı sonucuna varılmıştır (Natale ve ark. 2003, Nijland ve ark. 2007).

SONUÇ VE TEKLİFLER

Kadın cinsel cevabının fizyolojik mekanizmaları ile ilgili araştırmalar son zamanlarda kadın düz genital kaslarının periferik mekanizmalarına odaklanmıştır ve bu noktada etkili olabilecek farmakolojik ajanların araştırılması da hız kazanmıştır. Kadın cinsel cevabının biyolojik kontrolünün erkekteki erektil dokudan oldukça karmaşık olduğu ortaya çıkan yeni verilerle desteklenmektedir. Kadın fizyolojik cinsel cevabında, santral veya periferik etkili olabilecek biyokimyasal mediyatörlerin endokrin faktörleri de içerecek şekilde araştırılmasının sürdürülmesi gereklidir.

KCİB yaklaşık olarak kadınların %30'unu etkilemektedir ve son yıllarda KCİB farmakolojik tedavisine olan ilgi giderek artmıştır. Merkezi sinir sistemindeki dopaminerjik ve serotoninerjik yollarla ilgili tedavi arayışlarına bir nöropeptit olan melanokortin sistemi

ve periferik etkili ajanlar olan nöronal endopeptitaz inhibitörleri, prostaglandin E1 agonistleri ve periferik nitrik oksit donörleri de eklenmiştir. Bunlarla ilgili klinik ve prelinik çalışmalar halen devam etmektedir. Pre- ve post menopoz sırasında cinsel problemler üzerine östrojen, östrojen-progesteron, östrojen-testesteron ve tibolon ile sistemik hormon tedavisinin etkilerini araştıran randomize kontrollü sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların kanıtları sistemik hormon tedavilerinin KCİB üzerine pozitif etkileri olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, lokal östrojen tedavisinin vajinal kuruluk ve dispareni üzerine iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Hormon tedavisinin yan etkileri konusundaki son bilgilerimiz hormon tedavisi endikasyonu koyma ve hormon tedavisinin süresine karar verme konusunda dikkatli olma zorunluluğu getirmektedir. Testosteronun uzun süreli yan etkileri tam olarak araştırılmamıştır. Sildenafilin olumlu etkileri ise uyarılma (arousal) problemi olan fakat istek (desire) problemi olmayan sınırlı bir grup kadın üzerinde gözlenmiştir. Bu bulgular, KCİB farmakolojik tedavisinde henüz bir konsensüs oluşmaması nedeniyle daha geniş hasta gruplarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir.

KCİB biyolojik mekanizmalarını araştıran ve etkili ilaçların bulunmasını amaçlayan erken çalışmalar, cinsel cevapta çok önemli olan kişisel ve kişiler arası ilişki boyutlarına yeterince önem vermemiştir. Cinselliğin farmakolojik tedavisi ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte, cinsellikte duyguların, kültürel ve sosyal etkileşimlerin öneminin ortadan kalkması mümkün görünmemektedir. Bu araştırmalara psikiyatrinin biyopsikososyal anlayışını entegre etmek ve verileri bir de bu gözle değerlendirmek çok önemlidir. Aksi halde, genital cevabı artıran basit bir tabletle kadında cinsel sorunların çözülmesini beklemek gerçekçi olmayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdallah RT, Simon JA (2007) Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder. *Int J Impot Res*; 19: 458-463.
- Addis IB, Van Den Eeden SK, Wassel-Fyr CL, Vittinghoff E, Brown JS, Thom DH (2006) Reproductive Risk Factors for Incontinence Study at Kaiser Study Group. Sexual activity and function in middle-aged and older women. *Obstet Gynecol*; 107: 755-64.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N,

- Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*; 291: 1701-1712.
- Arlt W (2006). Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol*; 154: 1-11.
- Aziz A, Brännström M, Bergquist C, Silfverstolpe G (2005a) Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril*; 83: 1021-1028.
- Aziz A, Bergquist C, Nordholm L, Möller A, Silfverstolpe G (2005b) Prophylactic oophorectomy at elective hysterectomy. Effects on psychological well-being at 1-year follow-up and its correlations to sexuality. *Maturitas Aug*; 51: 349-57.
- Bachman G, Oza D (2006) Female androgen insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 33: 589-598.
- Ballard, S.A. et al. (1998) Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol*; 159: 2164-2171.
- Basaria S, Dobs AS (2006). Clinical review: Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*; 9: 4743-4752.
- Basson R (2002). The complexities of female sexual arousal disorder: Potential role of pharmacotherapy. *World J Urol*, 20: 119-126.
- Basson R, McInnes R, Smith MD, Hodgson G, Koppiker N (2002) Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Women's Health Gend Based Med*; 11: 367-77.
- Basson R, Brotto LA (2003) Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: A randomized controlled trial. *BJOG*; 110: 1014-24.
- Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Fredotovitch N (2004) A double-blind randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med*; 1: 209-214.
- Berman JR, Berman LA, Lin H, Flaherty E, Lahey N, Goldstein I, Cantey-Kiser J (2001) Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther*; 27: 411-420.
- Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S (2003) 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.
- Billups KL, Berman L, Berman J, Metz ME, Glennon ME, Goldstein I (2001) A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J Sex Mar Ther*; 27: 435-441.
- Boehringer-Ingelheim Corp., Annual Report 2004, 1 April 2005.
- Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Buijs PJ (1999) Nefazodone-induced clitoral priapism. *Int Clin Psychopharmacol*; 14: 257-258.
- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB (2005) Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*; 165, 1582-1589.
- Braunstein GD (2007) Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: safety issues and controversies. *J Sex Med*; 4: 859-866.
- Brown AD, Blagg J, Reynolds DS (2007) Designing drugs for the treatment of female sexual dysfunction. *Drug Discov Today*; 12: 757-66.
- Burger HG, Papalia MA (2006) A clinical update on female androgen insufficiency- testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health*; 3: 73-78.
- Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P (2005) Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol*; 105: 944-952.
- Castelo-Branco C, Blumel JE, Araya H, Riquelme R, Castro G, Haya J, Gramegna G (2003) Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol*; 23: 426-430.
- Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C (2001) Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: A double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *BJOG*; 108: 623-628.
- Chudakov B, Ben Zion IZ, Belmaker RH (2007) Transdermal testosterone gel prn application for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: A controlled pilot study of the effects on the Arizona sexual experiences scale for females and sexual function questionnaire. *J Sex Med*; 4: 204-208.
- Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL (2004) A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*; 65: 62-67.
- Coleman RA, Smith WL, Narumiya S (1994) International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev*; 46: 205-229.
- Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Seagraves RT, Richard N, Ascher J, Batey S, Jamerson B, Metz A (2001) A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther*; 23: 1040-1058.

- Çayan S, Bozlu M, Canpolat B, Akbay E (2004) The assessment of sexual functioning in women with male partners complaining of erectile dysfunction: does treatment of male sexual dysfunction improve female partner's sexual functions? *J Sex Mar Ther*; 30: 333-341.
- D'Amati G, di Gioia CR, Bologna M, Giordano D, Giorgi M, Dolci S, Jannini EA (2002) Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology*; 60: 191-195.
- Dasgupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, Fowler CJ, Mikol DD (2004) Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol*; 171: 1189-1193; discussion 1193.
- Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, Rees M, Moufarege A, Rodenberg C, Buch A, Purdie DW (2006) Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*; 13: 387-396.
- Diamond LE, Earle DC, Heiman JR, Rosen RC, Perelman MA, Harning R (2006) An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. *J Sex Med*; 3: 628-638.
- Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M (2001) Apomorphine SL Study Group. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol*; 39(5): 558-563; discussion 564.
- El-Hage, Eden JA, Manga RZ (2007) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the effect of testosterone cream on the sexual motivation of menopausal hysterectomized women with hypoactive sexual desire disorder. *Climacteric*; 10: 335-343.
- Farquhar CM, Harvey SA, Yu Y, Sadler L, Stewart AW (2006) A prospective study of 3 years of outcomes after hysterectomy with and without oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol*; 194: 711-717.
- Ferrara D, Zaslau S (2007) Success of sildenafil treatment in neurogenic female sexual dysfunction caused by L5-S1 intervertebral disk rupture: a case report. *Int J Urol*; 14: 566-567; discussion 568.
- Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, von Schoultz B (2002) Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric*; 5: 357-365.
- Fourcroy JL (2003) Female sexual dysfunction: potential for pharmacotherapy. *Drugs*; 63: 1445-1446.
- Gallicchio L, Schilling C, Tomic D, Miller SR, Zacur H, Flaws JA (2007) Correlates of sexual functioning among mid-life women. *Climacteric*; 10: 132-142.
- Giraldi A, Marson L, Nappi R, Pfau J, Traish AM, Vardi Y, Goldstein I (2004) Physiology of female sexual function: animal models. *J Sex Med*; 1: 237-253.
- Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Mogul M (2007) Hormones and sexuality during transition to menopause. *Obstet Gynecol*; 109: 831-840.
- Graziottin A, Koochaki P (2003) Distress associated with low sexual desire in women in four EU countries. *Maturitas*; 44 (suppl 2): S116.
- Greenstein A, Abramov L, Matzkin H, Chen J (2006) Sexual dysfunction in women partners of men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*; 18: 44-46.
- Gregersen N, Jensen PT, Giraldi AE (2006) Sexual dysfunction in the peri- and postmenopause. Status of incidence, pharmacological treatment and possible risks. A secondary publication. *Dan Med Bull*; 53: 349-353.
- Guay A, Munarriz R, Jacobson J, Talakoub L, Traish A, Quirk F, Goldstein I, Spark R (2004a) Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20-49 years with no complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res*; 16: 112-120.
- Guay A, Jacobson J, Munarriz R, Traish A, Talakoub L, Quirk F, Goldstein I, Spark R (2004b) Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B. Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res*; 16:121-129.
- Heiman JR, Gittelman M, Costabile R, Guay A, Friedman A, Heard-Davison A, Peterson C, Dietrich J, Stephens D (2006) Topical alprostadil (PGE1) for the treatment of female sexual arousal disorder: in-clinic evaluation of safety and efficacy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*; 27: 31-41.
- Hoyle CH, Stones RW, Robson T, Whitley K, Burnstock G (1996) Innervation of vasculature and microvasculature of the human vagina by NOS and neuropeptide-containing nerves. *J Anat*; 188: 633-644.
- Ito TY, Polan ML, Whipple B, Trant AS (2006) The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement, among women differing in menopausal status. *J Sex Marital Ther*; 32: 369-378.
- Jakiel G, Baran A (2005) Androgen deficiency in women. *Endokrynol Pol*; 56: 1016-1020.
- Kamenov ZA, Todorova MK, Christov VG (2007) Effect of tibolone on sexual function in late postmenopausal women. *Folia Med (plovdiv)*; 49: 41-48.
- Kielbasa LA, Daniel KL (2006) Topical alprostadil treatment of female sexual arousal disorder. *Ann Pharmacother*; 40: 1369-1376.
- Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W (2001) The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric*; 4: 28-41.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC (1999a) Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*; 281: 537-544.
- Laumann EO, Gagnon JH, Micheal RH, Micheals S (1994) The

- Social Organization of Sexuality: Sexual Practices in the United States. Chicago: University of Chicago Press.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC (1999) Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*; 281: 537-544. Erratum in: *JAMA* 1999; 281: 1174.
- Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, Van Der Hoop RG (2003) Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril*; 79: 1341-1352.
- Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM (2006) A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause*; 13: 737-743.
- Martin WJ, McGowan E, Cashen DE, Gantert LT, Drisko JE, Hom GJ, Nargund R, Sebat I, Howard AD, Van der Ploeg LH, MacIntyre DE (2002) Activation of melanocortin MC(4) receptors increases erectile activity in rats ex copula. *Eur J Pharmacol*; 454: 71-79.
- McDowell, G. and Nicholls, DP (2000) The therapeutic potential of candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor, in humans. *Cardiovasc Drug Rev*; 18: 259-270.
- Nappi RE, Ferdeghini F, Sampaolo P, Vaccaro P, De Leonardi C, Albani F, Salonia A, Polatti F (2006) Clitoral circulation in postmenopausal women with sexual dysfunction: a pilot randomized study with hormone therapy. *Maturitas*; 55(3): 288-295.
- Natale V, Albertazzi P, Missiroli N, Pesrini D, Salgarello M (2004) Effects of raloxifene on mood, sleep, libido, and cognitive function in postmenopausal health women: a pilot study. *Maturitas*; 48: 59-63.
- Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Davis SR (2007) Effects of tibolone raloxifene on health-related quality of life and sexual function. *Maturitas*; 58: 164-173.
- Nobre PJ, Pinto-Gouveia J, Gomes FA (2006) Prevalence and comorbidity of sexual dysfunctions in a Portuguese clinical sample. *J Sex Mar Ther*; 32: 173-182.
- Oranatanaphan S, Taneepanichskul S (2006) A double blind randomized control trial, comparing effect of drospirenone and gestodene to sexual desire and libido. *J Med Assoc Thai*; 89(Suppl 4): S17-22.
- Osmanağaoğlu MA, Atasaral T, Baltacı D, Bozkaya H (2006) Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women. *Climacteric*; 9: 464-472.
- Palacios S (2007) Androgens and female sexual function. *Maturitas*; 20: 61-65.
- Pfaus JG, Kippin TE, Coria-Avila G (2003) What can animal models tell us about human sexual response? *Annu Rev Sex Res*; 14: 1-63.
- Prharaj SK, Verma P, Arora M (2006) Topical lignocaine for vaginismus: A case report. *Int J Impot Res*; 18: 568-569.
- Rosenbaum TY (2005) Physiotherapy treatment of sexual pain disorders. *J Sex Mar Ther*; 31: 630-638.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*; 288: 321-333.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML (2007) Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*; 297: 1465-1477.
- Schwenkhagen A (2007) Hormonal changes in menopause and implications on sexual health. *J Sex Med*; 4(Suppl 3): 220-226.
- 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*; 24: 339-342.
- Sipski MI, Rosen RC, Alexander CJ, Hamer RM (2000) Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology*; 55: 812-815.
- Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S. (2005) Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*; 90(9): 5226-5233.
- Sherwin BB, Gelfand MM (1987) The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med*; 49: 397-409.
- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA (2000) Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*; 343: 682-688.
- Shokrollahi P, Mirmohamadi M, Mehrabi F, Babei G (1999) Prevalence of sexual dysfunction in women seeking services at family planning centers in Tehran. *J Sex Mar Ther*; 25: 211-215.
- Sun H, Fry D (2007) Molecular modeling of melanocortin receptors. *Curr Top Med Chem*; 7: 1042-1051.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R (2006) Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*; (4): CD001500.
- Tarcan T, Siroky MB, Park K, Goldstein I, Azadzoi KM (2000) Systemic administration of apomorphine improves the hemodynamic mechanism of clitoral and vaginal engorgement in the rabbit. *Int J Impot Res*; 12: 235-240.
- Tavares MC, Topic B, Abreu C, Waga I, Gomes U, Tomaz C, Mattern C (2007) Effects of intra-nasally administered testosterone on proceptive behavior in female capuchin monkeys

-
- (Cebus apella). Behav Brain Res; 16: 33-42.
- Topic B, Tomaz C, Mattern C (2007) Prolonged effects of intranasally administered testosterone on proceptive behavior in female capuchin monkeys (Cebus apella). Behav Brain Res; 16: 60-68.
- Uckert S, Mayer ME, Jonas U (2006) Potential future options in the pharmacotherapy of female sexual dysfunction. World J Urol; 24: 630-638.
- Uckert S, Ehlers V, Nüser V, Oelke M, Kauffels W, Scheller F, Jonas U (2005) In vitro functional responses of isolated human vaginal tissue to selective phosphodiesterase inhibitors. World J Urol; 23: 398-404.
- Verhaul HA, Kloosterboer HJ (2006) Metabolism of exogenous sex steroids and effect on brain functions with a focus on tibolone. J Steroid Biochem Mol Biol; 102: 195-204.
- Vigersky RA (2005) Goldilocks and menopause. Arch Intern Med; 165: 1571-1572.
- Warnock JK, Clayton A, Croft H, Segraves R, Biggs FC (2006) Comparison of androgens in women with hypoactive sexual desire disorder: those on combined oral contraceptives (COCs) vs. those not on COCs. J Sex Med; 3: 878-882.