

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ
ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİZM İLE PREMATÜR
EJAKÜLASYON İLİŞKİSİNİN SIÇANLARDA
OLUŞTURULAN FARMAKOLOJİK
EJAKÜLASYON MODELİNDE İN VİVO
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.AHMET CİHAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ
ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİZM İLE PREMATÜR
EJAKÜLASYON İLİŞKİSİNİN SIÇANLARDA
OLUŞTURULAN FARMAKOLOJİK
EJAKÜLASYON MODELİNDE İN VIVO
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.AHMET CİHAN

TEZ SORUMLUSU: Doç Dr. GÜVEN ASLAN

Bu araştırma DEÜ Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi Destekleme Dairesi
tarafından 2005.KB. SAG.059 sayı ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım başta Prof. Dr. Adil Esen ve Prof Dr. İlhan Çelebi olmak üzere, Prof Dr. Murat Sade, Prof Dr. Ziya Kırkalı, Prof Dr. Uğur Mungan, Doç Dr. Güven Aslan, Doç Dr. Aykut Kefi ve Öğr. Gör. Uzm Dr. Ömer Demir'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük desteklerini gördüğüm hocalarım, Prof Dr. Adil Esen, Doç Dr. Güven Aslan, Yard. Doç Dr. Nergis Murat ve Öğr.Gör. Uzm Dr. Ömer Demir' e ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanması aşamasında teknik desteklerini ve emeklerini esirgemeyen, Deneysel hayvanları laboratuvarı sorumlusu Prof Dr. Osman Yılmaz ve bakım sorumlusu Yunus beye, Merkez laboratuvarı sorumlusu Dr. Dilek Çımrın ve Biyolog Tefvik Uslu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerimizi paylaştığımız ve dostluklarımızı hiçbir zaman unutmayacağım ağabeylerim; Dr. Bora İrer, Dr. Hikmet Köseoğlu ve Dr. Sertaç Çimen'e, asistan arkadaşlarım Dr. İsmail Özdemir, Dr. Asif Cahangirov, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Hatice Sıçramaz, Dr. Bilgin Öztürk, Dr. Elnur Mammadov, Dr. Önder Çınar ve Dr. Onur Kizer'e teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık sürem boyunca eğitimime katkılarından dolayı tüm servis ve ameliyathane hemşire hanımlarına ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İlkeleri ve ışığı ile yolumu hem aydınlatmış olan sevgili babamın aziz anısına...

İÇİNDEKİLER

1. Tablo ve Şekil listesi	iv
2. Resim ve Grafik listesi	v
3. Kısaltmalar	vi
4. Özet	1
5. Özet (İngilizce)	2
6. Giriş ve Amaç	3
7. Genel Bilgiler	4
8. Gereç ve Yöntemler	20
9. Bulgular	26
10. Tartışma	37
11. Sonuç ve Öneriler	41
12. Kaynaklar	42

TABLO ve ŐEKİLLER

Tablo 1- Ejakülasyondan sorumlu serotoninerjik (5HT) reseptörlerinin lokalizasyonları ve uyarımı sonrası oluşturdukları genel etkinlikleri

Şekil 1- Ejakülasyonu kontrol eden nöral merkezler

Şekil 2- Ejakülasyonda rol alan santral yolaklar

Şekil 3- Serotoninerjik reseptörlerin negatif feedback kontrol mekanizmaları

Şekil 4- Spinal ejakülasyon merkezinin (SEJ) bağlantıları

Şekil 5- Çalışma akış Şeması

Şekil 6- Birinci grup. (Hipertiroidi grubu) kayıt örneği

Şekil 7- İkinci grup (Hipertiroidi sonrası iyileşme grubu) kayıt örneği

Şekil 8- Üçüncü grup (Kontrol grubu) kayıt örneği

Şekil 9- Dördüncü grup (Sham grubu) kayıt örneği

Şekil10-Para-Chloroamphetamine verilmesi sonrası bazal seminal vezikül basınçlarındaki tonik ve fazik aktivite artışları

Şekil11- Para- chloroamphetamine verilmesi sonrası bulbospongiosus kası EMG ölçüm grafiği örneği

RESİM VE GRAFİKLER

Resim 1- Sıçanda trakea ve karotis kanülasyonu

Resim 2- a. Sıçan seminal vezikülleri, b. Seminal vezikül kateterizasyonu

Resim 3- a.Sıçanda bulbospongiosus kas diseksiyonu, b. Sıçanda bulbospongiosus kaslar
(diseksiyon sonrası)

Resim 4- Kateterizasyonlar sonrası deneğin monitorizasyonu

Grafik 1- Sıçanlara PCA verilmesi sonrası ejakülasyon süreleri

Grafik 2- Sıçanların seminal vezikül basınçlarındaki maksimum amplitüd değerleri

Grafik 3- Sıçanların seminal vezikül fazik kontraksiyon sayıları

Grafik 4- Emisyon fazı ile ekspulsiyon fazı başlangıcı arasındaki interval süreleri

Grafik 5- Sıçanlarda bulbospongiosus EMG aktivitelerinin eğri altı alan (AUC) değerleri

KISALTMALAR

Accumb: Nucleus accumbens
ATP: Adenozin trifosfat
AUC: Eğri altı alan
BN: Mesane boynu
BS: Bulbospongiosus
Ca: Kalsiyum
CSMG: Çölyak süperior mezenterik gangliyon
DGC: Dorsal gri komissur
DH: Dorsal kök,
DL: Dorsolateral nukleus
DM: Dorsomedial nukleus
DNP: Dorsal penil sinir
ED: Erektıl disfonksiyon
EMG: Elektromiyografi
Ep: Epididimis
GABA: Gama amino bütirik asid
GnRH: Gonadotropin releasing hormon
HN: Hipogastrik sinir
HT: Serotonin (5hidroksi triptamin)
İELS: İnvaginal ejakülasyon latansi süresi
İGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İML: İntermediolateral nukleus
IMN: İnferior mezenterik sinir
K: Potasyum
LPSC: Lateral sempatik zincir pleksusu
LST: Lumbar spinotalamik hücreler
MPOA: Mediyal preoptik alan
MRN: Median rafe nukleus
Na: Sodyum
NO: Nitrik oksid
NPGi: Paragigantosellüler nukleus
PAG: Periaquaduktal gri cevher
PCA: para-Choloroamphetamine
PG: Pelvik gangliyon
PVN: Paraventriküler talamik nukleus
PDNm: Pudental sinirin motor dalı

PE: Prematür ejakülasyon
SEJ: Spinal ejakülasyon jeneratörü
SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globulin
Sn: Saniye
SN: Splanknik sinirler
SPFp: Parvosellüler supparafasiküler nukleus
SPN: Spinal parasempatik nukleus
Ss: Standart sapma
SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SV: Seminal vezikül
T3: Triiodotreonin
TSH: Tiroid stimulan hormon
VD: Vas deferens
VIP: Vazoaktif intestinal polipeptid

ÖZET

HİPERTİROİDİZM İLE PREMATÜR EJAKÜLASYON İLİŞKİSİNİN İN VİVO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Cihan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, İnciraltı, İzmir

Çalışmamızda para-Choloroamphetamine (PCA) ile oluşturulan ejakülasyon sıçan modelinde; deneysel olarak indüklenen hipertiroidizmin ejakülasyonun fizyolojik parametreleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 28 adet Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar yedişer adet olmak üzere hipertiroid, iyileşme, kontrol ve Sham olarak gruplandırıldı. Hipertiroidizm oluşturmak için sıçanlara 14 gün süre ile subkutan 25µg/100g dozda L-Thyroxine enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon dönemi sonunda sıçanların tiroid hormon durumu serum TSH ölçümleri ile değerlendirildi. İyileşme grubundaki sıçanlar; enjeksiyon döneminde oluşturulan hipertiroidi sonrası, spontan iyileşme için 28 günlük bekleme dönemini tamamladılar ve takiben operasyona alındı. Kontrol grubundaki sıçanlara ise enjeksiyon döneminde 0,5mL/100g dozda subkutan salin enjeksiyonu yapıldı. Sham grubu hiçbir enjeksiyon yapılmadan operasyona alındı. Operasyonlar intraperitoneal 1.2gr/kg urethane ile sağlanan anestezi altında uygulandı. Sıçanlarda tek taraflı seminal vezikül (SV) kateterizasyonu ve bulbospongiosus (BS) kas diseksiyonu yapıldı. Tüm sıçanlarda intraperitoneal olarak 5 mg/ kg dozda verilen PCA enjeksiyonu öncesi ve sonrası SV basınç ölçümleri ve BS kas elektromiyografik (EMG) aktivite ölçümleri yapıldı.

Hipertiroid sıçanlarda PCA enjeksiyonu ile ilk ejakülasyon anı arasındaki süre anlamlı olarak daha kısa bulundu (p= 0,001). PCA verildikten sonra SV fazik kontraksiyon sayılarının da hipertiroid grupta anlamlı olarak artmış olduğu saptandı (p= 0,047). PCA sonrası gözlenen BS kas EMG aktivitelerinin eğri altı alan değerleri incelendiğinde hipertiroid grupta belirgin bir artış olduğu saptandı (p= 0,0001). Ejakülasyon ile ilgili değerlendirilen diğer parametrelerin ise gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı.

Bulgular hipertiroidizmde ejakülasyonun hem emisyon hem de ekspulsiyon fazının etkilendiğini göstermektedir. Hipertiroidizm; prematür ejakülasyon için yeni ve geri döndürülebilir bir etiyolojik risk faktörü olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidizm, prematür ejakülasyon, ejakülasyon, hayvan modeli

ABSTRACT

IN VIVO EVALUATION OF INTERRELATIONSHIP BETWEEN HYPERTHYROIDISM AND PREMATURE EJACULATION

Dr. Ahmet Cihan

Dokuz Eylul Universty, School of Medicine, Department of Urology, Inciralti, İzmir

The aim of the current study is to investigate the effects of experimentally induced hyperthyroidism on the physiological parameters of ejaculation using p-Choloroamphetamine (PCA) induced ejaculation rat model.

Twenty-eight male Wistar rats were used in the study. Rats were grouped by seven as hyperthyroid, recovery, control and sham group. Injection of L-Thyroxine (25µg/100g.bw) for 14 days was performed to induce hyperthyroidism. At the end of the injection period thyroid hormone status were evaluated by serum TSH measurements. Recovery group were recruited to operations after washout period to spontaneous recovery from hyperthyroidism for 28 days. During the injection period seven rats were injected subcutaneous saline (0.5mL/100g.bw) as a control group. Operations were performed after intraperitoneal 1.2gr/kg urethane administration. Rats underwent seminal vesicle (SV) catheterization and bulbospongiosus (BS) muscle dissection. Electromyographic (EMG) recordings of BS muscles and SV pressure measurements were performed in all groups before and after intraperitoneal administration of 5 mg/kg PCA.

The time interval between PCA administration and first ejaculation were significantly reduced in hyperthyroid rat group (p= 0.001). Seminal vesicle phasic contraction frequency after PCA administration was significantly more than the other groups in rats with hyperthyroid state (p= 0.047). Mean AUC values of BS muscle EMG activities were elevated in this group (p= 0.0001). All of the parameters in recovery and control group rats were not significantly differed from each other.

Both emission and expulsion phases of ejaculation are influenced by hyperthyroidism. Hyperthyroidism should be considered as a novel and reversible etiologic risk factor for PE.

Keywords: Hyperthyroidism, premature ejaculation, ejaculation animal model

GİRİŞ ve AMAÇ

Prematür ejakülasyon (PE); ısrarlı veya tekrarlayıcı olarak, eşlerin birinde veya her ikisinde duygusal anlamda sıkıntıya neden olan, vajinal penetrasyon öncesi, penetrasyon esnasında veya hemen sonrasında, irade dışı, minimal cinsel uyarı ile ejakülasyon olması olarak tanımlanır (1). Prematür ejakülasyon erkeklerin % 25-35'ini etkileyen, androloji kliniklerinde en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur (2).

Prematür ejakülasyonun nedenleri arasında çeşitli psikojenik ve organik faktörler sayılabilmektedir (3,4). Prematür ejakülasyonun etiyolojisini aydınlatmaya yönelik son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda; hipertiroidizmin, PE olgularında anlamlı olarak daha sık görüldüğü ve serum TSH seviyeleri ile intravajinal ejakülasyon latansi süresi (İELS) arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir (5,6). Bu bulgular tiroid hormon seviyelerinin ejakülasyon fizyolojisi üzerinde etkili olabileceğini, bu konuda daha fazla klinik ve deneysel çalışma yapılması ihtiyacını doğurmuştur.

Prematür ejakülasyon patofizyolojisine yönelik yapılan prelinik çalışmalarda; farklı hayvan modellerinde emisyon fazı ve ekspulsiyon fazı ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir. Bir amfetamin türevi olan para-chloroamfetamin (PCA)'nin sistemik olarak uygulanması ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli, ejakülasyonun her iki fazının da değerlendirilebildiği deneysel bir rat modeli olarak kabul edilmektedir (7).

Araştırmanın amacı; deneysel olarak oluşturulan hipertiroidizmin in vivo olarak para-chloroamfetamine ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon hayvan modelinde, ejakülasyon fizyolojisi üzerindeki etkilerini incelemek ve olası etkinliğinin belirgin olduğu ejakülasyon fazını ortaya çıkarmaktır.

GENEL BİLGİLER

Prematür ejakülasyonun tanımı, epidemiyolojisi ve güncel tedavisi:

Cinsel fonksiyon bozuklukları genel olarak değerlendirildiğinde; erkeklerde görülen temel problemler, erektil disfonksiyon (ED), ejakülasyon bozuklukları ve cinsel istek azlığı olarak gruplandırılır (8). Ejakülasyon bozuklukları özellikle genç ve erişkin yaş döneminde sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur.

Bazı olgularda fertilité azalmasına neden olabilmesi nedeni ile biyolojik bir fenomen olabilen PE aynı zamanda hasta duygu durumu üzerine olan olumsuz etkileri ve eş cinsel doyumundaki azalma nedeni ile de psikososyal bir fenomen olarak da karşımıza çıkmaktadır. Yapılan prevalans çalışmalarında PE' nin 18–59 yaş gurubu erkeklerde % 30 dolaylarına ulaşan görülme sıklığı ile genel olarak en yaygın cinsel fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır (9). Prematür ejakülasyon, aynı zamanda kadınlarda sık görülen cinsel fonksiyon bozukluklarından olan anorgazminin de başta gelen nedenlerinden biridir (8).

Tarihsel süreç içerisinde bakıldığında PE' ye yaklaşım dört farklı dönemde değerlendirmek mümkündür. VonKrafft-Ebbing tarafından 1800' lü yılların sonunda ilk kez erken ejakülasyon olarak tarif edilmiş, 1915–1950 yılları arasındaki ikinci dönemde ise psikosomatik bir nevroz olarak “ Ejaculatio preacox” olarak tanımlanmıştır (4). Bu dönemi takiben 1950–1990 yılları arasında “hızlı boşalma” olarak tanımlanan PE' nin ilk ilişki esnasında oluşan performans anksiyetesinin tekrarlamasından kaynaklanan öğrenilmiş bir davranış olduğu kabul görmüştür. 1990 yılından günümüze kadar ise PE; yapılan klinik çalışmalarda selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRİ) grubu ilaçların tedavi edici etkinliğinin ispatlanması ile birlikte serotoninergic sistemin etkin olduğu nörobiyolojik bir fenomen olarak kabul edilmektedir (4).

Prematür ejakülasyonun tedavisi hastalığın nedenine yönelik yapılan çalışmalar ve bilgi birikimi doğrultusunda yıllar içerisinde değişim göstermiştir. Tedavi spektrumunun bir kutbunu davranışsal psikoterapi yöntemleri oluştururken diğer kutbunu medikal tedavi seçenekleri oluşturur. Özellikle 1990' lı yıllardan itibaren ejakülasyonda serotoninergic sistemin rolünün belirginleşmesi ve PE' ye nörobiyolojik yaklaşımın yaygın olarak kabul görmesi sonrası tedavi tercihleri ilaçla tedavi kutbunda yoğunlaşmıştır. İlaçla tedavide

kullanılan ajanlar; topikal uygulanan anestezi kremler, noradrenalin geri alım inhibitörü ve selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ilaçlardır. Yapılan kanıta dayalı tıp çalışmalarında etkin olduğu gösterilen; antidepressan ilaçlardan klomipramin, SSRI grubu ilaçlardan da sertralin, fluoksetin ve paroksetin günümüzde PE tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (3,8).

Ejakülasyon fizyolojisi:

Ejakülasyon farklı pelvik ve perineal anatomik yapıların katıldığı, genellikle orgazmın eşlik ettiği başarı ile geçilen iki aşamadan oluşur. Bunlar emisyon ve ekspulsiyon fazlarıdır. Her iki aşama sinir sisteminin; sempatik, parasempatik ve somatik sisteminin koordine ve uyum içerisinde çalışmasını gerektirir. Ejakülasyonda görev alan anatomik yapılar ve sinir sistemi bölümleri tüm memelilerde ortak özellik gösterir. Dolayısı ile deney hayvanlarında yapılan ejakülasyon modeli çalışmaları insan ejakülasyon fizyolojisinin ortaya çıkarılmasında ve ejakülasyon bozukluklarının tedavisine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesinde önemli rol oynar (10).

Emisyon fazı: Emisyon; spermlerle birlikte aksesuar seks bezlerinin (seminal veziküller) salgılarından oluşan semenin posterior üretraya atılması olarak tanımlanır. Emisyon fazında, seminal traktus boyunca sırası ile epitelyal sekresyon ve düz kas kontraksiyonu gerçekleşir. Emisyon fazına katılan organların tümü yoğun olarak pelvik plexus kaynaklı (inferior hipogastrik plexus) otonomik sempatik ve parasempatik sinirlerden innervasyon alır (10). Emisyon fazının başlatılması ve sürdürülmesi ağırlıklı olarak sempatik sinir sistemi kontrolü altındadır (10). Sempatik sinir uçlarından salınan, başta noradrenalin olmak üzere asetil kolin, oksitosin, non-adrenerjik, non-kolinerjik sinir uçlarından; Adenosin trifosfat (ATP), Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), nitrik oksid (NO) ve nöropeptid-Y emisyon fazına aracılık eden nöromediyatörlerdir (10).

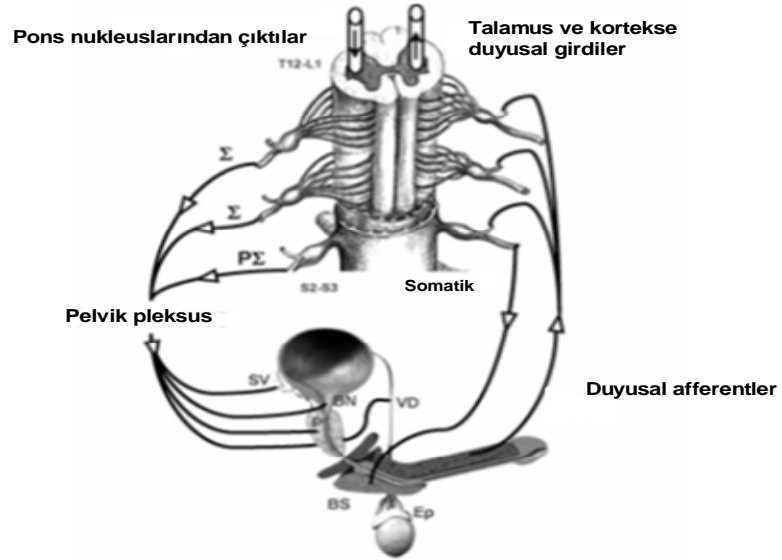
Ekspulsiyon fazı: Ekspulsiyon posterior üretradaki semenin glans penisten dışarı atılmasıdır. Ekspulsiyon fazı, ejakülasyonda, spinal kord kontrolünde oluşan geri dönüşümsüz bir refleks olarak tanımlanır. Ekspulsiyon fazında mesane boyununun düz kas lifleri kasılıp mesane boynunu kapatarak semenin geriye kaçışını engellerken, dış çizgili sfinkterin gevşemesini

takiben başta bulbospongiosus (BS) ve iskiokavernosus kasları olmak üzere pelvik taban kasları ritmik ve stereotipik olarak kasılır. Böylelikle semenin bulböz üretra sonrasında da penil üretra boyunca ilerlemesi sağlanır (10). Ekspulsiyon fazında mesane boynu ve proksimal üretra ağırlıklı olarak sempatik ve parasempatik sistemden innerve olurken, pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları somatik sinir sistemi kontrolü altındadır.

Ekspulsiyon fazında sinir iletimine aracılık eden nöromediyatörler başta noradrenalin ile asetil kolin olmak üzere ATP, VİP ve NO'dir (10).

Ejakülasyonun nöroanatomik organizasyonu:

Ejakülasyonda gerçekleşen fizyolojik olayları komuta eden sempatik ve parasempatik sinirler, pelvik pleksus seviyesinde birleşip bir sinerji oluşturarak etkin rol alır. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi tonusunun herikside spinal düzeyde toplanıp işlenen; serebral erotik uyarılar ve periferik genital uyarıların etkisi altındadır (Şekil1).



Şekil 1. Ejakülasyonu kontrol eden nöral merkezler. Σ : Sempatik, $P\Sigma$: parasempatik, SV: seminal vezikül, BN: mesane boynu, VD: vas deferens, BS: bulbospongiosus, Ep: epididimis. (Allard J, Truitt WA, McKenna KE, Coolen LM. Spinal cord control of ejaculation. World J Urol. 2005;23:119–126)

Periferik sinir yolakları:

Afferent sinirler:

Ejakülasyon fizyolojisinde, periferik organlardan alınan duyuşal girdiler, pudendal sinir ve hipogastrik sinir olmak üzere iki temel yolak ile medulla spinalise taşınır.

Glans penis, prepisyum, penil şaft, testisler ve perine cildinde bulunan Krause-Finger korpusküllerinin aktivasyonu ile alınan uyarılar pudendal sinirin afferent bir dalı olan dorsal penil sinir aracılığı ile üst sakral alt lomber segmentlere iletilir (11). Pudendal sinirin aynı zamanda duktus deferens, prostat ve üretradan gelen duyuşal uyarıların da lumbosakral spinal kord segmentlerine ulaştırılmasına aracılık ettiğı bilinmektedir (11). İkinci yolakta ise gelen afferent uyarılar hipogastrik sinir aracılığı ile torakolumbar sempatik zincire ulaştırılır, buradan da torakolumbar dorsal kök ganglionları üzerinden spinal korda aktarım sağlanır. Duyuşal afferent girdiler medulla spinaliste mediyal dorsal horn ve dorsal gri komissurda sonlanır (10).

Efferent sinirler:

Ejakülasyonun kontrolünde rol alan sempatik pregangliyonik nöronların soması intermediyolateral hücre kolonunda ve torakolumbar spinal kord segmentlerinin santral otonomik alanında yer alır. Torakolumbar spinal kolondan ventral kökler ile ayrılan sempatik sinir lifleri, paravertebral sempatik zincire katılarak ilerler. Daha sonra bu sempatik liflerin bir kısmı direkt olarak splanknik sinir olarak ilerlerken bir kısmı da çölyak superior mezenterik gangliyona oradan da intermezenterik sinirler aracılığı ile inferior mezenterik gangliyona ulaşır (12). İnférieur mezenterik gangliyondan çıkan sempatik sinir lifleri artık hipogastrik sinir adını alarak her iki tarafta pelvik sinirlerle birleşir ve ejakülasyondan sorumlu anatomik yapıları innerve eden sinir liflerinin çıkış noktası olan pelvik pleksusları oluşturur (10).

Parasempatik pregangliyonik nöronların hücre gövdeleri, spinal kordun sakral bölümünde yer alan “sakral parasempatik nukleus” olarak tanımlanan intermediyolateral hücre kolonları içerisinde bulunur. Sakral parasempatik nukleustan çıkan aksonlar iki taraflı pelvik sinir boyunca ilerleyerek pelvik pleksusta yerleşen postgangliyonik hücrelere ulaşırlar (10).

Ejakülasyonda rol alan başta bulbospongiosus ve iskiokavernosus kasları olmak üzere pelvik taban çizgili kaslarını innerve eden motor nöronların aksonları ise lumbosakral spinal düzeyde

onuf's nukleusta yer alan hücre gövdelerinden ventral kökler yoluyla çıktıktan sonra pudental sinirin motor dalı aracılığı ile hedef organları innerve eder (10).

Spinal ağ bağlantıları:

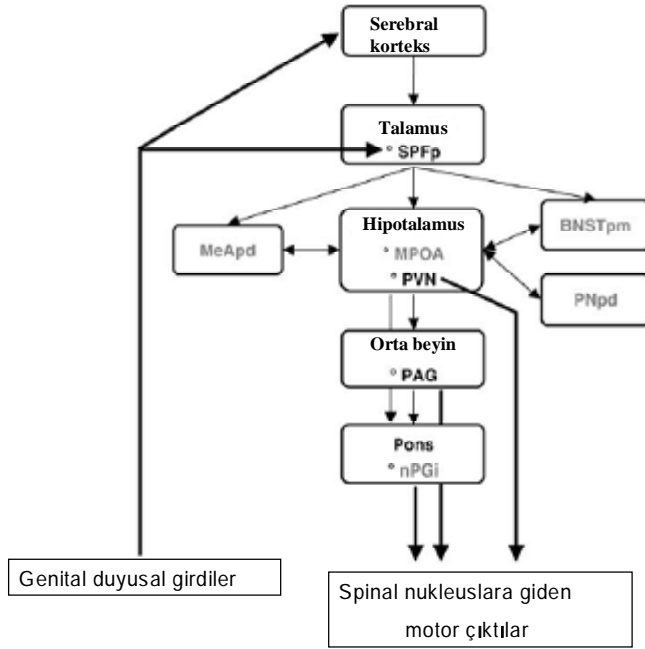
Spinal düzeyde torakolumbar sempatik, sakral parasempatik ve motor (onuf's nukleus) nukleuslar, periferik ve serebral uyarı girdilerinin integrasyonu ve pelvip erineal yapılara gönderdikleri uyarıcı sinyaller ile ejakülasyon fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Duyusal bilgilerin, sekretuar, otonomik ve somatik motor uyarılar haline dönüştürülmesi sağlıklı çalışan spinal internöronları gerektirir (13).

Yapılan çalışmalarda ejakülasyonda rol alan spinal internöronların lumbar L3-L4 segmentlerde lamina X ve VII de yerleşim gösteren internöronlar olduğu saptanmış ve bu nöronlar lumbar spinotalamik hücreler (LST) olarak tanımlanmıştır (13). İmmunhistokimya çalışmaları bu hücrelerin Galanin, kolesistokinin ve enkefalin içerdiğini göstermiştir (14).

Ratlarda yapılan çalışmalarda; periferden gelen pudental sinir afferent liflerinin LST hücrelerinin hemen yakınında sonlandıkları gösterilmiştir (14). LST nöronları ise buradan talamusun subparafasiküler nukleusuna projekte olurken aynı zamanda pelvik organları innerve eden sempatik ve parasempatik pregangliyonik nukleuslara da uyarı lifleri gönderir (15).

Serebral ağ bağlantıları:

Santral sinir sisteminde ejakülasyon kontrolünde rol alan merkezler şekil 2' de gösterilmiştir. Yapılan fonksiyonel ve anatomik çalışmalarla bu bölgeler ile cinsel davranışın ana kontrol merkezi olan hipotalamustaki mediyal preoptik alan (MPOA) arasında resiprokal bağlantılar olduğu gösterilmiştir (16). Bununla birlikte MPOA ile spinal ejakülatör merkezler arasında direkt bağlantılar mevcut olmayıp, paraventriküler talamik nukleus (PVN), periaquaduktal gri cevher (PAG) ve paragigantosellüler nukleus (nPGi) üzerinden ejakülasyon üzerindeki etkilerini gösterir (17). Paraventriküler talamik nukleus direkt olarak lumbosakral otonomik pregangliyonları ve pudental motor nöronları innerve eder (16). Parvosellüler supparafasiküler nukleus (SPFp) ise periferik uyarılar ile santral organizasyon arasındaki dengeyi sağlanmasında rol alır (16).



Şekil 2. Ejakülasyonda rol alan santral yolaklar: BNSTpm; Stria terminalis Posteromedial bed nukleusu, MeApd; posterodorsal medial amigdaloïd nukleus, MPOA; Medial preoptik alan, PAG; periaquaduktal gri, nPGİ; paragigantosellüler nukleus, PNpd; posterodorsal preoptik nukleus, PVN; paraventriküler talamik nukleus, SPFp; supparafasiküler talamusun parvisellüler bölümü. (Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. Eur Urol. 2006;50:454-66)

Ejakülasyonun serotoninerjik kontrolü:

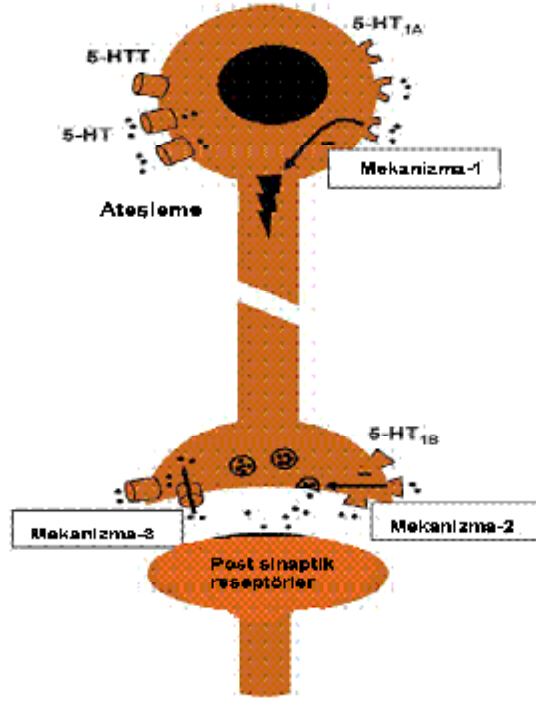
Ejakülasyon fizyolojisinde, noradrenalin, GABA, nitrik oksid, asetil kolin, dopamin, oksitosin gibi farklı nörotransmitterlerin etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, serotonin ejakülasyonun farklı fazlarında ve sinir sisteminin değişik seviyelerinde aktif olan temel nöromedyatördür.

Santral serotoninerjik yolaklar:

Serotoninerjik sistem beyinde en yaygın organize olan sinirsel ağ sistemlerinden biridir. Serotonin (5HT) nöronların hücre gövdeleri yoğun olarak beyin kökünde dorsal rafe ve medyan rafe nukleuslarda bulunur. Genel olarak santral sinir sisteminde serotoninerjik nöronların yoğunlaşmış etkin olduğu bölgeler; MPOA, MeA, BNST ve PNpd, nPGİ, dorsal kök, İML ve ventral kök şeklinde sıralanabilir (10).

Serotoninerjik reseptörler ve ejakülasyon:

Organizmada serotoninerjik reseptörler heterojenik şekilde bulunur ve yedi alt grupta sınıflandırılır (10). Serotoninerjik reseptörlerden 5HT1A, 5HT1B ve 5HT1D reseptörleri presinaptik yerleşimlidir ve bu reseptörler 5HT'nin sinaptik aralığa salınışında negatif feedback kontrolünü sağlar (10), (Şekil 3). Ejakülasyon fizyolojisinde etkin olan serotoninerjik reseptörler; 5HT1A, 5HT1B ve 5HT2C'dir (4).



Şekil 3. Serotoninerjik reseptörlerin negatif feedback kontrol mekanizmaları: Mekanizma-1; somatodentrik 5HT_{1A} otoreseptör stimülasyonu, Mekanizma-2; presinaptik 5HT_{1B} reseptör stimülasyonu, Mekanizma-3; sinaptik aralıkta 5HT transporter (5HTT) aktivitesi. (Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. Eur Urol. 2006;50:454-66)

Ejakülasyonun kontrolünde serotoninerjik reseptörlerin fonksiyonel rolü:

Santral etkinlik:

Yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen verilerle serotoninin genel etkinliğinin ejakülasyonun inhibisyonu olduğu söylenebilir (Tablo 1). Santral sinir sisteminde nPGI'in rostral bölgesinden köken alan aksonların L3-L5 seviyesinde sonlanan terminallerinden salınan 5HT'nin ejakülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (18). 5HT'nin santral sinir sisteminde MPOA ve ön beyin bölgesine enjeksiyonunun ratlarda ejakülasyon latansi süresini uzattığı rafe nukleuslara enjeksiyonunun ise ejakülasyonu uyardığı gözlenmiştir (19).

5-HT subtipleri	Doku yerleşimi	Hücresel yerleşimi	Ejakülasyonda etkinlik
5-HT-1A	Beyin- (MRN,Accumb.)	Somatodendritik	Fasilitasyon
	Spinal- (DH,DGC, DL, IML, SPN)	Pre/postsinaptik	? Fasilitasyon (Genel etki)
5HT-1B	Beyin (Hipotalamus)	Presinaptik	inhibisyon (Genel etki)
	Spinal- (DH,DGC, DL, DM, IML, SPN)	Pre/postsinaptik	
5HT-2C	Beyin (Hipotalamus)	Postsinaptik	inhibisyon (Genel etki)
	Spinal- (DGC, SPN)	Postsinaptik	

Tablo 1. Ejakülasyondan sorumlu serotoninerjik (5HT) reseptörlerinin lokalizasyonları ve uyarımı sonrası oluşturdukları genel etkinlikleri. Accumb; nukleus accumbens, DGC; dorsal gri komissur, DH; dorsal kök, DL; dorsolateral nukleus, DM; dorsomedial nukleus, IML; intermediolateral nukleus, MRN; median rafe nukleus, SPN; Spinal parasempatik nukleus. (Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. Eur Urol. 2006;50:454-66)

Periferik etkinlik:

Son yıllarda yapılan çalışmalarda immünohistokimyasal olarak, ejakülasyonda fonksiyon gösteren anatomik yapılardan prostat, seminal vezikül, vas deferens ve uretrada serotoninerjik sinir liflerinin varlığı gösterilmiştir (20). Ratlarda intravenöz yolla verilen 5HT seminal vezikül ve vas deferens kontraksiyonlarını inhibe eder (20).

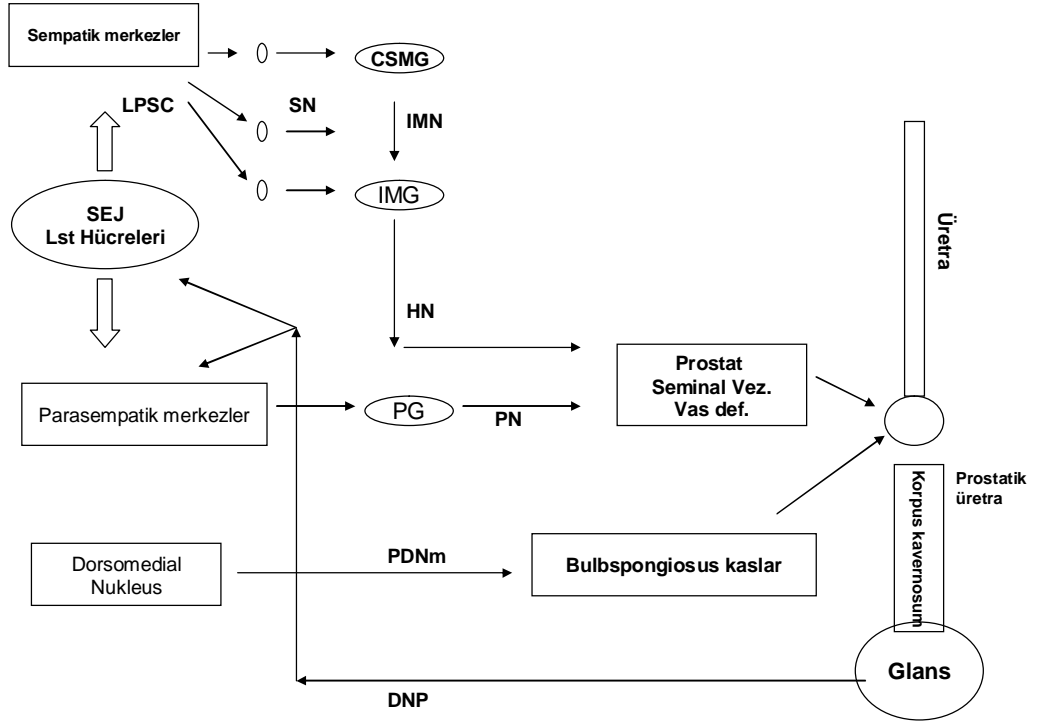
Bu bulgular serotoninin santral mekanizmaların yanı sıra periferik organlar üzerindeki etkinlikleri yoluyla da ejakülasyon fizyolojisinde önemli rolü olduğunu destekler niteliktedir.

Ejakülasyon fizyolojisinde spinal ejakülasyon jeneratörü hipotezi:

Spinal ejakülasyon jeneratörü (SEJ); ejakülasyonun heriki fazını, sempatik, parasempatik ve motor nöronların koordinasyonu ile kontrol eden bir spinal refleks merkezidir. Bu merkezde başlıca rol oynayan nöronların LST hücreler olduğu gösterilmiştir (13). Ratlarda yapılan çalışmalarda torasik seviyeden akut spinalizasyon sonrası üretral stimülasyon ve penil afferentlerin elektriki stimülasyonu ile ejakülasyonun gözlenmesi spinal düzeyde başlı başına bir ejakülasyon refleks merkezi olduğunu kanıtlamıştır (21).

Spinal ejakülasyon jeneratörününe uyarı girişleri ve çıkışları:

Cinsel aktivite esnasında pelvik yapılardan gelen duyuşal uyarılar SEJ' de otonomik ve motor çıkışlara dönüştürülür (22). Yukarda ayrıntıları ile anlatıldığı üzere hipotalamusun uyarılması ejakülasyonu aktive ederken özellikle nPGİ den gelen uyarılar ejakülasyon refleksi üzerinde tonik bir inhibisyon etkisi gösterir (22). Santral sinir sisteminin SEJ üzerindeki tonik inhibisyon etkinliğine serotoninergic nöronlar aracılık eder (23). Spinal ejakülasyon jeneratöründen oluşup çıkan uyarılar ise emisyon fazını uyarayan otonomik nöronlar ve ekspulsiyon fazını uyarayan motor nöronlardan oluşur (Şekil 4).



Şekil 4: Spinal ejakülasyon merkezinin (SEJ) bağlantıları. CSMG: Çölyak superior mezenterik gangliyon, SN: splanknik sinirler, IMN: inferior mezenterik sinir, LPSC: lateral sempatik zincir pleksusu, PG: Pelvik gangliyon, HN: Hipogastrik sinir, PDNm: Pudendal sinirin motor dalı, DNP: dorsal penil sinir. (Allard J, Truitt WA, McKenna KE, Coolen LM. Spinal cord control of ejaculation. World J Urol. 2005;23:119–126)

Spinal ejakülasyon jeneratöründe lumbar spinotalamik hücreler:

Nöronal aktivasyon belirteci olarak c-fos geni ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalar sonucunda ejakülasyonda belirleyici ve aktif rol oynayan, spinal kordun L3-L4 seviyelerinde lamina 7 –10 yerleşimli hücreler tanımlanmıştır (13). Bu hücreler; talamusun subparafasiküler nukleusuna (SPFp) asendan innervasyon göndermesi nedeni ile lateral LST hücreleri olarak adlandırılır (15). Lateral spinotalamik hücreler cinsel aktivitenin yalnızca ejakülasyon bölümünde aktif olma özelliğine sahiptirler (15). Lateral spinotalamik hücreler spinal düzeyde, ejakülasyonda rol oynayan otonomik ve motor nukleuslara gönderdiği innervasyonlarla ideal pozisyonda bulunurlar.

Yapılan çalışmalarda LST hücrelerin, ejakülasyonun emisyon fazını kontrol eden torakolumbar sempatik nukleuslara projeksiyonlar gönderdiği gibi sakral parasempatik nukleuslara da yoğun innervasyonlar göndererek ejakülasyon esnasında hem penis, prostat ve vas deferens kontraksiyonlarını hemde seminal vezikül başta olmak üzere aksesuar glandların epitelyal sekresyonlarını kontrol ettiği gösterilmiştir (10). Lumbar spinotalamik hücreler aynı zamanda pudental motor nöronlar üzerinde de etkin rol oynar (24).

Santral sinir sistemi – spinotalamik yolak bağlantıları:

Antegrad ve retrograd işaretleme çalışmaları ile LST hücrelerinin talamustaki SPFp nukleusunun mediyal bölümüne yoğun projeksiyonlar gönderdiği gösterilmiştir (15). Talamusun SPFp nukleusuna galanın enjeksiyonu ratlarda cinsel aktiviteyi inhibe eder bu bulgu da SPFp'nin ejakülasyon sonrası sessiz intervalden sorumlu olduğunu düşündürmüştür (25). Özet olarak talamik SPFp nukleusun mediyal bölümünün LST hücreler ile birlikte ejakülasyon olayında nöbetleşe çalışan bir ekip olduğu kabul edilmektedir.

Prematür ejakülasyonun fizyopatolojisi:

Prematür ejakülasyonun fizyopatolojisini açıklamaya yönelik teoriler incelendiğinde yıllar içerisinde yapılan klinik tanımlamaların değişimi ile paralel bir değişkenlik içerisinde olduğu görülür. Son yıllarda; kanıta dayalı tıp ilkeleri çerçevesinde yapılan klinik ve prelinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında öne sürülen iki hipotez PE' nin fizyopatolojisinde yaygın olarak kabul edilmektedir. Bunlar, tarihsel sıra ile Waldinger ve arkadaşları tarafından tanımlanan "Ejakülasyon eşik değeri hipotezi" ve Truitt ve arkadaşlarının tanımladığı "Fonksiyonel hipotez" dir (4, 23).

1.Ejakülasyon eşik değeri hipotezi:

Prematür ejakülasyonun klinik olarak değerlendirilmesine objektif bir ölçüt olarak İELS'nin eklenmesi sonrasında yapılan popülasyon bazlı çalışmalarla İELS'nin insanlar arasında biyolojik varyasyon gösterdiğini öne sürerek, PE'nin aslında nörobiyolojik bir fenomen olduğunu, eşlik eden psikolojik bozuklukların da aslında neden değil sonuç olduğunu savunur (4). İnsanlar arasında biyolojik dağılım görüşünün açıklanmasına yönelik olarak "Ejakülasyon eşik değeri hipotezi" öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre eşik değeri düşük olan olgular

ejakülasyona kadar daha kısa bir cinsel heyecanlanma dönemi yaşayabilmektedirler ve yeterince cinsel heyecanlanma doruğuna ulaşmadan ejakülasyon olmaktadır.

Düşük eşik değeri ise azalmış serotoninerjik nöronal aktivite ve olasılıkla 5HT_{2C} reseptör hipoaktivitesi ile ilişkilendirilir (4). Yüksek eşik değeri olan olgular ise ejakülasyonu daha fazla kontrol edebilmekte ve daha uzun bir cinsel heyecan dönemi yaşayabilmektedirler. Bu olgularda ise serotoninerjik aktivitenin ve 5HT_{2C} reseptör aktivitesinin normal sınırlarda olduğu kabul edilir. Sonuçta ejakülasyon eşik değeri ve İELS bireysel olarak 5HT_{2C} aktivite derecesi ile belirlenir (4).

2. Fonksiyonel Hipotez:

Bu görüş savunucularına göre ejakülasyon spinal ejakülasyon jeneratörü tarafından oluşturulan bir refleks olup, pelvisten gelen duyuşal girdiler ile beyin kökü ve hipotalamustan aşağıya inen uyarıcı ya da inhibe edici girdilerin kontrolü altındadır (23). Supraspinal merkezlerde kortikolimbik sistem adı verilen ve seksüel canlanma ve libido derecesini belirleyen daha üst merkezlerin kontrolü altındadır.

Cinsel ilişki esnasında bu kortikolimbik merkezler ejakülasyon üzerinde inhibitör veya uyarıcı etkisi olan nükleusları aktive veya inhibe ederek ejakülasyon merkezi üzerindeki supraspinal tonüsü değiştirirler. Spinal ejakülasyon jeneratörü ayrıca penisten direkt olarak uyarıcı girdiler alır. Bu durumda ejakülasyonun tetiklenmesi için gerekli olan periferik duyuşal uyarı miktarı; supraspinal merkezlerden aşağıya inen uyarı girdilerine ve spinal ejakülasyon jeneratörünün intrinsek kapasitesine bağlıdır.

Bu saptamalar doğrultusunda “Fonksiyonel hipotez” savunucuları tarafınca PE fizyopatolojisi üç farklı mekanizma ile açıklanmaktadır (23). Bu fizyopatolojik mekanizmalardan birincisi; penil hipersensitivite olarak nitelenen penisten gelen duyuşal girdilere aşırı yanıt oluşmasıdır. Bu durum PE’li olgulardaki penisin duyuşal girdilerinin serebral korteksteki yansıma alanının daha geniş olması ile açıklanır. Bu mekanizma ile penise topikal anestezi uygulamalarının ejakülasyon süresini uzatıcı etkinliği; SEJ’ ne olan periferik duyuşal girdi yoğunluğunun azaltılması ayrıca daha üst merkezlerin aktivasyonunun azaltılması, dolayısı ile SEJ üzerindeki desendan uyarıcı girdilerin azalması ile açıklanır (23). İkinci mekanizma; supraspinal merkezlerin inisiyolaklarla inhibe edici ve uyarıcı aktivitesi arasındaki dengesizlik sonucu oluşun; SEJ’ nün yeterince inhibe edilememesidir. Bu azalmış inhibisyon az miktarda periferik duyuşal uyarı girdisi ile SEJ’in aktive olmasına neden olur (23).

Bu mekanizma, SSRI grubu ilaçların ejakülasyon süresini uzatıcı etkisinin beyin kökünden SEJ üzerine inisi yolaklarla sağlanan serotoninerjik inhibisyonu arttırıcı rolü ile olduğu görüşü ile uyumludur (4,23). Üçüncü mekanizmada ise prematür ejakülasyon; spinal ejakülasyon merkezinin hipersensitivitesi ile açıklanır.

Bu hipersensitivite genetik - ailesel olarak belirlenen ya da sonradan kazanılan SEJ'in yapısal bir özelliği olup, ejakülasyonun tetiklenmesi için minimal miktarda periferel uyarının yeterli olması durumudur (23).

Deneysel ejakülasyon modelleri ve farmakolojik ejakülasyon modeli

Tüm memelilerde cinsel davranış özellikleri benzer özellikler gösterir (10). Ejakülasyonun tüm aşamalarının fizyolojisi ve fizyopatolojisine ait günümüzde oluşan bilgi birikimi, özellikle ratlarda oluşturulan deneysel ejakülasyon modeli çalışmaları ile elde edilmiştir. Güncel olarak çalışılan ejakülasyon modelleri genel olarak; gözlemsel bazlı “Davranışsal ejakülasyon modeli”, ejakülasyonun incelendiği faza göre emisyon fazının değerlendirildiği “Splanchnik-Hipogastrik sinir stimülasyonu modeli”, ekspulsiyon fazının değerlendirildiği “Üretrogenital refleks- Pudental Motor Nöron Refleks modeli” ve her iki fazın birlikte değerlendirilebildiği “p-chloroamphetamine ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli” olarak gruplandırılabilir. Para-chloroamphetamine ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli ejakülasyonun her iki fazının da aynı anda değerlendirilebilmesine olanak verme özelliği ile son yıllarda güncellik kazanmış olan bir deneysel ejakülasyon modelidir.

Para-Chloroamphetamine ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli:

Para-chloroamphetamine periferik serotoninerjik yolakları aktive ederek ejakülasyona neden olur (26). Para-chloroamphetamine ile oluşan ejakülasyon yanıtının spinal merkez kontrolünde gelişen ve periferel serotonin salınımı ile tetiklenen bir refleks olduğu gösterilmiştir (27). Clement ve arkadaşları p-chloroamphetamine enjeksiyonu sonrası oluşan seminal vezikül basınç artışlarına ve bulbospongiosus kası elektromyografik aktivitelerine, selektif periferel sinir lezyonlarının etkilerini araştırdıkları çalışma ile bu metoda son şeklini vermişlerdir (7). Modelin temel prensibi p-chloroamphetamine enjeksiyonu sonrası ejakülasyon yanıtını gözlemek, bu esnada emisyon fazının fizyolojik bir göstergesi olarak seminal vezikül lümen içi basıncını ve eş zamanlı ekspulsiyon fazının fizyolojik bir göstergesi olarak da bulbospongiosus EMG aktivitesi değişimlerini incelemektir.

Bir süre bazal aktivite ölçümünü takiben p-choloroamphetamine intraperitoneal olarak enjekte edildikten sonra, seminal vezikül bazal basıncı (mmHg), p-choloroamphetamine enjeksiyonu sonrası oluşan tonik artış amplitüdü (mmHg), seminal vezikül fazik kontraksiyonlarının maksimum değeri (mmHg), ejakülasyon sayısı, ejakülasyon latansi olarak ilk ejakülasyona kadar geçen süre (sn), bulbospongiosus EMG aktivitelerinin eğri altı alan değerleri (AUC) ve emisyon fazı ile ekspulsiyon fazı arasındaki senkronizasyonun bir göstergesi olarak; ilk seminal vezikül fazik kontraksiyon başlangıcı ile ilk koordine bulbospongiosus elektromiyografik aktivitesi arasındaki interval süresi (saniye olarak - sn), değerlendirme ölçütü olarak kullanılır (7).

Hipertiroidizm ve ejakülasyon:

Hipertiroidizmin erkek cinsel sağlığı üzerindeki bilinen etkileri:

Tiroid hormonlarının erkek üreme fonksiyonları üzerindeki etkilerinin incelendiği deneysel çalışmalarda; T4 hormonunun normal ratlara verilmesi durumunda testiküler testosteron sentezinin arttığı, serum gonadotropin seviyelerinin baskılandığı, testiküler leydig hücre proliferasyonunun artırdığı saptanmıştır (28). Rat testislerinde tiroid reseptör alt tiplerinden TR α -1 ve TR α -2 reseptörlerinin bulunduğu, bu reseptörlerin yaş ilerledikçe α -1 alt tipinden α -2 alt tipinin baskınlığı şeklinde değişim gösterdiği ve tiroid hormonlarının testiküler etkilerine bu reseptörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (29).

Tiroid hormonu normal seminifer tubul gelişimi ve sertoli hücre farklılaşması için gerekli olup, aynı zamanda in vivo veya in vitro olarak T3 verilmesi rat testislerinde IGF-1 ve inhibin seviyelerinde artışa neden olurken, aromataz aktivitesinde ve androjen bağlayıcı globulin seviyesinde azalmaya neden olur (29). Tiroid hormonlarının normal testiküler gelişim üzerindeki etkinlikleri zamana bağımlı olup; özellikle perinatal ve prepubertal dönemde belirginleşir (29).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise; hipertiroidik erkeklerde karaciğerden sentez artışına bağlı olarak artmış serum seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri değişmez bir bulgu olarak karşımıza çıkar (28,29). Hipertiroidizmde bazal gonadotropin seviyeleri normal sınırlarda iken GnRH'na artmış bir yanıt söz konusudur (28,29). SHBG seviyesindeki artış testosteronun metabolik klirensinde azalmaya neden olmakla birlikte bazal testosteron biyoaktivitesi azalmıştır (28).

Hipertiroidik erkeklerde kanda dolaşan östrojen seviyesi artar, bu artış SHBG seviyesindeki yükselmenin bir yansıması olmakla birlikte östradiol sentezinde ki artışında bu noktada etkili olduğu düşünülmektedir (28). Hipertiroidizm kliniğine, jinekomasti, spider anjioma ve libido azalması gibi hiperöstrojenizm bulguları hâkimdir (28). Bu durum kandaki artmış SHBG'nin östrodiol göre testosterona iki kat daha fazla bağlanma affinitesi göstermesinin yanı sıra, hipertiroidizmde; periferik testosteron- östrodiol dönüşümü oranındaki artışla da ilişkili bulunmuştur (28,29).

Hipertiroidizm- prematür ejakülasyon ilişkisi:

Hipertiroidizm ile prematür ejakülasyon arasındaki olası ilişkinin literatürde ilk kez gösterildiği klinik çalışma, Corona ve arkadaşları tarafından cinsel disfonksiyon yakınması ile başvuran hastaların psikobiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amacı ile yapılan araştırmadır (5). Bu çalışmada prematür ejakülasyonu olan hastaların serum tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinin olmayanlara oranla anlamlı olarak daha düşük bulunduğu saptanmıştır (5). Aynı çalışmada TSH 0,2 mU/l değeri eşik olarak alındığında TSH seviyesi düşük olan erkeklerde PE prevalansının % 57,1 seviyesinde iken TSH düzeyleri normal olan olgularda ise normal popülasyonla benzer şekilde % 26,5 seviyelerinde olduğu gözlenmiştir (5). Hipertiroidizm-PE ilişkisini aydınlatmaya yönelik daha sonra yapılan iki farklı çalışmada ise birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Waldinger ve arkadaşlarının çalışmasında hayat boyu, primer PE si olan olgularda hipertiroidizm ilişkisi incelenmiş ve TSH eşik değeri 0,3 mU/l olarak alınan çalışmada TSH düşüklüğü ile PE varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (30).

Carani ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli klinik çalışmada ise endokrinoloji kliniklerine başvurusu sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı alan olgularda tedavi öncesi ve sonrası cinsel fonksiyonlar ile ejakülasyon süreleri değerlendirilmiş ve olguların hormonal parametreleri ile karşılaştırmalı olarak analizler yapılmıştır. Bu çalışmada hipertiroidizm tanısı alan erkeklerde PE % 50 prevalansla en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu olarak saptanırken, hipotiroidizm tanısı alan olgularda ise gecikmiş ejakülasyon ve erektil disfonksiyonun, cinsel istek azlığı ile birlikte daha sık gözlendiği (%64,3) saptanmıştır (6). Aynı çalışmada olgular tedavi sonrasında değerlendirildiklerinde her iki grupta da cinsel fonksiyonlarda düzelme gözlenirken en belirgin iyileşme hipertiroidisi olan olgularda

gözlenmiştir. Zira hipertiroidisi olan erkeklerde PE prevalansı tedavi sonrası % 14'e düşerken İELS değerlerinde iki kat uzama görüldüğü saptanmıştır (6).

Yapılan korelasyon analizlerinde de tiroid hormonları, TSH ve SHBG seviyeleri ile İELS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (6). Sonuç olarak hipertiroidizmin; sempatik aktivite artışı, serotoninerjik sistem üzerindeki olası etkinliği ya da yüksek östrojen seviyelerinin tetiklediği oksitosin aracılı epididimal kontraktilite artışı yollarından biri aracılığı ile PE' ye neden olabileceği öne sürülmüştür (6).

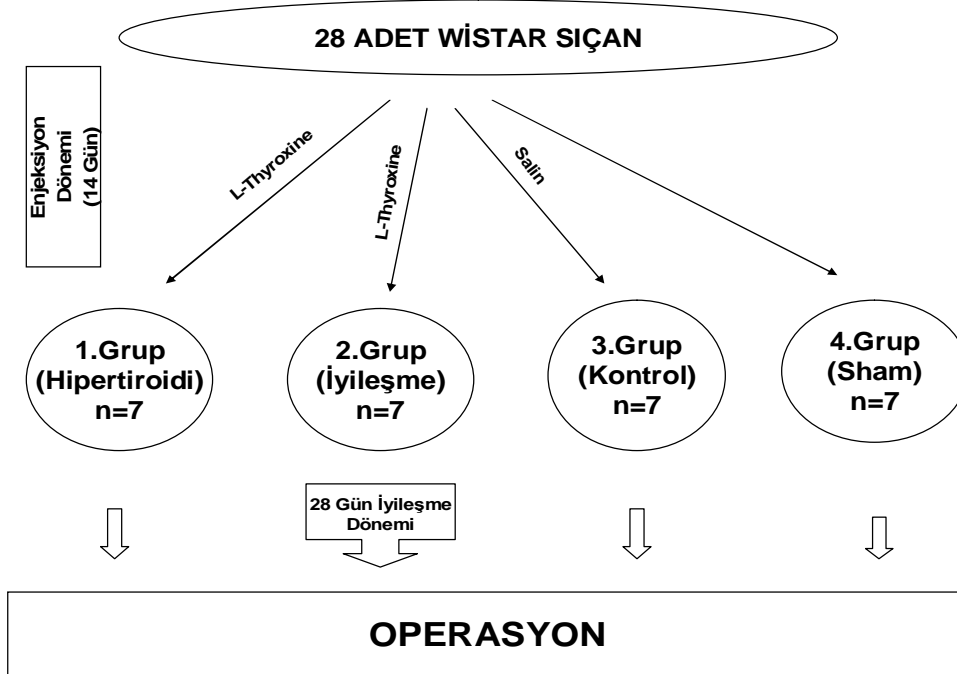
ÇALIŞMANIN AMACI

Araştırmamızın amacı; deneysel olarak hipertiroidizmin, p-chloroamphetamine ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modelinde, ejakülasyon parametreleri üzerindeki etkilerini incelemektir. Böylelikle hipertiroidizmin ejakülasyonun fizyolojik evreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve olası hipertiroidizm- PE ilişkisinin ortaya çıkarılmasını sağlamak amaçlanmaktadır. Böylelikle literatürde bu konuda yapılan ilk çalışma olma özelliği ile birlikte araştırma sonunda elde edilecek verilerle hipertiroidizmde etkilenen ejakülasyon evresinin gösterilerek, fizyopatolojik mekanizmaya ve tedaviye yönelik ileri çalışmalar için bir referans noktası bulmak amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada ağırlıkları 250–300 gram olan Wistar türü 28 adet erkek sıçan denek olarak kullanıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu onayı (15.12.2006 tarih, 95 protokol no ile) alınarak sıçanlar çalışmaya alındı. Çalışma başlangıcında denekler her bir grupta yedi sıçan olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Birinci gruptaki sıçanlar tiroksin hormonu enjeksiyonu ile hipertiroidik hale geldikten sonra operasyona alınırken, ikinci gruptaki sıçanlar aynı yöntemle uygulanan tiroksin hormonu ile hipertiroidik hale getirilmelerini takiben 28 günlük ilaçsız iyileşme dönemi ile ötroid olduktan sonra operasyona alındı. İkinci grubun hipertiroidi sonrası iyileşme süresi; tiroksin hormonunun yedi günlük yarılanma ömründen hesaplanan ilaçtan arınma dönemi öngörülerek belirlendi ve ratların operasyon öncesi serum TSH seviyeleri ölçümü ile ötroid oldukları gösterilerek çalışmaya alındı. Üçüncü gruptaki sıçanlara ise operasyon öncesi enjeksiyon döneminde %0.9 serum fizyolojik (salin) verilerek kontrol grubu olarak operasyona alındı. Dördüncü grup ise hiçbir enjeksiyon yapılmaksızın sham grubu olarak opere edildi.

Şekil 5 Çalışma akış şeması



Operasyon öncesi sıçanların tiroid fonksiyon durumunun göstergesi olarak TSH ölçümü için kuyruklarından 0,5 ml kan örnekleri alındı (31). TSH seviyesi ölçümü için, hastanemiz bünyesindeki radyasyon güvenlik kurulu onayı alınarak sıçan serumunda radyoimmünassay yöntemi ile ölçüm yapan kitler kullanıldı (MP Biomedicals, Rat TSH RIA- 07C-90102). Ölçümlerde referans aralığı 3,2–7,8 ng/ ml olarak alındı.

Enjeksiyon döneminde sıçanlarda cilt, ciltaltı veya peritonu içine alan enfeksiyon gelişmesi çalışma dışı bırakma ölçütü olarak kabul edildi.

Çalışma sonunda tüm sıçanlar karotis kanülünden verilen 5 gr/kg dozda üretan enjeksiyonu ile sakrifiye edildi.

Deney hayvanının bakım koşulları:

Sıçanlar çalışma süresi boyunca 23 C sıcaklıkta 12 saatlik gündüz-gece siklusunda su ve besine serbest erişim koşullarında beslendi. Çalışma boyunca deneklerin kafesi değiştirilmeksizin her bir kafeste bir Sıçan olacak şekilde izlendi.

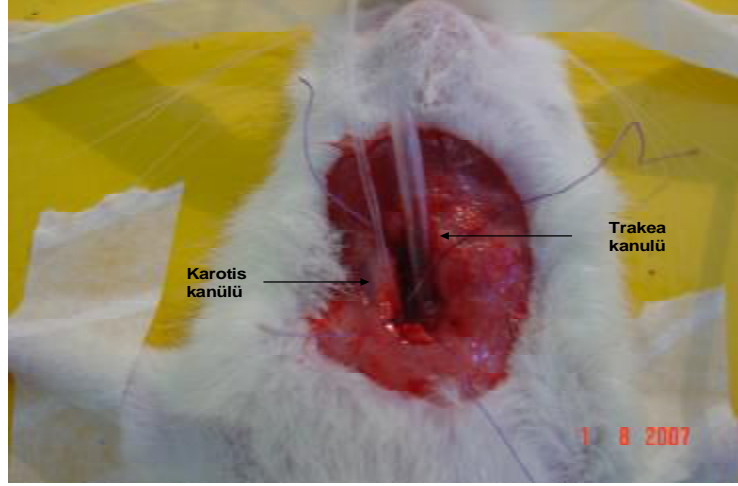
Enjeksiyon dönemi – deneysel hipertiroidizm oluşturulması:

Çalışmanın enjeksiyon aşamasında deneysel hipertiroidizm oluşturulmak üzere, hipertiroidi ve iyileşme grubundaki sıçanlara 14 gün süre ile günlük 25 µg/kg dozda L-Thyroxine subkutan enjeksiyon yolu ile verildi (31,32). Bu amaçla öncelikle %99 etanolde çözülmüş olan L-Tiroksin (Sigma Chemicals) solüsyonuna 20 µL %25 NaOH ve 33 kez %0,9 NaCl eklenerek dilüsyon yapılarak enjeksiyon için 1 mg/ml hormon içeren stok solüsyon hazırlandı. Daha sonra yedişer sıçandan oluşan hipertiroidi ve iyileşme grubuna; 14 gün süre ile günde bir kez 100 g vücut ağırlığı başına 25 µg dozda olmak üzere subkutan enjeksiyon yolu ile tiroksin hormonu her gün aynı saatte (14:00'te) verildi. Kontrol grubuna ise aynı süre içerisinde aynı saatlerde subkutan yolla 1 ml/kg dozda salin (%0,9 NaCl) enjeksiyonu yapıldı. Sıçanlar son enjeksiyon gününü takiben birinci gün içerisinde operasyona alındı.

Operasyon dönemi – p-chloroamphetamine verilmesi sonrası ejakülasyon değerlendirilmesi:

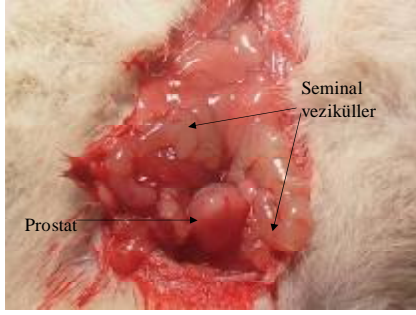
Operasyon aşamasında sıçanlara 1200 mg/kg Üretan'ın intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi uygulandı (33). Sıçanlar anestezi altında supin pozisyonda tespit edildi. Hava yolu açıklığının sağlanması amacı ile 2 cm lik orta hat boyun insizyonu ile girilerek trakea

kateterize edildi. Aynı zamanda kan basıncı monitorizasyonu için tek taraflı ana karotis arteri disseke edilerek polietilen-50 kateter ile kanüle edildi (Resim 1).

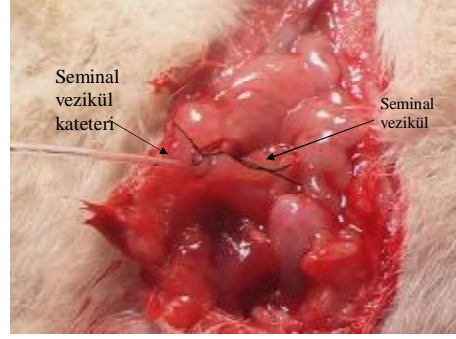


Resim 1: Sığanda trakea ve karotis kanülasyonu

Daha sonra 3 cm lik orta hat alt abdominal insizyon ile batına girilerek önce intestinal organlar spanç ile kaudale ekarte edildi. Daha sonra x4 büyütme loop ile direkt görüş altında mikrocerrahi teknikle tek taraflı seminal vezikül disseke edilerek ana lümeninden basınç ölçümü için 5 ch feeding kateter ile kanüle edilip 5,0 absorbabl suture ile tespit edildi (7),(Resim 2a-2b). Açıklığın devamlılığının sağlanması için kateterler 500 Ü/ 100ml heparinli serum fizyolojik ile irrigate edildi. Bu esnada 37 C sıcaklıktaki mineral yağ ile seminal vezikül ve abdominal organların korunması sağlandı.



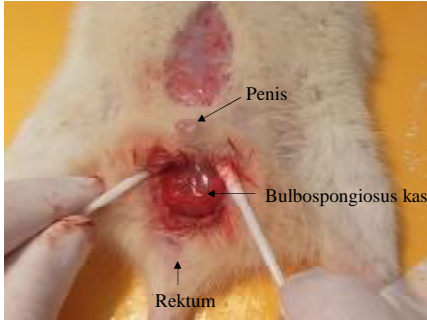
2-a



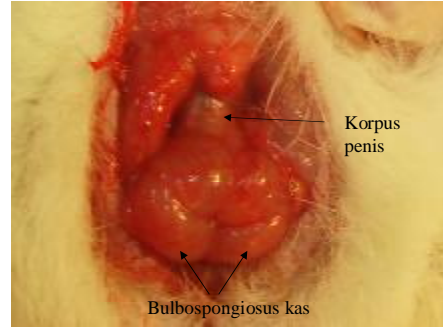
2-b

Resim 2 a. Sıçan seminal vezikülleri, b. Seminal vezikül kateterizasyonu

Daha sonra perineal insizyon ile bulbospongiosus kasları disseke edilerek EMG ölçümü için ve bir çift 32 G çelik elektrod kasın uzun aksına dik olacak şekilde yerleştirilerek amplifikatöre (Biopac- 300) bağlandı (28), (Resim 3a-3b).



3-a

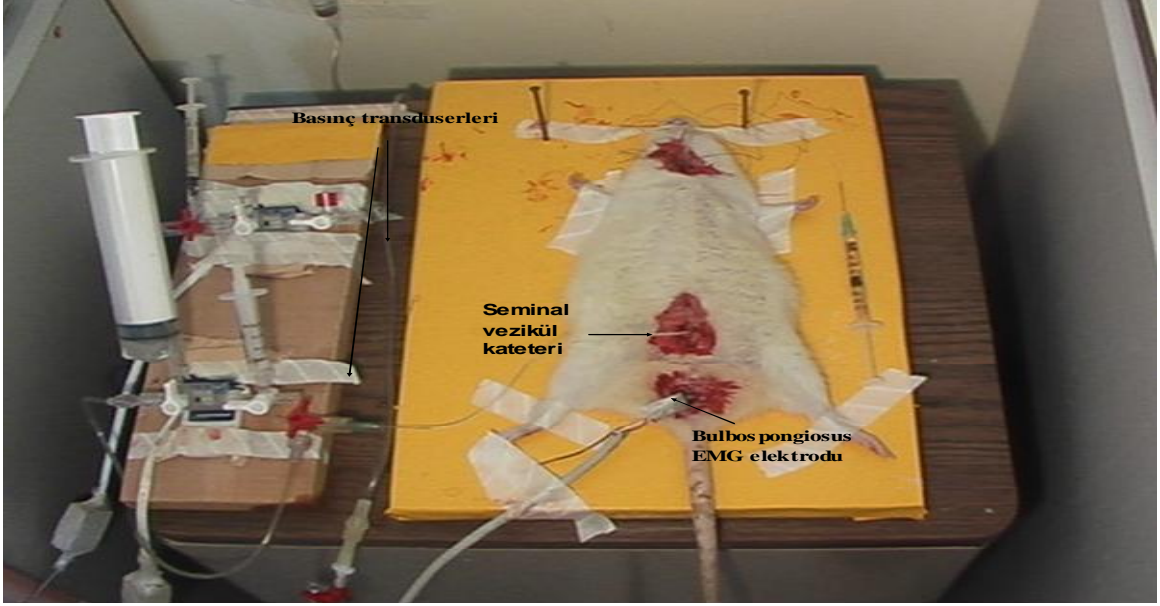


3-b

Resim 3. a. Sıçanda bulbospongiosus kas diseksiyonu, b. Sıçanda bulbospongiosus kaslar (diseksiyon sonrası)

Karotis kateteri ve seminal vezikül kateterleri ayrı ayrı basınç transduserlerine bağlandıktan sonra on dakika süre ile bazal basınç ölçümleri ve EMG kayıtları alındı (Resim 4). Bu esnada p-choloroamphetamine'in (Sigma Chemicals) serum fizyolojik içerisinde 1mg/ml etken madde içeren stok solüsyonu hazırlandı.

On dakikalık bazal aktivite kaydını takiben p-choloroamphetamine solüsyonu 5 mg/kg dozda intraperitoneal damlatma yolu ile verilerek 30 dakika süre kayıtlar yapıldı. Operasyon süresince seminal vezikül içi basınç artışı emisyon fazının, bulbospongiosus kasındaki elektromiyografik aktivite artışları da ekspulsiyon fazının fizyolojik belirteçleri olarak değerlendirildi (7).



Resim 4. Kateterizasyonlar sonrası deneğin monitorizasyonu

Operasyon esnasında tüm sıçanlarda, p-chloroamphetamine enjeksiyonu öncesi seminal vezikül bazal basınç değerleri, p-chloroamphetamine enjeksiyonunu takiben gelişen seminal vezikül basıncındaki tonik artış amplitüdleri, ejakülasyon latansi süresi olarak ilk ejakülasyon gözlenene kadar geçen süre, seminal vezikül basınç artışlarının maksimum amplitüd değerleri, seminal vezikül fazik kontraksiyon sayısı, ilk fazik seminal vezikül kontraksiyonu başlangıç noktası ile ilk ritmik bulbospongiosus kası EMG aktivitesi başlangıcı arasındaki süre, bulbospongiosus EMG aktivitelerinin ortalama eğri altındaki alan (AUC) değerleri gruplar arasında değerlendirme ölçütleri olarak kullanıldı. Çalışmadan elde edilen veriler Microsoft Access programına kaydedildi.

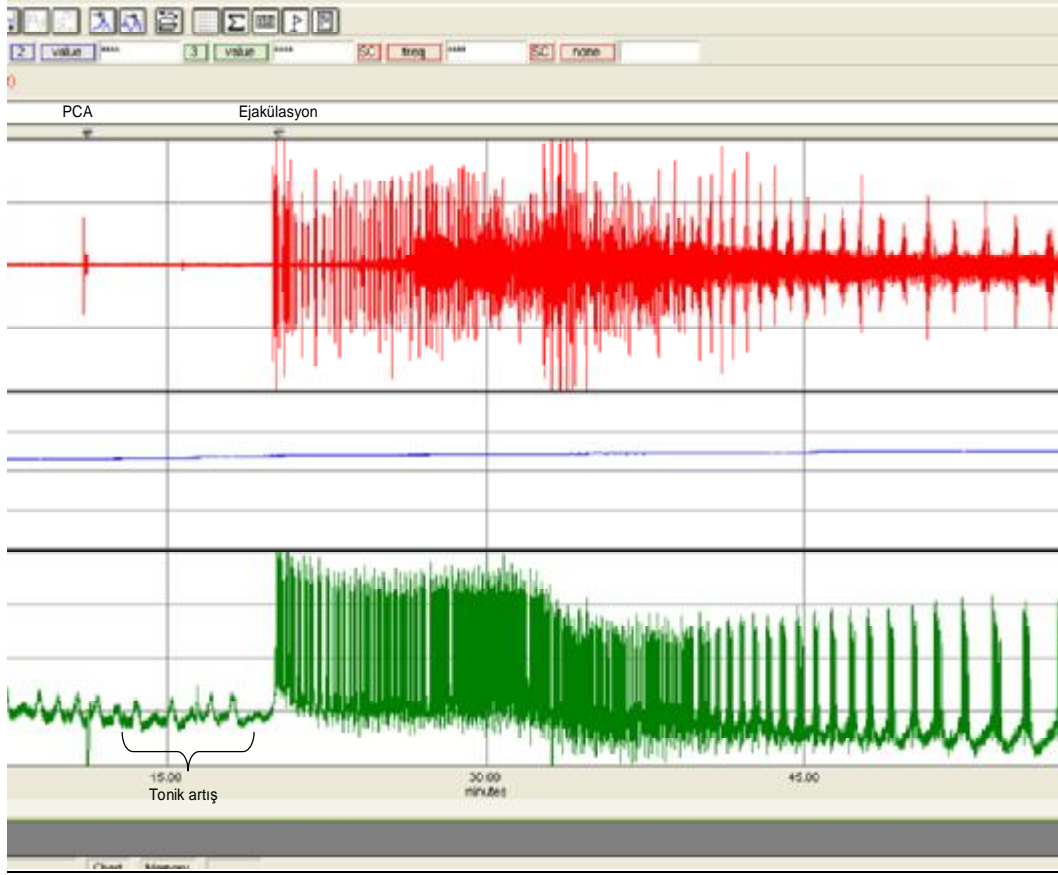
Verilerin değerlendirilmesi:

Operasyon sonunda; p-choloroamphetamine enjeksiyonu sonrası ejakülasyon olup olmadığı, p-choloroamphetamine enjeksiyonu öncesi seminal vezikül bazal basınç değerleri mmHg olarak, p-choloroamphetamine enjeksiyonunu takiben gelişen seminal vezikül basıncındaki tonik artış amplitüdüleri mmHg olarak, ejakülasyon latansi süresi olarak ilk ejakülasyon gözlenene kadar geçen süre saniye olarak, seminal vezikül basınç artışlarının maksimum amplitüd değerleri mmHg olarak, seminal vezikül fazik kontraksiyon sayısı, ilk fazik seminal vezikül kontraksiyonu başlangıç noktası ile ilk ritmik bulbospongiosus kası EMG aktivitesi başlangıcı arasındaki süre saniye olarak, bulbospongiosus EMG aktivitelerinin ortalama eğri altındaki alan (AUC) değerleri Volt. Saniye x 10^{-4} olarak ortalama(standart hata) şeklinde hesaplandı. Grup içi karşılaştırmalar One-way Anova testi ile gruplar arası karşılaştırma Tukey's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

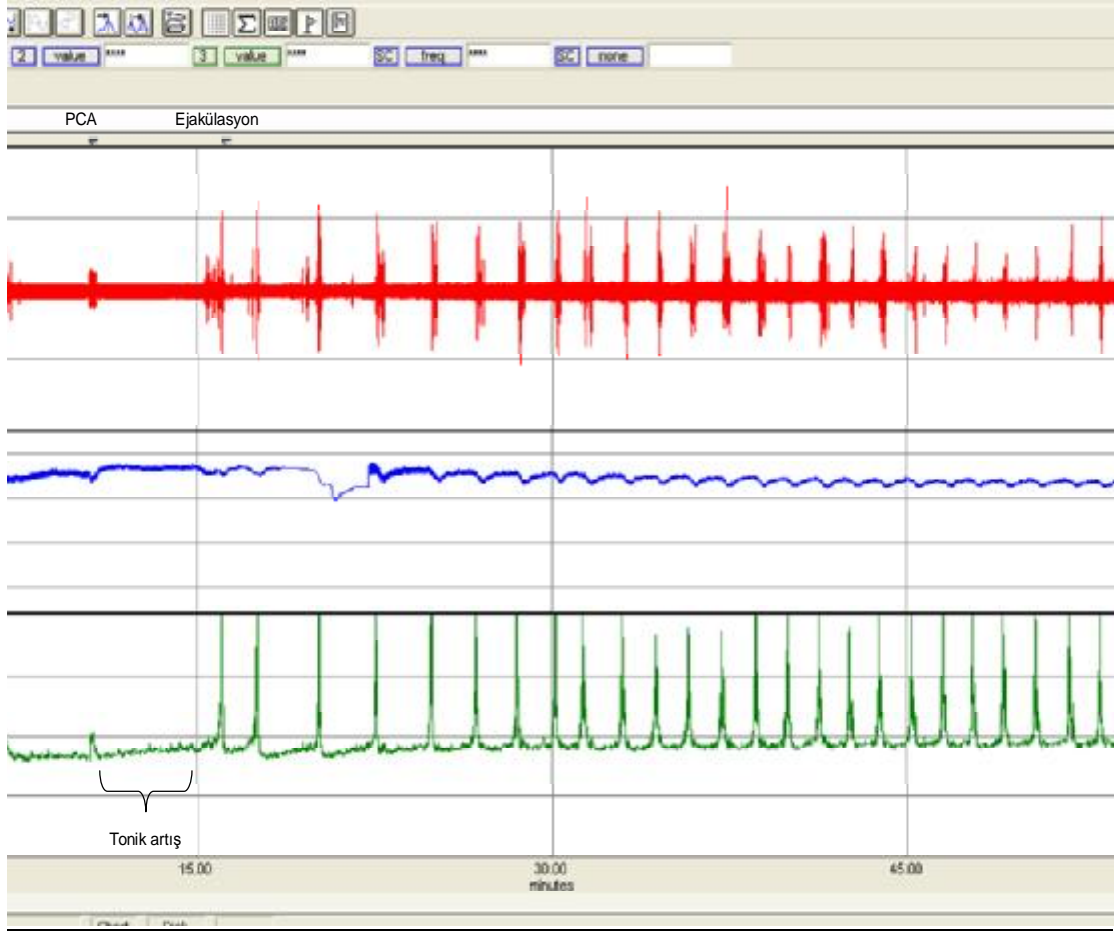
Çalışmada toplam 28 adet sıçan denek olarak alındı. Enjeksiyon döneminde Sıçanlarda araştırmadan çıkarılmayı gerektirecek herhangi beklenmedik bir durumla karşılaşılmadı. Operasyon döneminde ise birinci ve üçüncü gruptan birer sıçanda, kan basıncı izlemi için yapılan karotis kanülünün tespit sorunu sonrası durdurulamayan kanama nedeni ile hipovolemik şok ve ölüm gerçekleşti. Bu nedenle çalışma gruplarından birinci ve üçüncü grubun verileri altışar sıçan üzerinden değerlendirildi.

Sıçanların tümünde operasyon esnasında; kan basıncı seminal vezikül basıncı ve bulbospongiosus EMG aktivitesi ölçülerek Biopac student programında grafik olarak kayıt edildi (Şekil 6,7,8,9). Tüm sıçanlarda p-Choloroamphetamine enjeksiyonunu takiben en az bir kez ejakülasyon olduğu gözlemlendi. Çalışma başlangıcında gruplardaki sıçanların ortalama ağırlıkları hipertiroidik grupta enjeksiyon dönemi başlangıcında ve operasyon öncesinde ortalama; hipertiroidi grubunda 251,6 g- 251,5 g, iyileşme grubunda; 238,5g- 282,1 g, kontrol grubunda; 250,0g- 266,6 g olarak saptanırken enjeksiyon yapılmayan sham grubunda ağırlık ortalaması 277,1 g olarak ölçüldü.



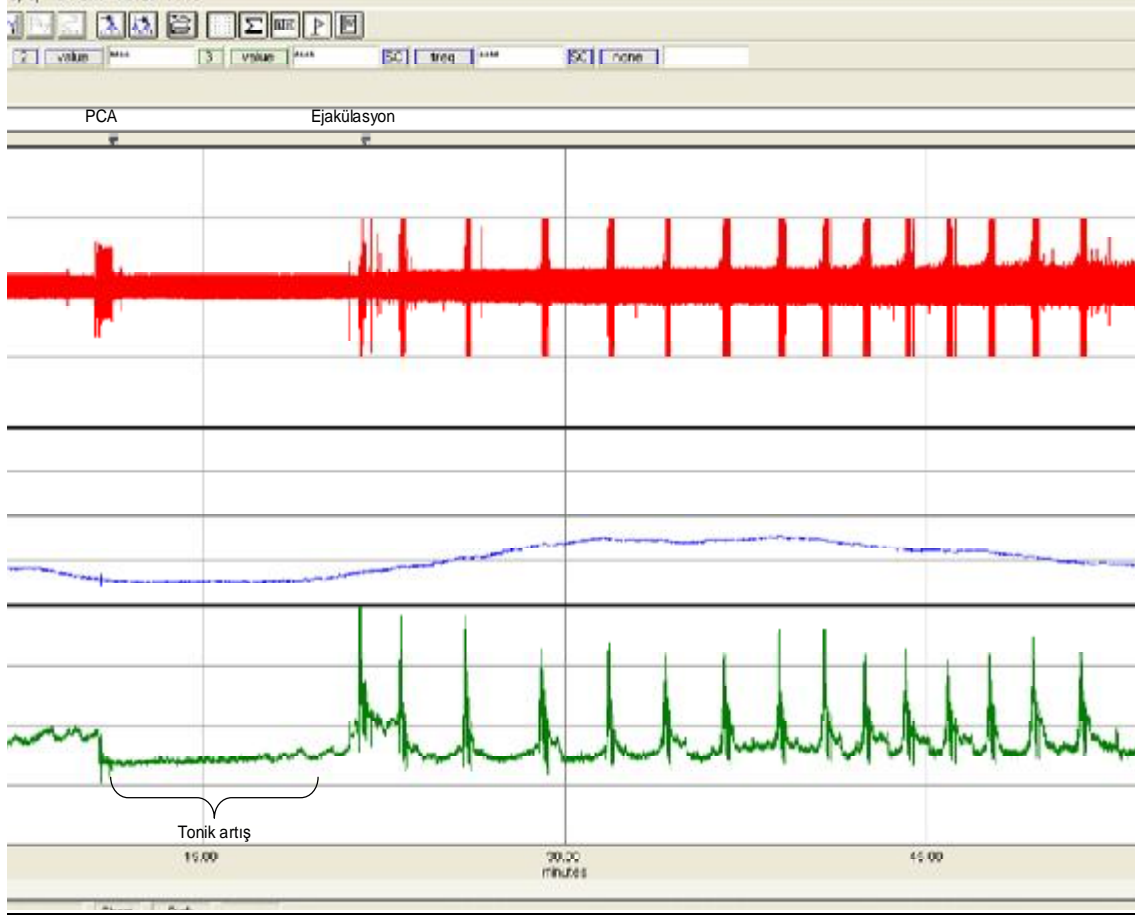
Şekil 6 Hipertiroidik grup. (Hipertiroidi grubu) örneği.

Birinci (kırmızı) trase; Bulbospongiosus kas EMG aktivitesi, ikinci (mavi) trase kan basıncı, üçüncü (yeşil) trase seminal vezikül lümen içi basıncı



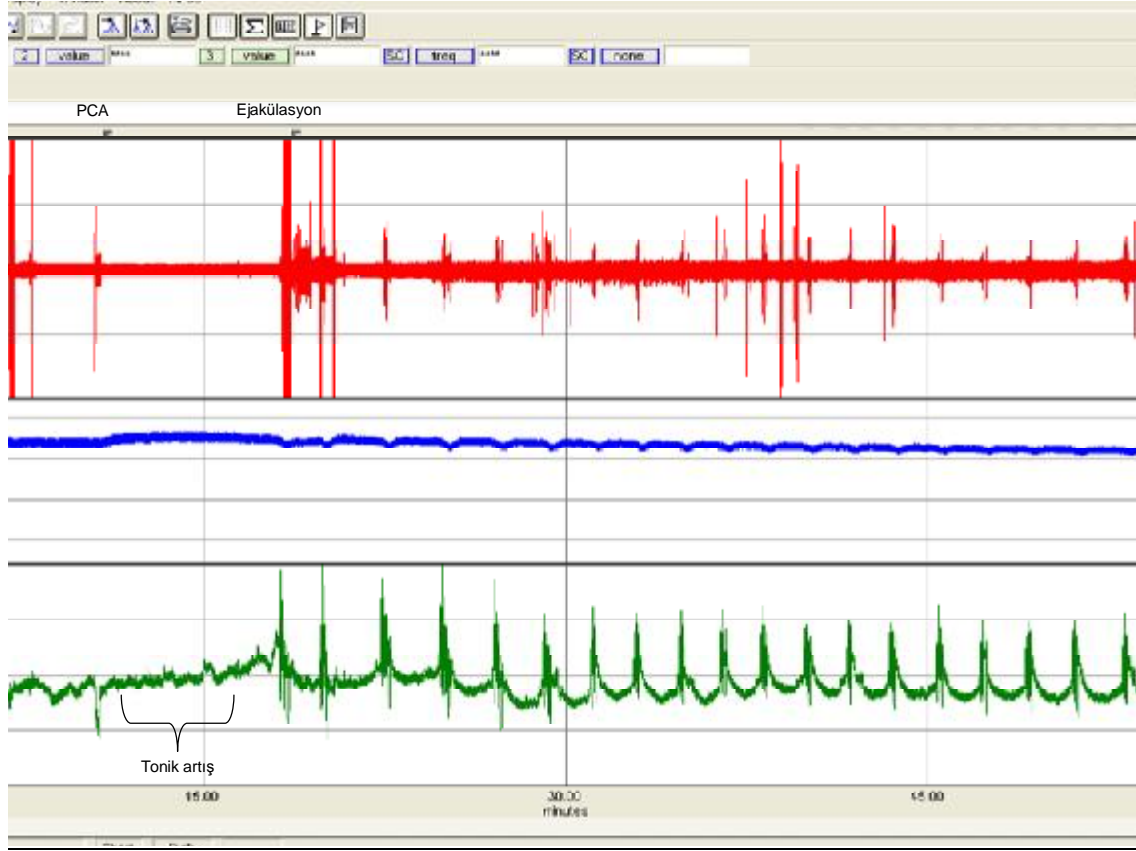
Şekil 7. İyileşme grubu (Hipertiroidi sonrası iyileşme grubu) örneği.

Birinci (kırmızı) trase; Bulbospongiosus kas EMG aktivitesi, ikinci (mavi) trase kan basıncı, üçüncü (yeşil) trase seminal vezikül lümen içi basıncı



Şekil 8. Üçüncü grup (Kontrol grubu) örneği.

Birinci (kırmızı) trase; Bulbospongiosus kas EMG aktivitesi, ikinci (mavi) trase kan basıncı, üçüncü (yeşil) trase seminal vezikül lümen içi basıncı



Şekil 9. Dördüncü grup (Sham grubu) örneği.

Birinci (kırmızı) trase; Bulbospongiosus kas EMG aktivitesi, ikinci (mavi) trase kan basıncı, üçüncü (yeşil) trase seminal vezikül lümen içi basıncı

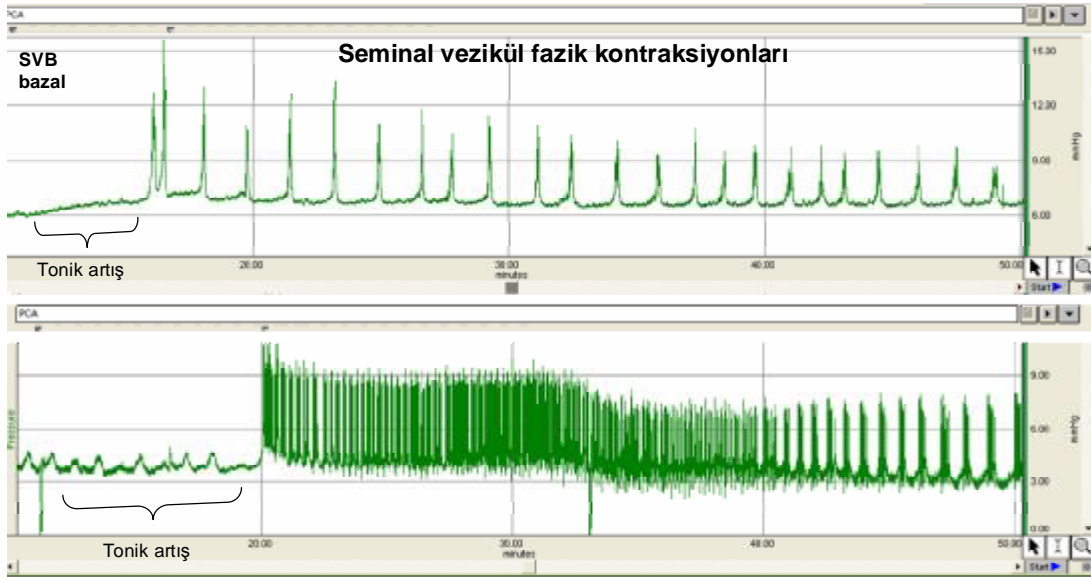
Sıçanların operasyona alınmadan önceki ölçülen serum TSH değerleri ortalama \pm standart sapma birinci grupta (Tiroksin enjeksiyon grubu); $2,47 \pm 1,05$, ikinci grupta (iyileşme grubu); $4,84 \pm 2,44$, üçüncü grupta (salin enjeksiyon grubu); $7,59 \pm 2,62$ ve dördüncü grupta (sham grubu); $4,03 \pm 1,19$ ng/ ml olarak ölçüldü.

Operasyon esnasında grupların bazal ve p-choloroamphetamine verilmesi sonrası kan basıncı değerleri ortalama (standart sapma); hipertiroidik grupta; $95,7 \pm 17,1$ - $94,5 \pm 20,6$ mmHg, iyileşme grubunda; $85,3 \pm 12,9$ - $80,8 \pm 9,4$ mmHg, kontrol grubunda; $78,6 \pm 9,3$ - $77,8 \pm 8,8$ mmHg ve sham grubunda; $77,5 \pm 10,4$ - $77,8 \pm 11,1$ mmHg olarak ölçüldü.

Ejakülasyon ölçütleri:

Seminal vezikül bazal basıncı:

Operasyon esnasında p-Chloroamphetamine verilmeden önce Sıçanların bazal seminal vezikül basınçları ortalama (Şekil 10); hipertiroidik grupta; $7,0 \pm 2,3$ mmHg, İyileşme grubunda; $6,3 \pm 1,7$ mmHg, kontrol grubunda; $6,6 \pm 0,7$ mmHg ve sham grubunda; $6,8 \pm 2,1$ mmHg olarak ölçüldü. Seminal vezikül bazal basınç değerlerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.



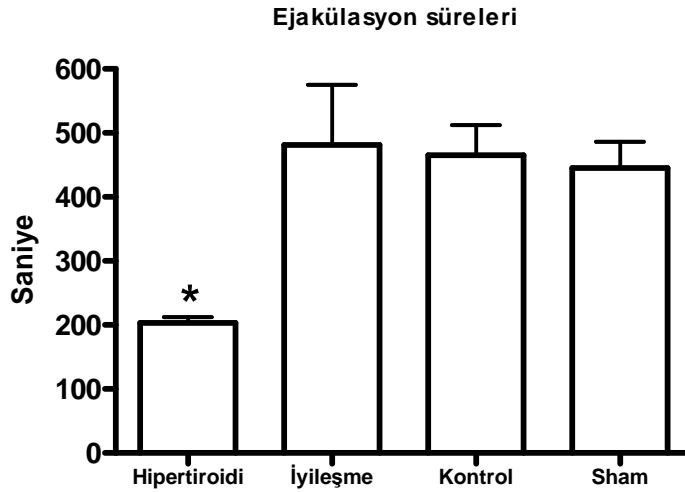
Şekil 10. Para-Chloroamphetamine verilmesi sonrası bazal seminal vezikül basınçlarındaki tonik ve fazik aktivite artışları. (Üstteki grafikte kontrol grubu, alttaki grafikte hipertiroidi grubu örneği gösterilmiştir)

Seminal vezikül tonik artış amplitüdü:

Sıçanlarda p-Choloroamphetamine verilmesini takiben seminal vezikül basıncındaki tonik artış amplitüdü değerleri (Şekil 10), ortalama; hipertiroidik grup; $0,93 \pm 0,73$ mmHg, İyileşme grubu; $0,64 \pm 0,18$ mmHg, kontrol grubu; $0,43 \pm 0,34$ mmHg ve sham grubu için $1,13 \pm 0,48$ mmHg ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel farklılık saptanmadı.

Ejakülasyon süresi:

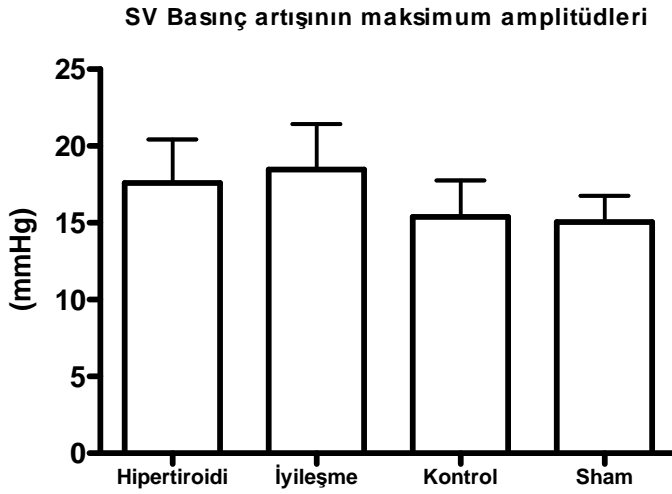
Para-Choloroamphetamine verilmesi sonrası ilk seminal vezikül kontraksiyonu ve bulbospongiosus kas aktivitesi ile gelişen gözle görülür ejakülasyon anına kadar geçen süre olarak değerlendirilen ejakülasyon sürelerinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,01$). İlk ejakülasyona kadar geçen süre, hipertiroidik grupta; $202,8 \pm 22,3$ sn, iyileşme grubunda; $480,7 \pm 249,1$ sn, kontrol grubunda; $465,4 \pm 104,6$ sn ve sham grubunda; $444,9 \pm 116,4$ sn olarak saptandı (Grafik 1). Hipertiroidik gruptaki sıçanların ejakülasyon süresi, diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha kısa bulundu. ($p < 0,05$).



Grafik 1. Sıçanlarda PCA verilmesi sonrası ejakülasyon süreleri

Seminal vezikül basıncı artışlarının maksimum amplitüd değerleri:

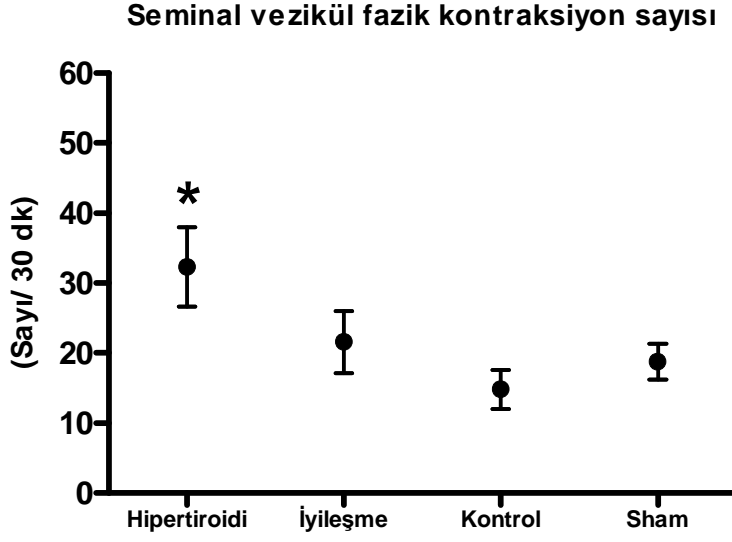
Grupların p- chloroamphetamine uygulaması sonrası ilk ejakülasyon ile birlikte 30 dakikalık izlem döneminde gözlenen; seminal vezikül basıncındaki artışların maksimum amplitüd değerleri ölçüldü. Bu değerlerin; hipertiroidik grupta; $17,5 \pm 6,9$ mmHg, iyileşme grubunda; $18,4 \pm 7,7$ mmHg, kontrol grubunda; $15,3 \pm 5,3$ mmHg ve sham grubunda; $15,0 \pm 4,8$ mmHg olduğu saptandı (Grafik 2). Gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadı.



Grafik 2. Sıçanların seminal vezikül basınçlarındaki maksimum amplitüd değerleri

Seminal vezikül kontraksiyon sayısı:

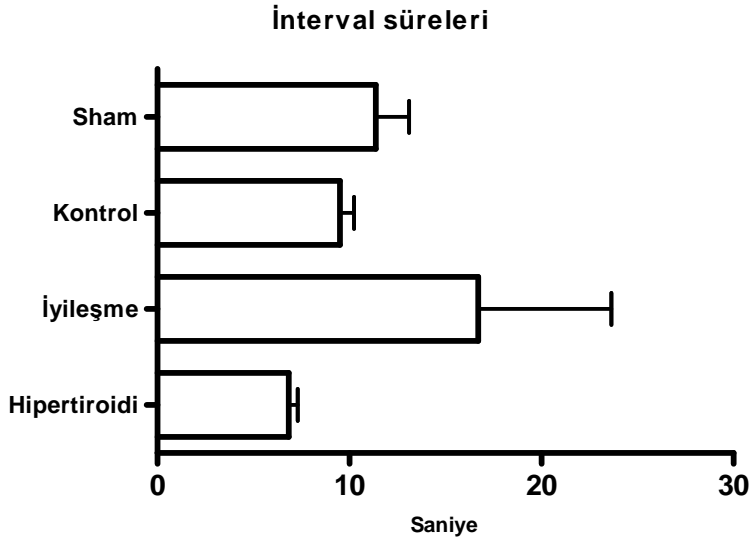
Operasyon esnasında p-chloroamphetamine verilmesi sonrası otuz dakikalık izlemde seminal vezikülde oluşan fazik kontraksiyon sayıları değerlendirildiğinde; istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p=0,04$). Hipertiroidik grupta; $32,3 \pm 13,9$, iyileşme grubunda; $21,5 \pm 11,6$, kontrol grubunda; $14,8 \pm 6,2$, sham grubunda ise $18,7 \pm 7,2$ şeklinde olduğu saptandı (Grafik 3). Gruplar arası karşılaştırmalarda hipertiroidik grupta kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$).



Grafik 3. Sıçanların seminal vezikül fazik kontraksiyon sayıları

Seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongiosus kas kontraksiyonu arasındaki interval süreleri:

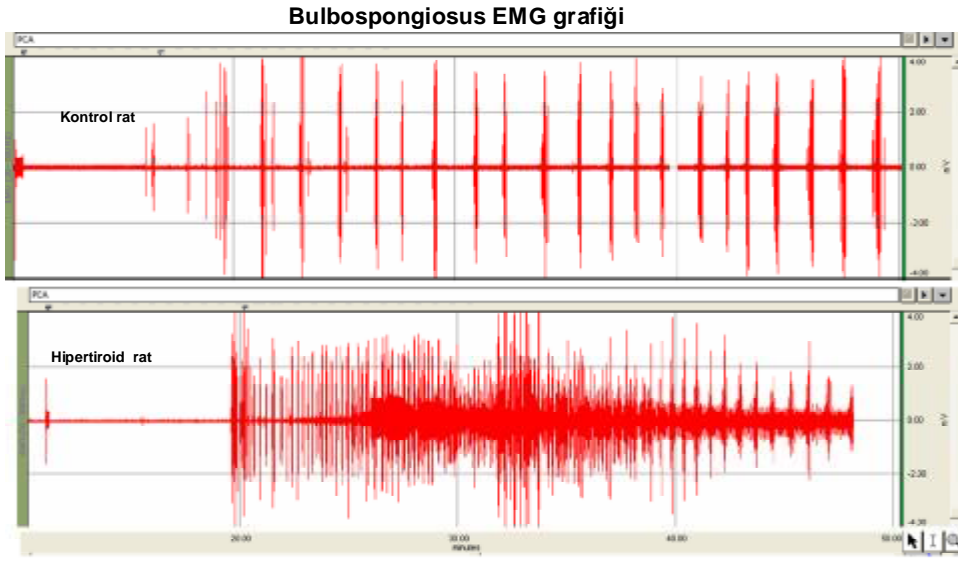
Çalışmada sıçanlarda ilk gelişen seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongiosus kasındaki ilk EMG aktivitesi arasındaki interval saniye olarak değerlendirildi. Hipertiroidik grupta; $6,8 \pm 1,2$ sn, iyileşme grubunda; $16,6 \pm 18,3$ sn, kontrol grubunda; $9,5 \pm 1,6$ sn ve sham grubunda; $11,3 \pm 4,8$ sn olarak ölçüldü (Grafik 4). Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.



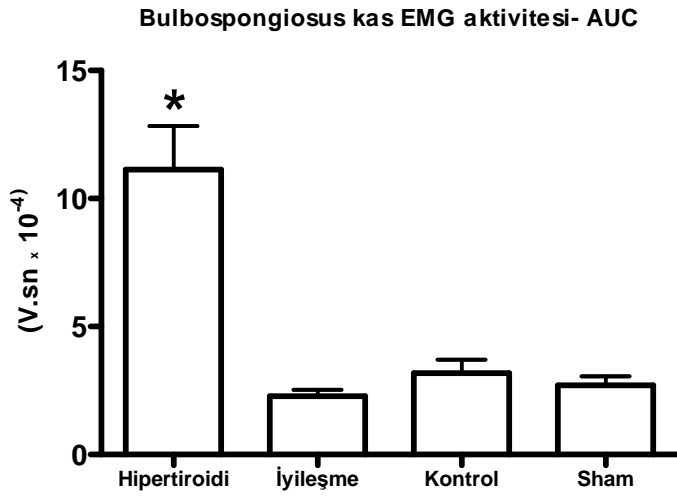
Grafik 4. Emisyon fazı ile ekspulsiyon fazı başlangıcı arasındaki interval süreleri

Bulbospongiosus kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri:

Sıçanlarda p-choloroamfetamine verilmesini takiben bulbospongiosus kasındaki koordine kontraksiyonların EMG aktivitelerinin manuel olarak hesaplanan Volt. saniye x 10⁻⁴ biriminden eğrialtında kalan alan (AUC) değerlerinde istatistiksel olarak farklılık saptandı (p=0,0001). Bu değerler hipertiroidik grupta; 11,1 ± 4,1, iyileşme grubunda; 2,2 ± 0,6, kontrol grubunda; 3,1 ± 1,2 ve sham grubunda; 2,7 ± 0,9 olarak hesaplandı (Şekil 11, Grafik 5). Bulbospongiosus kas EMG aktivitelerinin AUC değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında hipertiroidik grupta anlamlı olarak daha yüksek değerlerde bulundu (p< 0,001).



Şekil 11. Para- chloroamphetamine verilmesi sonrası bulbospongiosus kası EMG ölçüm grafiği örneği. (Üstteki grafikte kontrol grubu, alttaki grafikte ise hipertiroidi grubu örneği gösterilmiştir.)



Grafik 5. Sıçanlarda bulbospongiosus EMG aktivitelerinin eğri altı alan (AUC) değerleri

TARTIŞMA

Çalışmamızda klinik olarak birlikteliği gösterilmiş olan prematür ejakülasyon ile hipertiroidizm arasındaki ilişkinin fizyopatolojik temelleri araştırılmıştır. Bu amaçla literatürde ilk kez deneysel olarak oluşturulan hipertiroidizmin; in vivo olarak sıçanlarda oluşturulan deneysel ejakülasyon modelinde ejakülasyonun fizyolojik parametreleri üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Hipertiroidizm oluşturmak üzere sıçanlara orta dereceli hipertiroidizm oluşturduğu bilinen dozlarda L-Tiroksin enjeksiyonu yapıldı. Tiroid hormon durumu sıçan serumlarında ölçülen TSH seviyeleri ile değerlendirildi. Elde edilen değerler kontrol grubu olan üçüncü grup ve sham olarak opere edilen dördüncü grupla karşılaştırıldığında; hipertiroidik grupta hedeflendiği gibi hipertiroidizm oluşturulduğunu, iyileşme grubunda 28 günlük bekleme süresi sonrası ötroidizmin sağlandığını göstermektedir.

Çalışmada p-choloroamphetamine verilmesi sonrası seminal vezikül lümen içi basıncı ve bulbospongiosus kas elektromiyografik aktivitesi ölçümü prensibi ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon hayvan modeli, yöntem olarak değerlendirildiğinde daha önce literatürde Clement ve arkadaşlarının tanımladığı şekliyle başarılı bir şekilde uygulandı. Zira, sham olarak opere edilen dördüncü grubun verileri; seminal vezikül basıncı, ejakülasyona kadar geçen süre, seminal vezikül tonik aktivite artışı, bulbospongiosus EMG aktivitesinin eğri altı alan (AUC) değerleri ve seminal vezikül fazik basınç artışı ile ilk bulbospongiosus EMG aktivitesi arasındaki interval değerleri literatür ile uyumlu bulundu (7). Çalışmamızda ayrıca seminal vezikül fazik kontraksiyon sayısı gruplar arası karşılaştırmada ek bir ölçüt olarak değerlendirildi.

Sıçanların vücut ağırlıklarındaki değişim; literatür ile uyumlu şekilde olasılıkla hipertiroidizmin metabolizma hızını artırıcı etkisi ile ilişkili olarak hipertiroid grupta daha düşük bulundu (34). Operasyon esnasında p-choloroamphetamine enjeksiyonu öncesi ve sonrasında kan basıncı değişimleri incelendiğinde; hipertiroidizmin genel olarak sempatik aktiviteyi arttırıcı etkisi nedeni ile bazal kan basınçları hipertiroidik grupta daha yüksek bulundu, bu bulgu literatürle uyumlu olarak değerlendirildi (34).

Seminal vezikül bazal basıncı ve p-choloroamphetamine verilmesi sonrası oluşan tonik aktivite artışında daha çok intrensek noradrenerjik aktivitenin rol oynadığı bilinmektedir (7). Hipertiroidik sıçanlarla, hipertiroidisi iyileşmiş olan ve kontrol grubundaki sıçanlarda bu

ölçütlerin birbirine yakın değerlerde olması, hipertiroidizmin seminal veziküllerin PCA ile indüklenen noradenerjik aktivitesi üzerinde etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmada, emisyon fazının bir göstergesi olarak, seminal veziküllerde p-choloroamphetamine verilmesini takiben fazik kontraksiyonlarla gelişen lümen içi basınç artışlarının maksimum amplitüdüleri incelendiğinde; kontrol ve sham grubunda literatür ile uyumlu basınçlar elde edildi. Hipertiroidi grubunda (Grup-1) ve hipertiroidi sonrası iyileşme grubunda (Grup-2) ise diğer iki gruba göre maksimum seminal vezikül içi basınçlar daha yüksek bulunmasına rağmen arada istatistiksel farklılık bulunmadı. Bu durum, hipertiroidizmde seminal vezikül kontraktilitesinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Zira yapılan çalışmalarda tiroid hormon fazlalığında; myositlerde hücre içi Ca-ATP az aktivitesinin artışı ile kontraktilitede artış olduğu gösterilmiştir (35,36). Bu artışın istatistiksel farklılığa ulaşamayıp sınırlı kalmasının ise Laplace yasası gereği seminal vezikül lümenin yarıçapının gruplarda sabit kalması nedeniyle kontraktilite artışının ancak duvar gerginliği artışı şeklinde basınç artışına yansımaları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hipertiroidik dönem sonrası iyileşme grubunda (Grup-2) bu değerlerin kontrol grubuna göre halen yüksek olması ise tiroid hormon seviyelerindeki düzelmeye rağmen gen ekspresyonundaki geriye dönüşün daha geç dönemde olması ile ilişkili olabilir (35).

Çalışmada, ejakülasyonun emisyon fazının sayısal olarak tekrarının bir göstergesi olarak p-choloroamphetamine verilmesi sonrası; seminal vezikülde tekrarlayan fazik kontraksiyonların sayısı değerlendirildi. Veriler incelendiğinde; hipertiroidik dönemde (Grup-1) istatistiksel anlamlı olarak en yüksek seviyelerde olması ve bu seviyenin iyileşme döneminde (Grup-2) ve kontrol (Grup-3) grubu değerlerine yaklaşması, tiroid hormonunun seminal vezikül uyarılabilirliği üzerinde arttırıcı etkinliğinin bir kanıtıdır.

Literatürde yapılan çalışmalarda tiroid hormonlarının Na-K ATPaz enzim ekspresyonunu ve aktivitesini arttırarak gerek iskelet gerekse de düz kaslarda kontraktilite sayısında artışa neden olduğu ve klinik olarak hipertiroidizmde görülen taşikardinin myokard hücrelerindeki kontraktilite ve uyarılabilirlik artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (35,36).

Emisyon fazının bir göstergesi olan seminal vezikül kontraksiyonunun lumbar sempatik zincirden köken alan hipogastrik sinir aracılığı ile oluşan sempatik innervasyon ile oluştuğu bilinmektedir (37,38). Bu yolak üzerinde spinal ejakülasyon merkezindeki LST hücrelerinin lumbar sempatik ganglionlara dens innervasyonlar göndererek kontrol edici etkinliği gösterilmiştir (23). Bu durumda seminal vezikül kasılma frekansındaki artış; direkt olarak

hipertiroidizmin seminal vezikül düz kas kontraktilesinde neden olduğu uyarılabilirlik artışı ile ilişkili olabilir. Bulgular aynı zamanda tiroid hormon fazlalığının, LST hücrelerinin uyarılabilirliğindeki olası arttırıcı etkinliği ile sempatik sinir yolları üzerinden seminal vezikülün kasılma frekansında artmaya neden olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada ekspulsiyon fazında temel rol oynayan bulbospongiosus kas kontraksiyonlarının bir ölçütü olarak değerlendirilen, EMG aktivitelerinden hesaplanan eğri altında kalan alan değerleri incelendiğinde; gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hipertiroidik sıçanlardaki elektromiyografik aktivite diğer üç grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek değerlerde saptandı.

Bu bulgular hipertiroidizmde ejakülasyonun ekspulsiyon fazının belirgin derecede etkilendiğini göstermektedir. Üç farklı mekanizma hipertiroidizmde görülen BS kas aktivite artışında sorumlu olabilir. Bunlar; LST hücrelerinin spinal motor Onuf nukleus üzerindeki aktive edici etkinliği, Onuf nukleustaki motor nöronların uyarılabilirliğindeki artış veya BS kas hücrelerindeki kontraktibilite gücündeki arttırıcı etkinlik olabilir.

Literatürde yapılan çalışmalarda tiroid hormon fazlalığında görülen kas kontraktibilite artışı iki farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan birincisi özellikle kalp kası hücrelerinde görülen hücre içi Na-K ATPaz aktivitesindeki artış sonucu oluşan uyarılabilirlikte artma olmasıdır (35,36). İkinci mekanizma ise tiroid hormonunun gerek çizgili gerekse de düz kas hücrelerinde neden olduğu SERCA-1 ve SERCA-2 gen ekspresyonundaki artma sonucu hücre içi sarkoplazmik retikulumda Ca-ATPaz aktivitesindeki yükselme ile oluşan artmış kas kontraktibilitesidir (35,36). Benzer yollar çalışmamızda bulunan hipertiroid gruptaki artmış BS kas kontraktibilitesinden sorumlu olabilir.

Hipertiroidik sıçanlardaki (Grup-1) ejakülasyon süresinin diğer üç grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa olması ve bu sürenin hipertiroidinin düzelmesi sonrası (Grup-2) ve kontrol (Grup-3) değerleri ile yakın seviyelere gelmesi, tiroid hormon fazlalığının ejakülasyonun süresi üzerinde bağımsız bir değişken olarak etkili olduğunu göstermektedir. Hipertiroidizm gelişen ratlarda geri dönüşümlü olarak ejakülasyon süresinin kısılması; tiroid hormon fazlalığının yukarıda irdelenen emisyon ve ekspulsiyon fazına ait fizyolojik parametreler üzerinde oluşturduğu değişikliklerin kliniğe yansıyan genel bir sonucudur.

Veriler genel olarak değerlendirildiğinde hipertiroidizm ejakülasyonunun her iki fazını da etkilemekte ve ejakülasyon süresini bağımsız bir değişken olarak kısaltmaktadır. Bu etkileri geri dönüşümlü olarak gelişmektedir.

Hipertiroidizm durumunda etkilenen basamaklar; yukarıda vurgulanan mekanizmalar üzerinden; LST hücreleri, lumbar sempatik nöronlar, Onuf nukleusu motor nöronları üzerinden olabilir. Tiroid hormonları aynı zamanda bilinen nongenomik etkinlikleri (Ca-ATP az, Na-K ATP az veya K kanal aktivitesi artışı) yolu ile son organ seviyesinde seminal vezikül ve bulbospongiosus kas kontraksiyonlarını arttırarak da etkili olabilir (34).

Hipertiroidizmin ejakülasyon fizyolojisi üzerinde oluşturduğu etkilerinin fizyopatolojik mekanizmasını aydınlatmak mevcut çalışmanın amacını aşmakla birlikte elde olunan verilerle tiroid hormon seviyelerinin ejakülasyon fizyolojisi üzerinde bağımsız olarak belirleyici rol oynadığı saptanmıştır.

Model olarak çalışmada kullanılan p-choloroamphetamine'nin yapılan çalışmalarla medulla spinalis ve daha periferel düzeyde noradrenalin ve serotonin salınımı yoluyla ejakülasyona neden olduğu gösterilmiştir (27). Bu açıdan bakıldığında elde olunan verilerle hipertiroidizmin ejakülasyon fizyolojisi üzerindeki etkinlik mekanizmasını spinal seviyedeki merkezler veya daha periferel yolaklar üzerinde açıklamak olası olmakla birlikte supraspinal merkezlerin ejakülasyonda rol oynayan spinal nükleuslar üzerindeki etkinliğini de göz ardı etmemek gerekir.

Farklı amaçlarla yapılan çalışmalarda serebral korteks, talamus ve hipotalamus seviyesinde tiroid hormonlarının ejakülasyonun santral kontrolünde de rol oynayan serotoninergic 5HT-1 ve 5HT-2 reseptörleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (39,40). Dolayısı ile hipertiroidizm durumunda santral sinir sisteminde ejakülasyonun kontrolünde rol oynayan merkezlerden herhangi birindeki etkilenme de fizyopatolojide rol oynayabilir. Bu konuda daha ileri deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarla hipertiroidizmin erkeklerde PE için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Literatürde bu konuda yapılan ilk deneysel araştırma özelliğindeki çalışmamızla; hipertiroidizmin geri dönüşümlü olarak ejakülasyon süresini kısalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda çalışma sonunda elde edilen veriler ışığında tiroid hormon fazlalığı durumunda ejakülasyon fizyolojisinde etkilenen basamaklar gösterilmiştir. Hipertiroidizmde; seminal vezikül kontraksiyon sayısında artış ve ekspulsiyon fazında bulbospongiosus kas kontraktilitesinde artış gözlenmektedir. Sonuç olarak tiroid hormonları ejakülasyon fizyolojisi üzerinde bağımsız bir etken olarak ejakülasyona kadar geçen süreyi kısaltıcı bir rol oynamaktadır.

Çalışmamız sonucunda henüz etiyolojisinde rol oynayan faktörler net olarak tanımlanamamış olan PE için hipertiroidinin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Böylelikle klinik olarak görülen hipertiroidi ile PE arasındaki birlikteliğin fizyopatolojik yönü ispatlanmıştır. Üroloji pratiğinde hekimler PE tanısı ve tedavisi aşamasında hastaların tiroid hormon seviyelerini göz önünde bulundurmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV, ed. 4, text rev, ed. 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
2. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res.* 2006;18:5-13
3. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J ve ark. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol.* 2004;46:555-8
4. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol.* 2002;168:2359-67
5. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA ve ark. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol.* 2004;46:615-22.
6. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E ve ark. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472-9
7. Clément P, Kia HK, Droupy S, Bernabe J ve ark. Role of peripheral innervation in p-chloroamphetamine-induced ejaculation in anesthetized rats. *J Androl.* 2006;27:381-9
8. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR ve ark. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol.* 2004;172:290-4
9. Broderick GA. Premature ejaculation: on defining and quantifying a common male sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2006;3:295-302
10. Giuliano F, Clément P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol.* 2005;48:408-17
11. Pennefather JN, Lau WA, Mitchelson F, Ventura S. The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *J Auton Pharmacol.* 2000;20:193-206
12. Nadelhaft I, McKenna KE. Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve. *J Comp Neurol.* 1987;256:308-15

13. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*. 2002;297:1566-9
14. McKenna KE, Nadelhaft I. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol*. 1986;248:532-49
15. Coolen LM, Veening JG, Petersen DW, Shipley MT. Parvocellular subparafascicular thalamic nucleus in the rat: anatomical and functional compartmentalization. *J Comp Neurol*. 2003;463:117-31
16. Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: a combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol*. 1998;397:421-35
17. Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. The organization of preoptic-medullary circuits in the male rat: evidence for interconnectivity of neural structures involved in reproductive behavior, antinociception and cardiovascular regulation. *Neuroscience*. 1999;91:1103-16
18. Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation differentially inhibits pudendal motoneuron reflex inputs. *Neuroreport*. 1998;9:341-5
19. Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K. Region-selective inhibition of male rat sexual behavior and motor performance by localized forebrain 5-HT injections: a comparison with effects produced by 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res*. 1991;42:169-80
20. Kim SW, Paick JS. Peripheral effects of serotonin on the contractile responses of rat seminal vesicles and vasa deferentia. *J Androl*. 2004;25:893-9
21. Pescatori ES, Calabro A, Artibani W, Pagano F et al. Electrical stimulation of the dorsal nerve of the penis evokes reflex tonic erections of the penile body and reflex ejaculatory responses in the spinal rat. *J Urol*. 1993;149:627-32
22. McKenna KE. Central nervous system pathways involved in the control of penile erection. *Annu Rev Sex Res*. 1999;10:157-83
23. Allard J, Truitt WA, McKenna KE, Coolen LM. Spinal cord control of ejaculation. *World J Urol*. 2005;23:119-26
24. Newton BW. Galanin immunoreactivity in rat spinal lamina IX: emphasis on sexually dimorphic regions. *Peptides*. 1993;14:955-69

25. Truitt WA, Shipley MT, Veening JG, Coolen LM. Activation of a subset of lumbar spinothalamic neurons after copulatory behavior in male but not female rats. *J Neurosci.* 2003;23:325-31
26. Yonezawa A, Watanabe C, Ando R, Furuta S ve ark. Characterization of p-chloroamphetamine-induced penile erection and ejaculation in anesthetized rats. *Life Sci.* 2000;67:3031-9
27. Yonezawa A, Yoshizumi M, Ebiko M, Iwanaga T ve ark. Evidence for an involvement of peripheral serotonin in p-chloroamphetamine-induced ejaculation of rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;82:744-50
28. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:183-95
29. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev.* 1995;16:443-59
30. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Thyroid-stimulating hormone assessments in a Dutch cohort of 620 men with lifelong premature ejaculation without erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005;2:865-70
31. Pantos CI, Tzilalis V, Giannakakis S, Cokkinos DD ve ark. Phenylephrine induced aortic vasoconstriction is attenuated in hyperthyroid rats. *Int Angiol.* 2001;20:181-6
32. Carageorgiou H, Pantos C, Zarros A, Mourouzis I ve ark. Changes in antioxidant status, protein concentration, acetylcholinesterase, (Na⁺,K⁺)-, and Mg²⁺ -ATPase activities in the brain of hyper- and hypothyroid adult rats. *Metab Brain Dis.* 2005;20:129-39
33. Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, Alexandre L ve ark. A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *BJU Int.* 2004;93:605-8
34. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81:1097-142
35. Visser TJ: Biosynthesis, transport, metabolism and actions of thyroid hormones. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 1 st. Edition, Wass JAH and Shalet SM. Oxford, Oxford University Press Inc.2002; 3,1,2:287-301
36. Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol.*2003; 213:1-11

37. Rampin O, Giuliano F. Physiology and pharmacology of ejaculation. *J Soc Biol.* 2004;198:231-6
38. Marson L, Carson 3rd CC. Central Nervous System Innervation of the Penis, Prostate, and Perineal Muscles: A Transneuronal Tracing Study. *Mol Urol.* 1999;3:43-50
39. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry.* 2002;7:140-56
40. Strawn JR, Ekhaton NN, D'Souza BB, Geraciotti TD Jr. Pituitary-thyroid state correlates with central dopaminergic and serotonergic activity in healthy humans. *Neuropsychobiology.* 2004;49:84-7