

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

**TİROİD HORMON ARTIŞINA BAĞLI  
PREMATÜR EJAKÜLASYON OLUŞUM  
MEKANİZMASINDA SANTRAL DOPAMİNERJİK  
SİSTEMİN ROLÜ**

**DR.ÖNDER ÇINAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2012**

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

**TİROİD HORMON ARTIŞINA BAĞLI  
PREMATÜR EJAKÜLASYON OLUŞUM  
MEKANİZMASINDA SANTRAL DOPAMİNERJİK  
SİSTEMİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.ÖNDER ÇINAR**

**TEZ SORUMLUSU: Prof. Dr. GÜVEN ASLAN**

## İÇİNDEKİLER

<b>Tablo listesi.....</b>	<b>ii</b>
<b>Şekil listesi .....</b>	<b>iii</b>
<b>Grafik Listesi.....</b>	<b>iv</b>
<b>Kısaltmalar .....</b>	<b>v</b>
<b>Teşekkür .....</b>	<b>vii</b>
<b>Özet .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>Giriş ve Amaç .....</b>	<b>5</b>
<b>Genel Bilgiler .....</b>	<b>7</b>
<b>Gereç ve Yöntemler.....</b>	<b>27</b>
<b>Bulgular .....</b>	<b>30</b>
<b>Tartışma.....</b>	<b>35</b>
<b>Sonuç ve Öneriler .....</b>	<b>38</b>
<b>Kaynaklar .....</b>	<b>39</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1-</b> Ejakülasyondan sorumlu serotoninerjik reseptörlerinin lokalizasyonları ve uyarımı sonrası oluşturdukları genel etkinlikleri.....	19
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- Ejakülasyonu kontrol eden nöral merkezler .....	10
Şekil 2- Ejakülasyonda rol alan santral yolaklar .....	13
Şekil 3- Spinal ejakülasyon merkezinin bağlantıları .....	15
Şekil 4- Serotoninerjik reseptörlerin negatif feedback kontrol mekanizmaları.....	17
Şekil 5- Seminal vezikül basıncı ve bulbospongiosus EMG aktivitesi ölçümü kontrol grubu örneği.....	30

## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 1-</b> Hipertiroidi grubunun ejakülasyon sürelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	31
<b>Grafik 2-</b> Hipertiroidi grubunun seminal vezikül basal basınçlarının kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	31
<b>Grafik 3-</b> Hipertiroidi grubunun seminal vezikül fazik kasılma sayılarının kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	32
<b>Grafik 4-</b> Hipertiroidi grubunun seminal vezikül basınç artışlarının maximum amplitüd değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	33
<b>Grafik 5-</b> Hipertiroidi grubunun seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongiosus kas kontraksiyonu arasındaki interval sürelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	34
<b>Grafik 6-</b> Hipertiroidi grubunun bulbospongiosus kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri eğri altında kalan değerlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	34

## **KISALTMALAR**

**ATP:** Adenosin trifosfat

**AUC:** Eğri altı alan

**BNSTpm:** Stria terminalisin posteromediyal bed nükleusu

**BS:** Bulbospongioz

**Cm:** Santimetre

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**ED:** Erektıl disfonksiyon

**EMG:** Elektromyografi

**GABA:** Gama aminobutirik asit

**GnRH:** Gonadotropin releasing hormon

**HN:** Hipogastrik sinir

**IML:** İntermediyolateral nükleus

**ISSM:** International Society of Sexual Medicine

**İCD-10:** İnternational Classification of Diseases

**İ.C.V:** İnteraserebroventriküler

**İELS:** İntravaginal ejakülasyon latansi süresi

**İV:** İntravenöz

**Kg:** Kilogram

**LSt:** Lomber spinotalamik hücreler

**MeApd:** Posterodorsal mediyal amigdaloid nükleus

**Mg:** Miligram

**Micg:** Mikrogram

**MicL:** Mikrolitre

**ml:** Mililitre

**MmHg:** Milimetre cıva

**MPOA:** Mediyal preoptik alan

**NO:** Nitrik oksid

**NPGi:** Paragigantosellüler nükleus

**PAG:** Periaquaduktal gri cevher

**PCA:** Para-choloroamfetamin

**PE:** Prematür ejakülasyon

**PET:** Pozitron emisyon tomografi

**PN:** Pelvik sinir  
**PNpd:** Posterodorsal preoptik nükleus  
**PP:** Pelvik pleksus  
**PSZ:** Paravertebral sempatik zincir  
**PVN:** Paraventriküler talamik nükleus  
**SEJ:** Spinal ejakülasyon jeneratörü  
**SHBG:** Seks hormonu bağlayıcı globulin  
**Sn:** Saniye  
**SPFp:** Talamusun subparafasikular parvisellüler kısmı  
**SSRI:** Selektif serotonin geri alım inhibitörü  
**SV:** Seminal vezikül  
**T3:** Triiodotreonin hormonu  
**T4:** Tiroksin hormonu  
**TSH:** Tiroid stimülan hormon  
**Ü:** Ünite  
**VIP:** Vazoaktif intestinal polipeptid  
**µL:** Mikrolitre



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof Dr. Murat Sade, Prof. Dr. Adil Esen, Prof Dr. İlhan Çelebi, Prof Dr. Uğur Mungan, Prof.Dr. Güven Aslan, Prof.Dr. Aykut Kefi ve Doç.Dr. Ömer Demir'e

Tezimin hazırlanmasında desteklerini gördüğüm hocalarım Prof.Dr. Güven Aslan, Doç.Dr. Nergis Murat, Doç.Dr. Ömer Demir ve Dr. Sinem Evcim'e ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerimizi paylaştığımız ve dostluklarını hiçbir zaman unutmayacağım; Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Hatice Arıkan, Dr. Asif Cahangirov, Dr. Bilgin Öztürk, Dr. Elnur Mammadov, Dr. Onur Kizer'e ve asistan arkadaşlarım Dr. Sedat Eğriboyun, Dr. Şakir Ongün, Dr. Volkan Şen, Dr.Serdar Çelik, Dr. Sedat Karakoç, Dr. Özgür Gürboğa ve Dr. Kaan Çömez'e

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

Tezimin hazırlık aşamasında teknik desteklerini ve emeklerini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D. öğretim üyesi Doç.Dr. Mehmet Cansev'e ve Esra Örenlili'ye teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen annem Hadiye Çınar'a, babam Cemil Çınar'a, kardeşim Fikriye Çınar'a

Hayatıma girdiği andan itibaren yoluma ışık olan canımdan çok sevdiğim eşim Bilge Piri Çınar'a minnet ve şükran duygularımı sunarım.

Kızım Nil Deniz Çınar'a...

## **ÖZET**

### **TİROİD HORMON ARTIŞINA BAĞLI PREMATÜR EJAKÜLASYON OLUŞUM MEKANİZMASINDA SANTRAL DOPAMİNERJİK SİSTEMİN ROLÜ**

Dr. Önder Çınar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD. 35340 İnciraltı-İzmir. [onder.cinar@deu.edu.tr](mailto:onder.cinar@deu.edu.tr)

#### **AMAÇ VE HİPOTEZ**

Çalışmamızda ötroidik ve hipertroidik sıçanlarda intraserebroventriküler kateter ile dopamin agonisti verilerek ejakülasyonun sağlanması ve tiroid hormonunun ortaya çıkardığı prematür ejakülasyonda santral dopaminerjik sistemin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

#### **YÖNTEM**

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gram olan Wistar türü 16 adet erkek sıçan kullanıldı. Çalışma başlangıcında denekler her bir grupta sekiz sıçan olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hipertiroidizm oluşturulacak sıçanlara; 14 gün süre ile günde bir kez 250 micg/kg dozda olmak üzere subkutan enjeksiyon yolu ile tiroksin hormonu verildi. Sıçanlar son enjeksiyon gününü takiben birinci gün içerisinde operasyona alındı. Operasyonlar intraperitoneal 1.2 gr/kg üretan ile sağlanan anestezi altında uygulandı. Paxinos ve Watson sıçan beyin atlasını rehber alarak stereotaksik olarak sol serebral ventriküle kanül implantasyonu yapıldı. Sonrasında tek taraflı seminal vezikül (SV) kateterizasyonu ve bulbospongiosus (BS) kas diseksiyonu yapıldı. Tüm sıçanlarda intraserebroventriküler olarak 20 micg dozda verilen 7-OH-DPAT enjeksiyonu öncesi ve sonrası SV basınç ölçümleri ve BS kas elektromiyografik (EMG) aktivite ölçümleri yapıldı.

#### **BULGULAR**

Hipertiroid sıçanlarda 7-OH-DPAT enjeksiyonu ile ilk ejakülasyon anı arasındaki süre anlamlı olarak daha kısa bulundu ( $p=0,0065$ ). 7-OH-DPAT enjeksiyonu sonrası SV basıncı artışların maksimum amplitüd değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık saptandı ( $p=0,0053$ ). Hipertiroidik gruptaki sıçanların seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongiosus kas kontraksiyonu arasındaki interval süreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa bulundu ( $p=0,0187$ ). Ejakülasyon ile ilgili değerlendirilen diğer parametrelerin ise gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı.

## **SONUÇ**

Sonuç olarak bu parametrelerin oluşum mekanizmasında hipertiroidik ve ötiroidik sıçanlarda intraserebral D3 reseptörlerinin katkısı olduğu; primer olarak noradrenejik, dopaminerjik ve serotoninerjik yolakların etkisi olan ejakülasyon fizyo-farmakolojisinin değerlendirilmesinde reseptörlerin rollerinin ve etki mekanizmalarının ağığa çıkması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünmektedir.

## **ANAHTAR SÖZCÜKLER**

Hipertiroidizm, prematür ejakülasyon, dopamin, hayvan modeli

## **ABSTRACT**

### **ROLE OF CENTRAL DOPAMINERGIC SYSTEM IN PREMATURE EJACULATION PRODUCED BY ELEVATED THYROID HORMONE LEVELS**

**Dr.Önder Çinar**

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

#### **PURPOSE**

In our study we aimed to investigate the role of central dopaminergic system by administration of preferential D3 agonist 7-OH-DPAT in premature ejaculation produced by elevated thyroid hormone levels.

#### **METHODS**

A total of 16 adult male Wistar rats weighing 300 to 350 gm were used in the study. At the beginning of the study the animals were separated randomly into two groups. Eighth rats were operated as a control group after subcutan injection of %0.9 NaCl and eighth rats were administered subcutaneously L-thyroxine (T4) for 14 days to induce moderate hyperthyroidism. Following the day after the last injection operations were performed. Rats were anesthetized by intraperitoneal injection of urethane for 1.2 gm/kg body weight. Left cerebral ventricle was cannulated stereotaxically coordinates according to Paxinos and Watson's (1998) rat brain atlas. 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 administration of 20 micg 7-OH-DPAT intracerebroventricularly.

#### **RESULTS**

The time interval between 7-OH-DPAT administration and first ejaculation were significantly reduced in hyperthyroid rat group ( $p= 0,0065$ ). Maximum amplitude of the seminal vesicle pressure values in hyperthyroidism group compared with the control group revealed a statistically significant difference ( $p=0,0053$ ). In hyperthyroidism group, time interval between the contraction of the seminal vesicle and bulbospongiosus muscle contraction were significantly shorter than control group ( $p=0,0187$ ). All of the other results measured in hyperthyroidism and control group did not differ significantly from each other.

## **CONCLUSIONS**

We propose that D3 receptors may have a key role in ejaculation and thyroid hormone increase related premature ejaculation. Further studies are needed to clarify this issue.

## **KEY WORDS**

Hyperthyroidism, premature ejaculation, dopamine, ejaculation animal model

# **TİROİD HORMON ARTIŞINA BAĞLI PREMATÜR EJAKÜLASYON OLUŞUM MEKANİZMASINDA SANTRAL DOPAMİNERJİK SİSTEMİN ROLÜ**

## **1.GİRİS VE AMAC**

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). PE erkeklerin % 25-35'ini etkileyen, androloji kliniklerinde en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur (2).

PE erkeklerde en sık rastlanan, etiyopatolojisi henüz net olarak ortaya konulamamış bir cinsel fonksiyon bozukluğudur. Bu konuda yapılan iki farklı klinik çalışmada hipertiroidizmin PE için etyolojik bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (3,4). Dokuz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji kliniği bünyesinde yapmış olduğumuz prospektif klinik çalışmada, yeni tanı alan hipertiroidizm hastalarında PE sıklığının normal popülasyonda bilinen sıklığından yaklaşık üç kat daha fazla olduğu (%69,8) ve hipertiroidizmin tedavisinin intravajinal ejakülasyon süresinde anlamlı uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (5). Bu çalışmanın devamı olarak yapılan prelinik çalışmada, hipertiroidizmin ejakülasyonun fizyolojik ölçütleri üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda tiroid hormon fazlalığının sıçanlarda seminal vezikül kontraksiyon frekansında ve bulbospongios kas kontraksiyonlarında belirgin artışa neden olarak ejakülasyona kadar geçen süreyi anlamlı olarak kısalttığı ve bu etkilerinin geri dönüşümlü olduğu gözlenmiştir (6).

Laboratuvarımızda yapılan bir başka çalışmada deneysel olarak hipertroidik hale getirilen sıçanlarda para-choloroamfetamin (PCA) ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modelinde çeşitli seviyelerde yapılan akut periferik sinir transeksiyonlarının ve spinalizasyonun ejakülasyon parametreleri üzerindeki etkinliklerini değerlendirilmiştir. Böylelikle hipertiroidizmin ejakülasyonu periferik olarak mı yoksa santral etkileri aracılığıyla mı etkilediği değerlendirilmiş, elde edilen bulgulara göre hipertiroidizmin ejakülasyon üzerindeki etkisinin T8 seviyesinin üzerinde olduğunu saptanmıştır (7).

Dopaminerjik yolağın ejakülator motor paternde aktif rolü mevcuttur. Tüm santral dopaminerjik sistemin içinde üç büyük merkezin (inserto-hipotalamik, nigrostriatal, mezolimbik) erkek cinsel davranışlarında kolaylaştırıcı etkisi saptanmıştır (8). Özellikle de

inserto-hipotalamik sistemde olan mediyal preoptik alanın (MPOA) ve paraventriküler talamik nukleusun (PVN) ejakülasyonda anahtar rolleri vardır (9). İki tür dopamin reseptörü vardır ve bunlar beş alt gruba ayrılmaktadır: D1-like (D1 ve D5) ve D2-like (D2, D3 ve D4) reseptörleri. D2-like reseptörlerin aktivasyonu ekspulsiyon fazını etkilemektedir (10,11). D3 dopaminerjik reseptör agonistinin intraserebroventriküler (i.c.v.) enjeksiyonu sonrası ejakülasyon indüksiyonu gözlenmektedir (10). Tüm bu çalışmalar dopaminerjik yolağın ejakülasyon kontrolünde kolaylaştırıcı rol oynadığını göstermektedir.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda ötroidik ve hipertroidik sıçanlarda i.c.v. kateter ile dopamin agonisti verilerek ejakülasyonun sağlanması ve tiroid hormonunun ortaya çıkardığı prematür ejakülasyonda santral dopaminerjik sistemin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. 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 (12). 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 grubu erkeklerde % 30 dolaylarına ulaşan görülme sıklığı ile genel olarak en yaygın cinsel fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır (13). PE, aynı zamanda kadınlarda sık görülen cinsel fonksiyon bozukluklarından olan anorgazminin de başta gelen nedenlerinden biridir (12).

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 (14). 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 (14).

Amerikan Psikiyatri Derneği'nin kullandığı DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterlerine göre prematür ejakülasyon; minimal cinsel uyarı ile penetrasyondan önce, sırasında veya hemen sonra ve bireyin isteği öncesi oluşan persistan veya rekürren ejakülasyon olarak tanımlanmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği İCD-10 (International Classification of Diseases) kriterlerinde ise prematür ejakülasyon; ejakülasyonu geciktirme yetersizliği ile karakterize olan, cinsel ilişkinin başlangıcından önce veya hemen sonra (eğer süre gerekirse, 15 saniye önce veya sonra) veya ilişkinin başlaması için yeterli ereksiyon gelişmeden oluşan ejakülasyon olarak tanımlanmıştır (15). 2009 yılında



International Society of Sexual Medicine (ISSM) prematür ejakülasyonun kanıta dayalı tanı ve tedavi tanımlamasını yapmıştır. Bu tanımlamaya göre PE vajinal penetrasyonların öncesinde ya da penetrasyonun ilk bir dakikası içerisinde ortaya çıkan, penetrasyonların tamamına yakınında ejakülasyonu geciktirme yetersizliği ile karakterize olan bireyde sıkıntı, hüsrana ve cinsel birliktelikten kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçlara neden olabilen ejakülasyon bozukluğudur (16). 2013 Mayıs ayında yayınlanacak olan DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) kriterleri PE tanımlamasına alternatif katkılar sağlayacaktır.

PE'nin 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 oluşturmaktadır. Özellikle 1990'lı yıllardan itibaren ejakülasyonda serotoninerjik 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 anestetik kremler (benzocaine, prilocaine, lidocaine), noradrenalin geri alım inhibitörleri ve SSRI grubu ilaçlardır.

Yapılan kanıta dayalı tıp çalışmalarında etkin olduğu gösterilen; antidepresan ilaçlardan klomipramin, SSRI grubu ilaçlardan da sertralin, fluoksetin, paroksetin ve dapoksetin günümüzde PE tedavisinde kullanılan ilaçlardır (12,16,17). Dapoksetin prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılabilen tek lisanslı ilaçtır. Dapoksetine PE'un ihtiyaç anındaki tedavisi için özel olarak geliştirilmiştir. İhtiyaç duyulduğunda cinsel ilişkiden yaklaşık olarak 1-3 saat öncesinde alınabilen kısa etkili SSRI'dir (16).

## **2.2. Ejakülasyon Fizyolojisi**

Ejakülasyon farklı pelvik ve perineal anatomik yapıların katıldığı, genellikle orgazmın eşlik ettiği başarı ile geçilen iki aşamadan oluşmaktadır. Bunlar emisyon ve ekspulsiyon fazlarıdır. Her iki aşama sinir sisteminin; sempatik, parasempatik ve somatik sisteminin koordine ve uyum içerisinde çalışmasını gerektirmektedir. Ejakülasyonda görev alan anatomik yapılar ve sinir sistemi bölümleri tüm memelilerde ortak özellik göstermektedir. Dolayısı ile deney hayvanlarında yapılan ejakülasyon modeli çalışmaları insan ejakülasyon fizyolojisinin ortaya çıkarılmasında ve ejakülasyon bozukluklarının tedavisine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır (18).

### 2.2.1. Emisyon Fazı

Emisyon; spermlerle birlikte aksesuar seks bezlerinin (seminal veziküller, duktus deferens) salgılarından oluşan semenin posterior üretraya atılması olarak tanımlanmıştır. Emisyon fazında, seminal traktus boyunca sırası ile epitelyal sekresyon ve düz kas kontraksiyonu gerçekleşmektedir. Emisyon fazına katılan organların tümü yoğun olarak pelvik pleksus (PP) kaynaklı (inferior hipogastrik pleksus) otonomik sempatik ve parasempatik sinirlerden innervasyon almaktadır (18). Emisyon fazının başlatılması ve sürdürülmesi ağırlıklı olarak sempatik sinir sistemi kontrolü altındadır (18). Sempatik sinir uçlarından salınan başta noradrenalin olmak üzere asetil kolin ve oksitosin, non-adrenerjik non-kolinerjik sinir uçlarından sinir uçlarından salınan; Adenosin trifosfat (ATP), Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), nitrik oksid (NO) ve nöropeptid-Y emisyon fazına aracılık eden nöromediyatörlerdir (18).

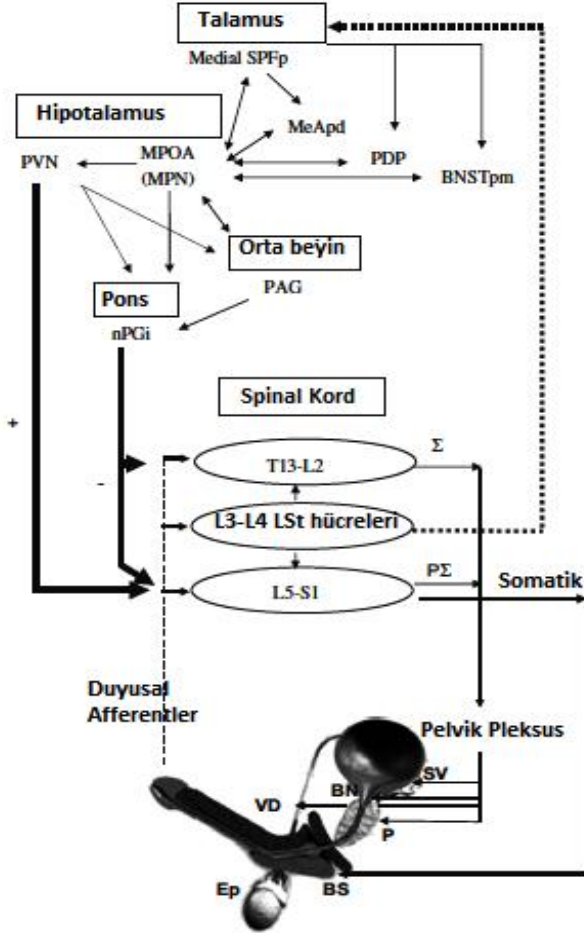
### 2.2.2. Ekspulsiyon Fazı

Ekspulsiyon posterior üretradaki semenin glans penisten dışarı atılmasıdır. Ekspulsiyon fazı, ejakülasyonda, spinal kord kontrolünde oluşan geri dönüşümsüz bir refleks olarak tanımlanmıştır. Ekspulsiyon fazında mesane boynunun düz kas lifleri kasılıp mesane boynunu kapatarak semenin geriye kaçışını engellerken, dış çizgili sfinkterin gevşemesini takiben başta bulbospongios (BS) ve iskiokavernoz kasları olmak üzere pelvik taban kasları ritmik ve stereotipik olarak kasılmaktadır. Böylelikle semenin bulböz üretra sonrasında da penil üretra boyunca ilerlemesi sağlanmaktadır (18). 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, VIP ve NO'dur (18).

## 2.3. Ejakülasyonun Nöroanatomik Organizasyonu

Ejakülatuar yanıt; duyuusal reseptörleri ve alanları, afferent nöronal yolları, serebral duyuusal ve motor alanları, spinal motor merkezleri ve multipl efferent yolları içermektedir. Spinal kord düzeyinde ejakülatuar refleksin düzenlenmesi, farklı seviyelerdeki nöroaksislerin birbirleriyle koordineli sıkı kimyasal ilişkisini içermektedir (41). Primer olarak santral serotoninergik ve dopaminerjik nöronların sekonder olarak ise asetilkolin, adrenalin, oksitosin, gama aminobutirik asit (GABA) ve nitrik oksidi de içeren özel nörotransmitter sistemlerinin

ejakülasyonda rol aldığı gösterilmiştir. Ejakülasyonda gerçekleşen fizyolojik olayları komuta eden sempatik ve parasempatik sinirler, pelvik pleksus seviyesinde birleşip bir sinerji oluşturarak etkin rol almaktadır. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi tonusunun her ikisi de spinal düzeyde toplanıp işlenen; serebral erotik uyarılar ve periferal genital uyarıların etkisi altındadır (Şekil 1).



Şekil 1: Ejakülasyonu kontrol eden nöral merkezler. MPOA: mediyal preoptik alan, PVN: paraventriküler talamik nukleus, nPGi: paragigantosellüler nukleus, PAG: periaquaduktal gri cevher, BNSTpm: posteromediyal bed nukleus of stria terminalis, MeApd: posterodorsal mediyal amigdaloid nukleus, PDP: posterodorsal preoptik nukleus,  $\Sigma$ : Sempatik,  $P\Sigma$ : parasempatik, SV: seminal vezikül, BN: mesane boynu, VD: vas deferens, BS: bulbospongiosus, Ep: epididimis. (Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):438-53. Epub 2007 Sep 1)

### 2.3.1. Periferik Sinir Yolakları

#### *Afferent Sinirler*

Ejakülasyon fizyolojisinde, periferik organlardan alınan duyuşal girdiler, pudental sinir ve hipogastrik sinir olmak üzere iki temel yolak ile medulla spinalise taşınmaktadır. Glans penis, prepisyum, penil şaft, testisler ve perine cildinde bulunan Krause-Finger korpusküllerinin aktivasyonu ile alınan uyarılar pudental sinirin afferent bir dalı olan dorsal penil sinir aracılığı ile üst sakral alt lomber segmentlere iletilmektedir (19). Pudental sinirin aynı zamanda duktus deferens, prostat ve üretradan gelen duyuşal uyarıların da lumbosakral spinal kord segmentlerine ulaştırılmasına aracılık ettiği bilinmektedir (19). İkinci yolakta ise gelen afferent uyarılar hipogastrik sinir aracılığı ile torakolumbar sempatik zincire ulaştırılırken, buradan da torakolumbar dorsal kök ganglionları üzerinden spinal korda aktarım sağlanmaktadır. Duyuşal afferent girdiler medulla spinaliste medial dorsal horn ve dorsal gri komissurda sonlanır (18).

#### *Efferent Sinirler*

Ejakülasyonun kontrolünde rol alan sempatik pregangliyonik nöronların soması intermediyolateral hücre kolonunda ve torakolomber spinal kord segmentlerinin (T11-L2) santral otonomik alanında yer almaktadır. Torakolomber spinal kolondan ventral kökler ile ayrılan sempatik sinir lifleri, paravertebral sempatik zincire (PSZ) katılarak ilerlemektedir. Daha sonra bu sempatik liflerin bir kısmı direkt olarak splanknik sinir olarak ilerlerken bir kısmı da çölyak süperior mezenterik gangliyona oradan da intermezenterik sinirler aracılığı ile inferior mezenterik gangliyona ulaşmaktadır (20). İnférieur mezenterik gangliyondan çıkan sempatik sinir lifleri artık hipogastrik sinir (HN) adını alarak her iki tarafta pelvik sinirlerle (PN) birleşerek ejakülasyondan sorumlu anatomik yapıları innerve eden sinir liflerinin çıkış noktası olan PP'ları oluşturmaktadır (18).

Parasempatik pregangliyonik nöronların hücre gövdeleri, spinal kordun sakral bölümünde yer alan sakral parasempatik nükleus olarak tanımlanan intermediyolateral hücre kolonları içerisinde bulunmaktadır. Sakral parasempatik nükleustan çıkan aksonlar iki taraflı pelvik sinir boyunca ilerleyerek pelvik pleksusta yerleşen postgangliyonik hücrelere ulaşmaktadır (18).

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

düzye Onuf çekirdeğinde yer alan hücre gövdelerinden ventral kökler yoluyla çıktıktan sonra pudental sinirin motor dalı aracılığı ile hedef organları innerve etmektedir (18).

### 2.3.2. Spinal Ağ Bağlantıları

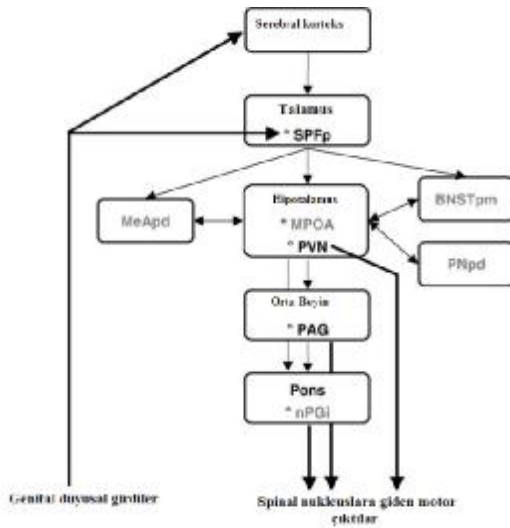
Spinal düzeyde torakolomber sempatik, sakral parasempatik ve motor (Onuf çekirdeği) nükleuslar, periferik ve serebral uyarı girdilerinin integrasyonu ve pelvipereineal yapılarla gönderdikleri uyarıcı sinyaller ile ejakülasyon fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Duyusal bilgilerin, sekretuar, otonomik ve somatik motor uyarılar haline dönüştürülmesi sağlıklı çalışan spinal internöronları gerektirmektedir (21).

Yapılan çalışmalarda ejakülasyonda rol alan spinal internöronların lomber L3-L4 segmentlerde lamina X ve VII de yerleşim gösteren internöronlar olduğu saptanmış ve bu nöronlar lomber spinotalamik hücreler (Lst) olarak tanımlanmıştır (21). İmmunhistokimya çalışmaları ile bu hücrelerin galanin, kolesistokinin ve enkefalin içerdiği gösterilmiştir (22). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda; periferden gelen pudental sinir afferent liflerinin Lst hücrelerinin hemen yakınında sonlandıkları gösterilmiştir ancak doğrudan bağlantı henüz gösterilememiştir (22). BS kası innerve eden motor nöronların dorsomedial nükleusunun, seminal veziküle sinirsel uyarılar gönderen spinal sempatik ve parasempatik preganglionik nöronlar ve Lst hücreleri ile bağlantısı gösterilmiştir. Ek olarak Lst hücreleri talamusun parvosellüler subparafasiküler nükleusuna doğrudan projekte olmaktadır (23).

### 2.3.3. Serebral Ağ Bağlantıları

Merkezi olarak entegre ve son derece koordineli bir süreç olan ejakülasyonda serebral duysal ve motor alanlar sıkı ilişki içerisinde (Şekil 2). Fos protein salınımını araştıran farklı türlerde yapılan çalışmalarda elde edilen son bulgular ve özellikle ejakülasyon esnasında aktive olan beyin yapıları, ejakülasyon ile ilgili bir beyin ağının varlığını düşündürmektedir. Bu serebral ağa katılan yapılar stria terminalisin posteromediyal bed nükleusu (BNSTpm), posterodorsal mediyal amigdaloid nükleus (MeApd), posterodorsal preoptik nükleus (PNpd) ve talamusun subparafasikular parvisellüler kısmıdır (SPFp) (24,25). Cinsel davranışın kontrolü için gerekli olduğu bilinen bir beyin bölgesi olan hipotalamustaki MPOA ile yukarıda bahsi geçen bölgeler arasında resiprokal bağlantılar olduğu yapılan fonksiyonel ve anatomik çalışmalarla gösterilmiştir (25,26). Nöroanatomik çalışmalar MPOA ile spinal ejakülatör merkezler arasında direkt bağlantıların varlığını gösterememiştir. Bunun yanında MPOA ejakülasyona katılan diğer serebral yapılara örneğin; PVN'a, periaquaduktal

gri cevhere (PAG) ve paragigantosellüler nükleusa (nPGi) uyarılar göndermektedir (27). PVN'un parvosellüler nöronları, lumbosakral spinal korddaki otonom preganglionik nöronları ve L5-L6 spinal segment seviyesinde lokalize pudental motor nöronları doğrudan innerve etmektedir. Retrograd ve antegrad aksonal izleme çalışmaları ile gösterilmiştir ki; subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmı BNST, MeApd ve MPOA'a uyarılar gönderirken LSt hücrelerinden uyarıları almaktadır (28). Tüm bu bulgular SPFp nin ejakülasyon kontrolünde düzenleyici role sahip olduğunu gösterse de fonksiyonel araştırmalar yeterli değildir. NPGi nin ejakülasyon üzerindeki güçlü inhibitör etkisi ürogenital refleks olarak adlandırılmış ve anestezi altındaki sıçanlarda oluşturulan deneysel modelde gösterilmiştir (29). Pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılarak ejakülasyon sırasında beyin kan akımının incelendiği çalışmalarda ejakülasyon esnasında en yüksek aktivasyonun ventral tegmental alanı da içeren mezodiensefalik transizyon bölgesinde, mediyal ve ventral talamusda ve SPFp de olduğu gösterilmiştir (30,31). PET ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan neokorteksin ejakülasyondaki rolünü araştıran çalışmalarda ejakülasyon esnasında pariyetal korteks ve serebellumda yoğun aktivasyon saptanmıştır (30,31,32). Bu iki bölge pudental sinirin duysal liflerinden duysal bilgileri alan bölgeler olarak kabul edilmişlerdir (33).



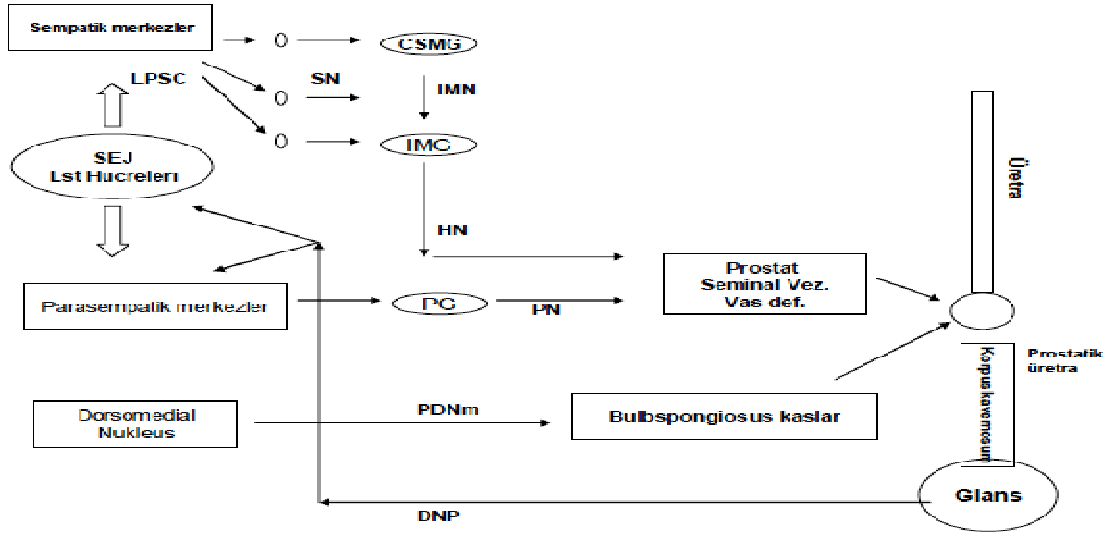
Şekil 2: Ejakülasyonda rol alan santral yollar: BNSTpm; Stria terminalis Posteromedial bed nükleusu, MeApd; posterodorsal medial amigdaloid nükleus, MPOA; Medial preoptik alan, PAG; periaquaduktal gri, nPGİ; paragigantosellüler nükleus, PNpd; posterodorsal preoptik nükleus, PVN; paraventriküler talamik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

## 2.4. Ejakülasyon Fizyolojisinde Spinal Ejakülasyon Jeneratörü Hipotezi

Spinal ejakülasyon jeneratörü (SEJ); ejakülasyonun her iki fazını, sempatik, parasempatik ve motor nöronların koordinasyonu ile kontrol eden torakolomber seviyede lokalize spinal refleks merkezidir (34). Bu merkezin torakolomber seviyede başlıca rol oynayan nöronlarının Lst hücreleri olduğu gösterilmiştir (21). Torakal 10. vertebra seviyesinin üzerinde komplet spinal kord yaralanması olan kişilerde penil vibratörle ejakülasyon oluşturulması SEJ varlığının en iyi göstergesidir (36,37). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda ne kortikal, hipokampal ve hipotalamik lezyonlar, ne de yüksek lomber spinal transeksiyon içeren lezyonlar spontan ejakülasyon oluşumunu etkilememiştir (38). Diğer bir çalışmada 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 (39). Bu bulgular spontan ejakülasyonu kontrol eden nöronların spinal seviyede lokalize olduğunu göstermektedir (40).

### 2.4.1. Spinal Ejakülasyon Jeneratörüne Uyarı Girişleri ve Çıktıları

Cinsel aktivite esnasında pelvik yapılardan gelen duyusal uyarılar SEJ' de otonomik ve motor çıktılara dönüştürülmektedir (42). Yukarıda ayrıntıları ile anlatıldığı üzere hipotalamusun uyarılması, ejakülasyonu aktive ederken özellikle nPGİ den gelen uyarılar ejakülasyon refleksi üzerinde tonik bir inhibisyon etkisi göstermektedir (42). Santral sinir sisteminin SEJ üzerindeki tonik inhibisyon etkinliğine serotoninerjik (5-HT) nöronlar aracılık etmektedir (43). Yapılan çalışmalarda 5-HT sisteminin, SEJ'in önemli bir parçası olduğu gösterilmiştir (37). Dopaminin ise 5-HT sistemine tamamlayıcı etkisi gözlenmiştir. GABA sisteminin de ejakülasyon sırasında spinal kordda aktif olduğu ve lokomotor sistemin esas kısımlarından birini oluşturduğu gösterilmiştir (44). SEJ'den oluşup çıkan uyarılar ise emisyon fazını uyaran otonomik nöronlar ve ekspulsiyon fazını uyaran motor nöronlardan oluşmuştur (Şekil 3).



Şekil 3: Spinal ejakülasyon merkezinin (SEJ) bağlantıları. CSMG: Çölyak superior mezenterik gangliyon, SN: splanchnik sinirler, IMN: inferior mezenterik sinir, LPSC: lateral sempatik zincir pleksusu, PG: Pelvik gangliyon, HN: Hipogastrik sinir, PDNm: Pudental 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)

#### 2.4.2. Spinal Ejakülasyon Jeneratöründe Lomber Spinotalamik Hücreler

Nöronal aktivasyon belirteci olarak c-fos geni ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalar sonucunda spinal kordun L3-L4 seviyelerinde lamina VII–X yerleşimli, ejakülasyonda belirleyici ve aktif rol oynayan hücreler tanımlanmıştır (21). Bu hücreler; talamusun subparafasiküler nükleusuna asendan innervasyon göndermesi nedeni ile Lst hücreler olarak adlandırılmıştır (23). Lst hücreleri cinsel aktivitenin yalnızca ejakülasyon bölümünde aktif olma özelliğine sahiptirler (23). Lst hücreleri spinal düzeyde, ejakülasyonda rol oynayan otonomik ve motor nükleuslara gönderdiği innervasyonlarla ideal pozisyonda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Lst hücrelerin, ejakülasyonun emisyon fazını kontrol eden torakolomber sempatik nükleuslara projeksiyonlar gönderdiği gibi, ejakülasyon esnasında SPN da yoğun innervasyonlar göndererek hem penis, prostat ve vas deferens kontraksiyonlarını, hemde seminal vezikül (SV) başta olmak üzere aksesuar glandların epitelyal sekresyonlarını kontrol ettiği gösterilmiştir(18).



### *2.4.3. Santral Sinir Sistemi – Spinotalamik Yolak Bağlantıları*

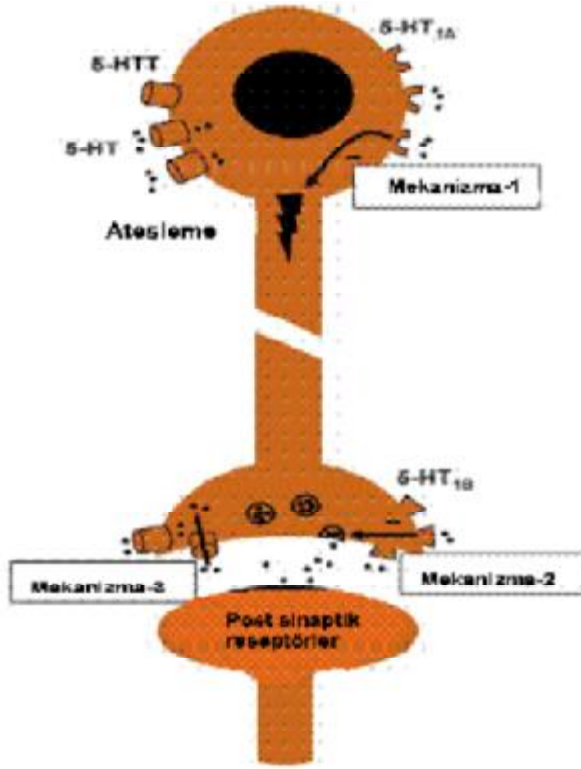
Antegrad ve retrograd işaretleme çalışmaları ile Lst hücrelerinin talamustaki SPFp nükleusunun mediyal bölümüne yoğun projeksiyonlar gönderdiği gösterilmiştir (23). Talamusun SPFp nükleusuna galanın enjeksiyonu sıçanlarda cinsel aktiviteyi inhibe eder bu bulgu da SPFp'nin ejakülasyon sonrası sessiz intervalden sorumlu olduğunu düşündürmüştür (45). Özet olarak talamik SPFp nükleusun mediyal bölümünün Lst hücreler ile birlikte ejakülasyon olayında nöbetleşe çalışan bir ekip olduğu kabul edilmektedir.

## **2.5. Ejakülasyonun Serotoninerjik Kontrolü**

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

### *2.5.1. Santral Serotoninerjik Yolaklar*

Yapılan çalışmalarda elde edilen yüksek kanıt düzeyindeki bilgiler, serebral serotoninin sıçanların ejakülasyonunda inhibitör role sahip olduğunu desteklemektedir. Farklı 5-HT reseptör subtiplerinin ejakülasyon yönetiminde zıt etkileri mevcuttur. Günümüze dek 14 farklı serotonin reseptör subtipi tanımlanmış ve 5-HT1a, 1b ve 2c belki ek olarak 5-HT7 subtiplerinin ejakülatuar yanıtta rol aldıkları gösterilmiştir. Serotoninerjik reseptörlerden 5HT1a, 5HT1b ve 5HT1d reseptörleri presinaptik yerleşimlidir ve bu reseptörler 5HT'nin sinaptik aralığa salınışında negatif feedback kontrolünü sağlamaktadır (10) (Şekil 4).



Şekil 4: Serotoninerjik reseptörlerin negatif feedback kontrol mekanizmaları: Mekanizma-1; somatodentrik 5HT1-A otoreseptör stimülasyonu, Mekanizma-2; presinaptik 5HT1-B 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)

5-HT1a agonistlerinin sistematik uygulanması ejakülasyona kadar geçen süreyi kısaltmaktadır. Bu etkiler otoreseptörlerin stimülasyonundan, post-sinaptik reseptörlerin uyarılmasından ya da 5-HT reuptake inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (47,52). Tam aksine; 5-HT1b otoreseptörlerinin ve postsinaptik 5-HT2c reseptörlerinin uyarılmasının erkek sıçanlarda ejakülasyonun inhibisyonundan sorumlu olduğu saptanmıştır (48,52). Serotoninerjik sistem beyinde en yaygın organize olan sinirsel ağ sistemlerinden biridir. Serotonin nöronların hücre gövdeleri yoğun olarak beyin kökünde dorsal rafe ve medyan rafe nükleuslarda bulunur. Genel olarak santral sinir sisteminde serotoninerjik nöronların yoğunlaşıp etkin olduğu bölgeler; MPOA, medial amigdalioid nükleus (MeA), BNST, PNpd, nPGİ, intermediyolateral nükleus (IML) ve ventral kök şeklinde sıralanabilir (18).

## 2.5.2. Ejakülasyonun Kontrolünde Serotoninerjik Reseptörlerin Fonksiyonel Rolü

### *Santral Etkinlik*

Serotoninin ejakülasyon üzerindeki serebral etkilerini inceleyen davranışsal çalışmalarda birbirine benzer sonuçlar saptanmıştır (49,50). 5-HT nin ön beyin ve MPOA'daki serotoninerjik alanlara mikroenjeksiyonu sıçanlarda ejakülasyona kadar geçen süreyi uzatmaktadır. Aksine, 5-HT nin serotoninerjik hücre gövdeleri içeren raphe nukleusuna enjeksiyonu erkek sıçanlarda ejakülasyonu fasilite etmektedir (51). Somatodendritik otoresptörlerin (5-HT1a) serotonin ile uyarılması presinaptik aralığa azalan miktarlarda serotonin salınımı ile sonuçlanır. 5-HT beyinde postsinaptik reseptörler üzerinden ejakülatuar proses üzerinde inhibitör etki sağlamaktadır.

5-HT1a somatodendritik otoresptörleri mezensefalik ve medüller rafe nukleusunda yer almaktadır. 5-HT1a reseptörlerinin selektif agonisti olan 8-OH-DPAT'ın sistemik uygulanması sıçanlarda ejakülasyona kadar geçen süreyi kısaltmaktadır (47,52). Bu proejakülatuar etki 8-OH-DPAT'ın mediyana rafe nukleusa ya da nukleus akümbense mikroenjeksiyonu sonrasında gözlenmektedir (49,52). 5-HT nin genel olarak ejakülasyonu inhibe edici etkisi ile tutarlı olarak, 8-OH-DPAT sinaptik aralığa 5-HT salınımını azaltarak bu inhibisyonu azaltmaktadır. Rafe nukleusunda lokalize olan 5-HT hücre gövdelerindeki 5-HT1a otoresptörlerinin 8-OH-DPAT ile stimülasyonu 5-HT hücre aktivasyonunu ve 5-HT salınımını azaltmaktadır (53,54).

Sıçanlarda yapılan birçok farklı çalışmada 5-HT1b reseptör agonistlerinin subkutan enjeksiyonunun ejakülasyonu engellediği gösterilmiştir (49,52). Santral sinir sisteminde nPGİ'in rostral bölgesinden köken alan aksonların L3-L5 seviyesinde sonlanan terminallerinden salınan serotonin ejakülasyonu inhibe etmektedir (55). 5-HT 2a/2c agonistinin sistemik akut uygulanması sıçanlarda ejakülasyonu baskılamaktadır (48). Hipotalamusta, sakral parasempatik nukleusta ve lumbosakral spinal kord dorsal gri cevherinde yüksek yoğunlukta 5-HT2c reseptörleri saptanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen verilerle serotoninin genel etkinliğinin ejakülasyonun inhibisyonu olduğu söylenebilir (Tablo 1).

5-HT subtipleri	Doku yerleşimi	Hücresel yerleşimi	Ejakülasyonda etkinlik
5-HT 1A	Deyin (MRN, Accumb.)	Somatodendritik	Fasilitasyon
	Spinal (DH, DGC, DL, IML, SPN)	Pre/postsinaptik	? Fasilitasyon (Genel etki)
5-HT 1B	Beyin (Hipotalamus)	Presinaptik	İnhibisyon (Genel etki)
	Spinal (DII, DGC, DL, DM, IML, SPN)	Pre/postsinaptik	
5-HT 2C	Deyin (Hipotalamus)	Postsinaptik	İnhibisyon (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 (56). Sıçanlarda intravenöz yolla verilen 5-HT seminal vezikül ve vas deferens kontraksiyonlarını inhibe eder (56). Bu bulgular serotoninin santral mekanizmaların yanı sıra periferik organlar üzerindeki etkinlikleri yoluyla da ejakülasyon fizyolojisinde önemli rolü olduğunu destekler niteliktedir.

## **2.6. Dopaminerjik Sistemin Ejakülasyonda Rolü**

### *Santral Etkinlik*

Dopaminerjik yolağın da ejakülatör motor paternde aktif rolü vardır. İki tür dopamin reseptör ailesi vardır ve bunlar beş alt gruba ayrılırlar: D1-like reseptörler (D1 ve D5) ve D2-like reseptörler (D2, D3 ve D4). D1 reseptörleri kaudat-putamende, nukleus akübensde ve olfaktör tüberküde yoğun olarak bulunurken, serebral korteks, limbik sistem, PAG, PVN, hipotalamus ve substansia nigranın pars retikularisinde de tanımlanmıştır (57,58). D2 reseptörleri kaudat-putamende, nukleus akübensde, hipotalamusta, pitiüter bezde ve olfaktör tüberküde postsinaptik olarak yoğun biçimde bulunmaktadır (57). Dopamin reseptörlerinden sadece D2 ve D3 reseptörleri presinaptik bölgede yer almaktadır. Dopamin biyosentezi,

salgılanması ve metabolizmasının düzenlenmesi ağırlıklı olarak D2 otoreseptörleri üzerinden; daha az oranda da D3 otoreseptörleri üzerinden olmaktadır (59). Tüm santral dopaminerjik sistemin içinde üç büyük merkezin (inserto-hipotalamik, nigrostriatal, mezolimbik) erkek cinsel davranışlarında kolaylaştırıcı etkisi vardır (8). Özellikle de inserto-hipotalamik sistemde yer alan MPOA ve hipotalamusun PVN'unun ejakülasyonda esas rolleri vardır (9). D2-like reseptörlerin aktivasyonu ekspülsiyon fazını etkilemektedir (60,11). D3 dopaminerjik reseptör agonistinin i.c.v. enjeksiyonu sonrası ejakülasyon indüksiyonu gözlenmiştir (10). PCA'le ekstrasellüler dopamin artışı da anestezik sıçanlarda ejakülasyon oluşturmuştur (61,62). D1- ve D2-like reseptörlerin apomorfine aktivasyonu ve selektif D2/D3 reseptör agonisti enjeksiyonu spinal transeksiyonlu sıçanlarda ejakülasyona benzer yanıtları indüklemiştir (63,64). Tüm bu çalışmalar dopaminerjik yolağın spinal ejakülasyon jeneratör kontrolünde kolaylaştırıcı rol oynadığını göstermektedir (40).

### *Periferik Etkinlik*

Dopamin ejakülasyonun emisyon fazına santral sinir sisteminin dışında da katılmaktadır. D1- ve D2-like reseptörler insan ve sıçan seminal veziküllerinde gösterilmiştir (65). Sıçanlardan izole edilen seminal veziküllere invitro şartlarda lokal dopamin uygulanması kasılmalarla sonuçlanmıştır (66). Kan-beyin bariyerini çok az oranda geçen dopamin antagonisti olan domperidonun periferal uygulanması penil refleksleri ve ejakülasyon latansini etkilememektedir. Seminal veziküldeki dopamin reseptörlerinin rollerinin ve etki mekanizmalarının açığa çıkması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (67,68).

## **2.7. Noradrenerjik Sistemin Ejakülasyon Kontrolünde Rolü**

Noradrenerjik sistemin spinal ejakülasyon jeneratör kontrolündeki rolünün araştırılması amacıyla alfa-adrenoreseptör agonisti ve antagonistinin jeneratörün üzerinde etkisine bakıldığında; intravenöz (İ.V.) methoksamine ve yohimbin enjeksiyonu sonrası ritmik ejakulatör paternle birlikte üretral içeriğinin ekspülsiyonu ve fazik penil hareketlenmeler gözlemlendiği bildirilmiştir (69,70). Sonuç olarak artmış noradrenerjik tonus, ya presinaptik alfa2-adrenoreseptör blokajı veya postsinaptik alfa1-adrenoreseptör stimülasyonu yoluyla ejakülasyon jeneratörün aktivasyonunu sağlamaktadır (69,70). Başka bir çalışmada da metoksamine ve yohimbin inhibe edilmiş ejakülasyonu yeniden aktive etmektedir (71). Bunun sonucu diyebiliriz ki, spinal ejakülasyon jeneratörü noradrenerjik sistem tarafından ciddi bir şekilde etkilenmekte ve ejakülasyonun genital motor paterninin ekspresyonunda fasilitatör etki göstermektedir (40).

## 2.8. Oksitosinin Ejakülasyonda Rolü

Erişkin ve neonatal erkek sıçanlarda oksitosinin sistemik verilmesiyle ritmik genital pattern ve bunu takiben ejakülasyon gözlenmektedir (72,73). Oksitosinle oluşan ejakülasyon selektif oksitosinerjik antagonist olan heksamethonyum ile bloke edilmektedir (74). Başka bir deneysel çalışmada dopamin agonisti ve oksitosin antagonisti verilerek beyindeki oksitosin reseptörlerinin ejakülasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (75).

## 2.9. Prematür Ejakülasyonun Fiziopatolojisi

PE'nin fiziopatolojisini açıklamaya yönelik teoriler incelendiğinde, yıllar içerisinde yapılan klinik tanımlamaların değişimi ile paralel bir değişkenlik içerisinde olduğu görülmektedir. Son yıllarda; kanıta dayalı tıp ilkeleri çerçevesinde yapılan klinik ve prelinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında öne sürülen iki hipotez PE'nin fiziopatolojisinde 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 (14, 43).

### 2.9.1. Ejakülasyon Eşik Değeri Hipotezi

PE'nin klinik olarak değerlendirilmesine objektif bir ölçüt olarak intravaginal ejakülasyon latansi süresinin (İELS) eklenmesi sonrasında yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda İELS'nin insanlar arasında biyolojik varyasyon gösterdiği öne sürülerek; PE'nin aslında nörobiyolojik bir fenomen olduğu ve eşlik eden psikolojik bozuklukların da aslında neden değil sonuç olduğu savunulmaktadır (14). 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<sub>2C</sub> reseptör hipoaktivitesi ile ilişkilendirilmektedir (14). 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<sub>2C</sub> reseptör aktivitesinin normal sınırlarda olduğu kabul edilmektedir. Sonuçta ejakülasyon eşik değeri ve İELS bireysel olarak 5HT<sub>2C</sub> aktivite derecesi ile belirlenmektedir (14).

### 2.9.2. Fonksiyonel Hipotez

Bu görüş savunucularına göre ejakülasyon spinal ejakülasyon jeneratörü tarafından oluşturulan bir refleks olup, pelvisten gelen duyuşal girdiler ile beyin kökü ve hipotalamustan aşığıya inen uyarıcı ya da inhibe edici girdilerin kontrolü altındadır (43). Supraspinal merkezler de; 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 tonusu değiştirirler. Spinal ejakülasyon jeneratörü ayrıca penisten direkt olarak uyarıcı girdiler almaktadır. Bu durumda ejakülasyonun tetiklenmesi için gerekli olan periferik duyuşal uyarı miktarı; supraspinal merkezlerden aşığıya inen uyarı girdilerine ve spinal ejakülasyon jeneratörü intrinsek kapasitesine bağlıdır.

Bu saptamalar doğrultusunda “Fonksiyonel hipotez” savunucuları tarafınca PE fizyopatolojisi üç farklı mekanizma ile açıklanmaktadır (43). 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 açıklanmaktadır. Bu mekanizma ile penise topikal anestezi uygulamalarının ejakülasyon süresini uzatıcı etkinliği; SEJ’e olan periferik duyuşal girdi yoğunluğunun azaltılması ayrıca daha üst merkezlerin aktivasyonunun azaltılması, dolayısı ile SEJ üzerindeki desendan uyarıcı girdilerin azalması ile açıklanmaktadır (43). İkinci mekanizma; supraspinal merkezlerin inisi yolaklarla inhibe edici ve uyarıcı aktivitesi arasındaki dengesizlik sonucu oluşun; SEJ’in yeterince inhibe edilememesidir. Bu azalmış inhibisyon az miktarda periferik duyuşal uyarı girdisi ile SEJ’in aktive olmasına neden olmaktadır (43). 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 (14,43). Üçüncü mekanizmada ise PE; spinal ejakülasyon merkezinin hipersensitivitesi ile açıklanmaktadır. Bu hipersensitivite genetik - ailesel olarak belirlenen ya da sonradan kazanılan SEJ’in yapısal bir özelliği olup, ejakülasyonun tetiklenmesi için minimal miktarda periferik uyarının yeterli olması durumudur (43).

## 2.10. Deneysel Ejakülasyon Modelleri ve Farmakolojik Ejakülasyon Modeli

Tüm memelilerde cinsel davranış özellikleri benzer özellikler gösterir (55). Ejakülasyonun tüm aşamalarının fizyolojisi ve fizyopatolojisine ait günümüzde oluşan bilgi birikimi, özellikle sıçanlarda 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 “Splanknik-Hipogastrik sinir stimülasyonu modeli”, ekspulsiyon fazının değerlendirildiği “ Üretrogenital refleks- Pudental Motor Nöron Refleks modeli”, her iki fazın birlikte değerlendirilebildiği “PCA ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli” ve “Dopamin reseptör agonisti ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli” olarak gruplandırılabilir. Dopamin reseptör agonisti ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli ejakülasyonun her iki fazının da aynı anda değerlendirilebilmesine olanak veren, son yıllarda güncellik kazanmış olan bir deneysel ejakülasyon modelidir.

### 2.10.1. Dopamin Agonistleri ile Oluşturulan Farmakolojik Ejakülasyon Modeli

Santral sinir sisteminin ejakülasyonu kontrolünde dopamin primer rol oynayan moleküllerden birisidir. İnsero-hipotalamik, nigrostriatal ve mezolimbik dopaminerjik sistemlerin erkek cinsel davranışlarını kolaylaştırıcı etkisi vardır (8). Özellikle de inserto-hipotalamik sistemde yer alan MPOA ve hipotalamusun PVN’unun ejakülasyonda esas rolleri vardır (9). Clement ve arkadaşları 7-OH-DPAT’ın intraserebroventriküler enjeksiyonu sonrası oluşan BS kası elektromyografik (EMG) aktivitelerini ejakülasyonun ekspulsiyon fazının göstergesi olarak kullanmışlardır (10). Modelin temel prensibi dopamin enjeksiyonu sonrası ejakülasyon yanıtını gözlemlemek, bu esnada ekspulsiyon fazının fizyolojik bir göstergesi olarak BS EMG aktivitesi değişimlerini incelemektir. Çalışmanın başlangıcında bazal aktivite ölçümünü takiben dopamin intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak enjekte edildikten sonra, SV bazal basıncı (mmHg), dopamin enjeksiyonu sonrası oluşan tonik artış amplitüdü (mmHg), SV fazik kontraksiyonlarının maksimum değeri (mmHg), ejakülasyon sayısı, ejakülasyon latansi olarak ilk ejakülasyona kadar geçen süre (sn), BS EMG aktivitelerinin eğri altı alan (AUC) değerleri ve emisyon fazı ile ekspulsiyon fazı arasındaki senkronizasyonun bir göstergesi olarak; ilk SV fazik kontraksiyon başlangıcı ile ilk koordine BS elektromiyografik aktivitesi arasındaki interval süresi (sn), değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır (10,60).



## 2.11. Hipertiroidizm ve Ejakülasyon

### 2.11.1. Hipertiroidizmin Erkek Cinsel Sağlığı Üzerindeki Bilinen Etkileri

Tiroid hormonlarının erkek üreme fonksiyonları üzerindeki etkilerinin incelendiği deneysel çalışmalarda; tiroksin (T4) hormonunun normal sıçanlara verilmesi durumunda testiküler testosteron sentezinin arttığı, serum gonadotropin seviyelerinin baskılandığı, testiküler Leydig hücre proliferasyonunun artırdığı saptanmıştır (76). Sıçan testislerinde tiroid reseptör alt tiplerinden TR  $\alpha$ -1 ve TR  $\alpha$ -2 reseptörlerinin bulunduğu, bu reseptörlerin yaş ilerledikçe  $\alpha$ -1 alt tipinden  $\alpha$ -2 alt tipinin baskınlığı şeklinde değişim gösterdiği ve tiroid hormonlarının testiküler etkilerine bu reseptörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (77).

Tiroid hormonu normal seminifer tubul gelişimi ve sertoli hücre farklılaşması için gerekli olup, aynı zamanda in vivo veya in vitro olarak triiodotreonin (T3) verilmesi sıçan testislerinde IGF-1 ve inhibin seviyelerinde artışa neden olurken, aromataz aktivitesinde ve androjen bağlayıcı globulin seviyesinde azalmaya neden olur (76). Tiroid hormonlarının normal testiküler gelişim üzerindeki etkinlikleri zamana bağımlı olup; özellikle perinatal ve prepubertal dönemde belirginleşir (77).

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 (76,77). Hipertiroidizmde bazal gonadotropin seviyeleri normal sınırlarda iken gonadotropin releasing hormona (GnRH) artmış bir yanıt söz konusudur (76,77). SHBG seviyesindeki artış testosteronun metabolik klirensinde azalmaya neden olmakla birlikte bazal testosteron biyoaktivitesi azalmıştır (76).

Hipertiroidik erkeklerde kanda dolaşan östrojen seviyesi artar, bu artış SHBG seviyesindeki yükselmenin bir yansıması olmakla birlikte östradiol sentezindeki artışında bu noktada etkili olduğu düşünülmektedir (76). Hipertiroidizm kliniğine, jinekomasti, spider anjioma ve libido azalması gibi hiperöstrojenizm bulguları hâkimdir (76). Bu durum kandaki artmış SHBG'nin östrodiol göre testosterona iki kat daha fazla bağlanma affinitesi göstermesinin yanı sıra, hipertiroidizmde; periferik testosteron- östradiol dönüşümü oranındaki artışla da ilişkili bulunmuştur (76,77).

### 2.11.2. Hipertiroidizm - Prematür Ejakülasyon İlişkisi

Hipertiroidizm ile PE arasındaki olası ilişkinin literatürde ilk kez gösterildiği klinik çalışma, Corona ve arkadaşları tarafından cinsel disfonksiyon yakınması ile başvuran hastaların psikobiyojik özelliklerinin değerlendirilmesi amacı ile yapılan araştırmadır (78). Bu çalışmada prematür ejakülasyonu olan hastaların serum tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinin olmayanlara oranla anlamlı olarak daha düşük bulunduğu saptanmıştır (78). 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 (78). 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 (79).

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(4). 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 (4). Yapılan korelasyon analizlerinde de tiroid hormonları, TSH ve SHBG seviyeleri ile İELS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (4). PE patogenezinde temel rol oynayan serotoninerjik sistem ile hipertiroidizmin ejakülasyon modelinden bağımsız olarak bu sistem üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı deneysel hayvan çalışmalarında; tiroid hormon seviyelerinin artışı; santral sinir sisteminde ve bulbospinal serotoninerjik yollar ile spinal refleksi ark üzerinde 5-HT reseptör düzenlenmesi üzerinden etkili olabileceği gösterilmiştir (80,81). Sonuç olarak hipertiroidizmin; sempatik aktivite artışı, serotoninerjik sistem üzerindeki olası etkinliği ya da

yüksek östrojen seviyelerinin tetiklediği oksitosin aracılı epididimal kontraktilite artışı yolaklarından biri aracılığı ile PE' ye neden olabileceği öne sürülmüştür (4).

## 2.12. Çalışmanın Amacı

Kliniğimizde Cihan ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada *in vivo* olarak PCA'in intraperitoneal uygulanmasını takiben oluşturulan farmakolojik ejakülasyon hayvan modelinde, deneysel olarak oluşturulan hipertiroidizmin ejakülasyon süresinde kısaltmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda hipertiroidik grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SV maksimum basınç artışı, fazik kontraksiyon sayısı, ilk SV basınç artışı ile ilk BS kas EMG artışı arası interval ve BS kas EMG aktivitesi AUC değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Kliniğimizde Cahangirov ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise deneysel olarak hipertiroidik hale getirilen sıçanlarda PCA ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modelinde çeşitli seviyelerde yapılan akut periferik sinir transeksiyonlarının ve spinalizasyonun ejakülasyon parametreleri üzerindeki etkinlikleri değerlendirilmiştir. Hipertiroidizmin ejakülasyonu periferik olarak mı yoksa santral etkileri aracılığıyla mı etkilediğini ortaya çıkarmayı amaçlayan bu çalışmada elde edilen bulgulara göre; spinal transeksiyon yapılan hipertiroidik sıçanlardaki ejakülasyon parametreleri ötroidik grup parametrelerine dönmektedir. Bu çalışmada hipertiroidizmin ejakülasyon üzerindeki etkisinin T8 seviyesi proksimalinden olduğu gösterilmiştir.

Clement ve arkadaşlarının ürethan anestezisi altındaki sıçanlarda yaptığı çalışmada dopaminin ejakülasyon kontrolünde serotoninle birlikte primer rol oynadığı gösterilmiştir (10). Ancak bu etkinin D2 ve/veya D3 reseptörleri üzerinden mi olduğu henüz netlik kazanmamıştır. D3 agonisti olan 7-OH-DPAT'ın intraserebroventriküler olarak uygulandığı çalışmada ekspulsiyon fazının belirteci olarak bulbospongiosus kaslarında EMG ile ölçülebilen kontraksiyonlar kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda 7-OH-DPAT ın intraserebroventriküler uygulanmasının ejakülasyonun fizyo-farmakolojisinin değerlendirilmesinde geçerli bir model olduğu bildirilmiştir.

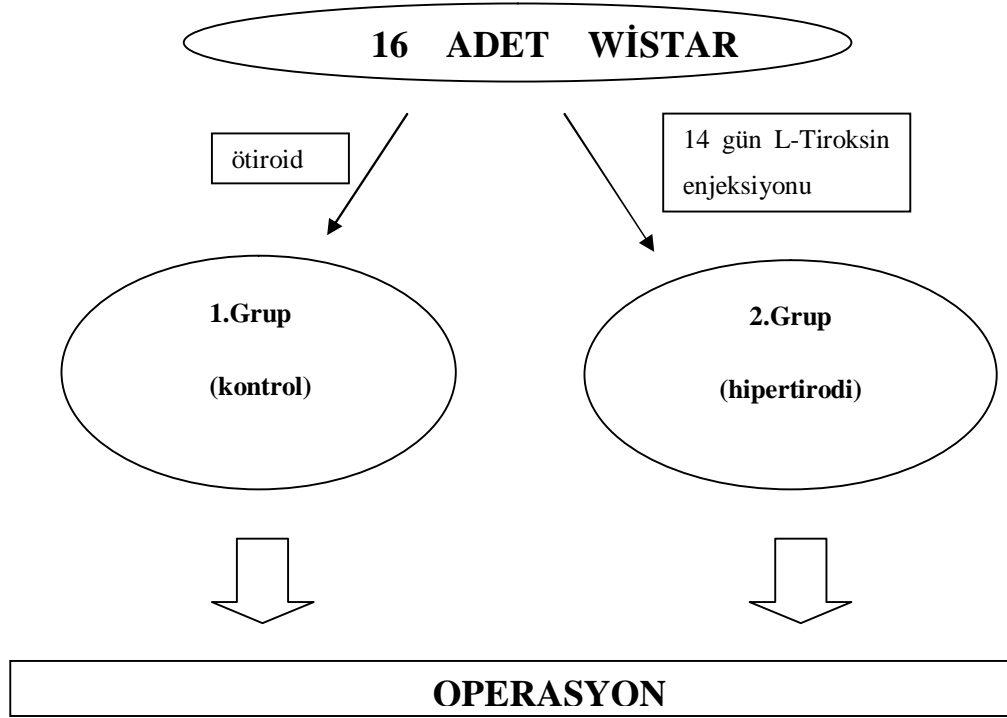
Hipertiroidizmin neden olduğu prematür ejakülasyonun hangi merkez üzerinden olduğu ve hangi sisteme ait reseptörlerin etkilendiğinin gösterilmesi için santral sinir sisteminde hipertiroidinin ejakülasyonla etkileşimini gösterebilecek modellere ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda ötroidik ve hipertiroidik sıçanlara intraserebroventriküler kateter implantasyonu sonrasında dopamin agonisti verilerek ejakülasyon sağlanması ve tiroid hormonunun oluşturduğu prematür ejakülasyonda santral dopaminerjik sistemin rolünün araştırılmasıdır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Grupları**

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gram olan Wistar türü 16 adet erkek sıçan kullanıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu onayı (15.04.2009 tarih, 54/2009 protokol no ile) alınarak sıçanlar çalışmaya alındı. Çalışma başlangıcında denekler her bir grupta sekiz sıçan olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki sıçanlar ötiroidik halde çalışmaya alınırken, ikinci gruptaki sıçanlar tiroksin hormonu enjeksiyonu ile hipertiroidik hale geldikten sonra operasyona alındı. Hipertirodi grubundaki sıçanların birinde üretan anestezisi sonrası ölüm gerçekleşti.

#### **Çalışma Akış Şeması**



Enjeksiyon döneminde sıçanlarda cilt veya ciltaltı enfeksiyon gelişmesi çalışma dışı bırakma ölçütü olarak kabul edildi. Çalışma sonunda tüm sıçanlar kanatarak sakrifiye edildi.

#### **3.2. Deney Hayvanının Özellikleri ve Bakım Koşulları**

Çalışma 300-350 gram ağırlığında erkek, 16 adet Wistar sıçan ile yapıldı. Sıçanlar çalışma süresi boyunca 23 °C sıcaklıkta 12 saatlik gündüz-gece siklusunda su ve besine serbest erişim koşullarında beslendi.

### 3.3. Deneysel Hipertiroidizm Modeli

Hipertiroidizm oluşturulacak sıçanlara; 14 gün süre ile günde bir kez 250 mcg/kg dozda olmak üzere subkutan enjeksiyon yolu ile tiroksin hormonu verildi (82,83). Enjeksiyonlar için %99 etanolde çözülmüş olan L-Tiroksin (Sigma Chemicals) solüsyonuna 20 micL %25 NaOH ve 33 kez %0,9 NaCl eklenerek dilüsyon yapıldı ve 1 mg/ml hormon içeren stok solüsyon halinde hazırlandı (82,83). Her sıçana 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. Sıçanlar son enjeksiyon gününü takiben birinci gün içerisinde operasyona alındı. Enjeksiyon döneminde sıçanlarda cilt yada ciltaltı enfeksiyon gelişmesi çalışma dışı bırakma ölçütü olarak kabul edildi.

### 3.4. Cerrahi İşlemler

#### 3.4.1. İntraserebroventriküler Kanülün Yerleştirilmesi

Sıçanlar operasyon aşamasında öncelikle 1200 mg/kg üretanın intraperitoneal enjeksiyonu ile oluşturulan anestezi altında supin pozisyonda tespit edildiler. Hava yolu açıklığının sağlanması amacı ile iki cm'lik orta hat boyun insizyonu ile girilerek trakea kateterize edildi. İntraserebroventriküler kanül yerleştirilecek sıçanlar prone pozisyona çevrilerek kranyum derisine bregma lokalizasyonunda yaklaşık birbuçuk cm'lik cilt insizyonu yapıldı. Paxinos ve Watson sıçan beyin atlasını [1998] rehber alarak bregmadan posteriora doğru 0.5 mm, orta hattan laterale 1.3 mm, kafatasından aşağıya dört mm olacak şekilde stereotaksik olarak sol serebral ventriküle kanül implantasyonu yapıldı. Kanül akrille kafatasına sabitlendikten sonra enjekte edilecek maddeyle doldurulmuş katetere bağlandı. Kateterin serbest ucu Hamilton enjektörüne (Hamilton, Reno, NV, USA) bağlandı. Deney sonu kateterden Metilen mavisi verilerek sıçanın beyni çıkarıldı ve gross diseksiyon yapılarak ventrikülde mavi renk boya gözlendi. Ventrikülü maviyle boyanmayan sıçanlar çalışmadan çıkarıldı.

#### 3.4.2. Ejakülasyonun Değerlendirilmesi Amacıyla Yapılan Cerrahi İşlemler

İntraserebroventriküler kanülün yerleştirilmesini takiben üç cm'lik orta hat alt abdominal insizyon ile batına girilerek batın içi organlar spanç ile kaudale ekarte edildi. Daha sonra tek taraflı seminal vesikül disseke edilerek ana lümeninden basınç ölçümü için 5 ch feeding kateterle kanulize edilip ve 5/0 emilebilen sütür ile tespit edildi (60). Kateter açıklığının devamlılığının sağlanması amacı ile önceden 500 Ü/ 100ml heparinli serum fizyolojik ile irrije

edildi ve mineral yağ ile dolduruldu. Bundan sonra kateter Biopac-300 amplifikatörünün transdüserine bağlandı. Bu esnada 37 °C sıcaklıktaki mineral yağ ile seminal vezikül ve abdominal organların korunması sağlandı. Daha sonra perineal insizyon ile bulbospongioz kasları disseke edildi ve bir çift 32 G çelik elektrod yerleştirilerek amplifikatöre (Biopac-300) bağlandı (60).

### 3.5. Ejakulasyon Oluşturulması ve Değerlendirilen Parametreler

Kateter basınç transdüserine bağlandıktan ve EMG elektrod bulbospongioz kasa yerleştirildikten sonra stabilizasyon için 15 dk boyunca seminal vezikül ve BS kas EMG monitorizasyonu yapıldı (60). Sonrasında ejakulasyon oluşturmak için 20 µg dozunda 10 µL SF içinde 7-OH-DPAT i.c.v. olarak uygulandı (75). Enjeksiyonu takiben 60 dakika süre ile ejakulasyon başlama süresi, SV içi basınç değişiklikleri ve BS kas aktiviteleri EMG ile ölçüldü (60). Çalışma süresince ilk ejakulasyon anı kaydedildi. SV içi basınç artışı emisyon fazının, BS kas kontraksiyonları da ekspulsiyon fazının fizyolojik göstergesi olarak değerlendirildi (60). Operasyon esnasında tüm sıçanlarda, dopamin enjeksiyonu öncesi SV bazal basınç değeri, ejakulasyon latansi süresi olarak ilk ejakulasyon gözlenene kadar geçen süre, SV fazik kontraksiyonlardaki maksimum basınç artışı değeri, SV fazik kontraksiyon sayısı, SV fazik kontraksiyonunun başlangıç noktası ile ilk ritmik BS kası EMG aktivitesi başlangıcı arasındaki süre, BS EMG aktivitelerinin AUC değerleri gruplar arasında değerlendirme ölçütleri olarak kullanıldı. Çalışmadan elde edilen veriler Microsoft Access programına kaydedildi.

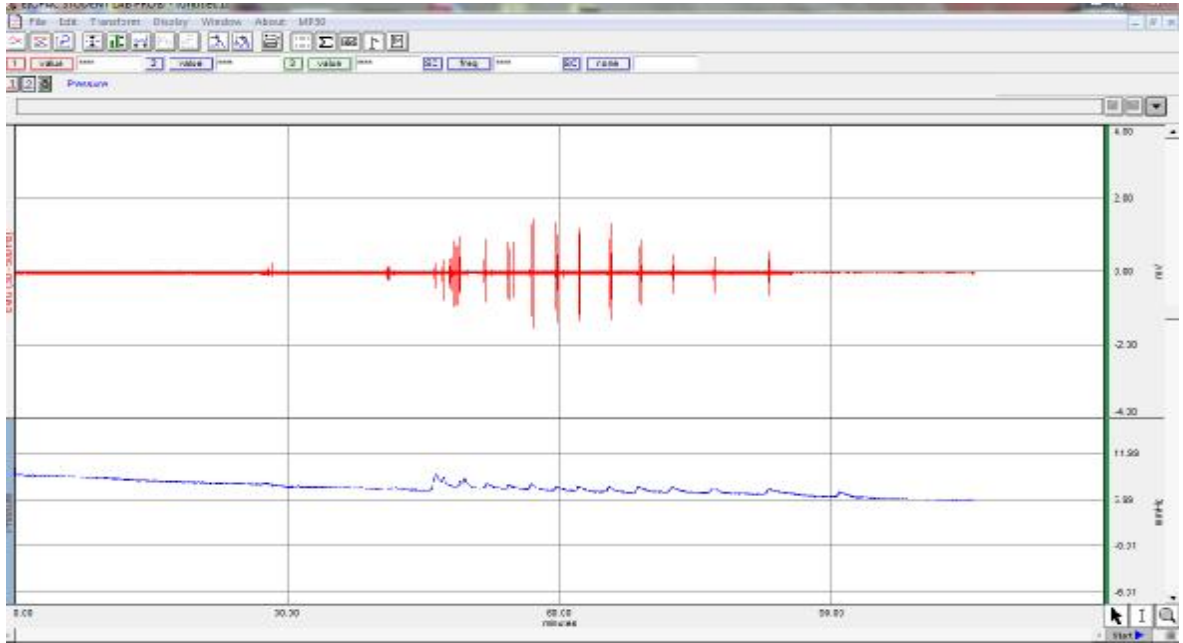
Operasyon sonunda; dopamin enjeksiyonu sonrası ejakulasyon olup olmadığı, dopamin enjeksiyonu öncesi SV bazal basınç değerleri mmHg olarak, ejakulasyon latansi süresi olarak ilk ejakulasyon gözlenene kadar geçen süre saniye olarak, SV fazik kontraksiyonlarının bazal değer üzerinden basınç artışlarının maksimum amplitüd değerleri mmHg olarak, SV fazik kontraksiyon sayısı, ilk fazik SV kontraksiyonu başlangıç noktası ile ilk ritmik BS kası EMG aktivitesi başlangıcı arasındaki süre saniye olarak, BS EMG aktivitelerinin AUC değerleri Volt. Saniye x 10<sup>-4</sup> olarak hesaplandı.

### 3.6. İstatistiksel Analizler

Tüm veriler ortalama±standart hata şeklinde hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırma ise Student t testi ile yapıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

Çalışmada toplam 16 adet sıçan denek olarak alındı. Enjeksiyon döneminde sıçanlarda araştırmadan çıkarılmayı gerektirecek herhangi beklenmedik bir durumla karşılaşılmadı. Operasyon döneminde hipertiroidik grupta bir sıçanda üretan anestezisi sonrasında ölüm gerçekleşti. Sıçanların tümünde operasyon esnasında; seminal vezikül basıncı ve bulbospongiosus EMG aktivitesi ölçülerek Biopac student programına kayıt edildi (Şekil 5). Tüm sıçanlarda 7-OH-DPAT enjeksiyonunu takiben en az bir kez ejakülasyon olduğu gözlemlendi. Çalışma başlangıcında gruplardaki sıçanların ortalama ağırlıkları hipertiroidik grupta enjeksiyon dönemi başlangıcında ve operasyon öncesinde ortalama; 300.8 g kontrol grubunda ise 338.1 g olarak saptandı.



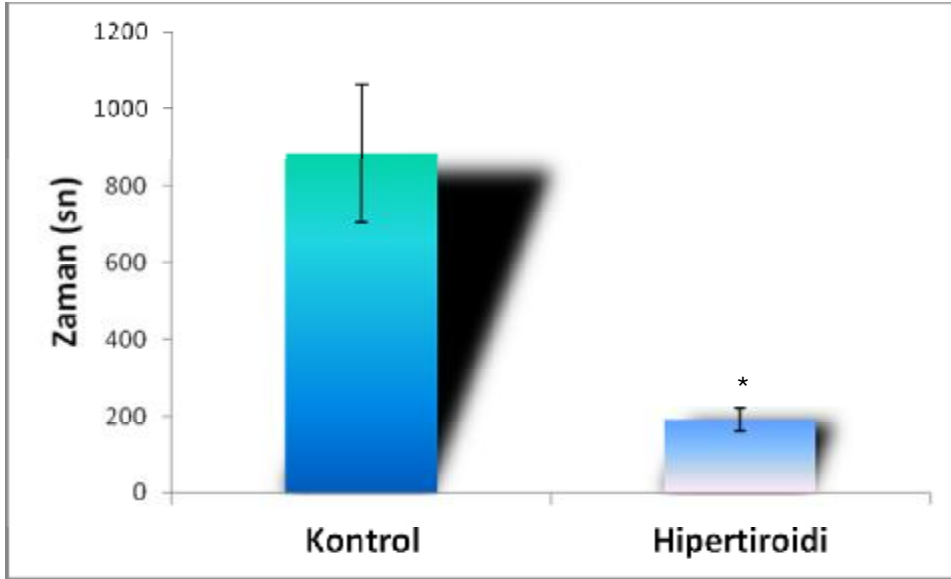
Şekil 5: Seminal vezikül basıncı ve bulbospongiosus EMG aktivitesi ölçümü kontrol grubu örneği: Birinci (kırmızı) trase; Bulbospongiosus kas EMG aktivitesi, ikinci (mavi) trase seminal vezikül lümen içi basıncı

### **4.1. Ejakülasyon Ölçütleri**

#### **4.1.1. Ejakülasyon Süreleri**

7-OH-DPAT 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 (Grafik 1). İlk ejakülasyona kadar geçen süre, hipertiroidik grupta;  $192,4 \pm 29,49$  sn, kontrol grubunda;  $884,6 \pm 179,0$  sn

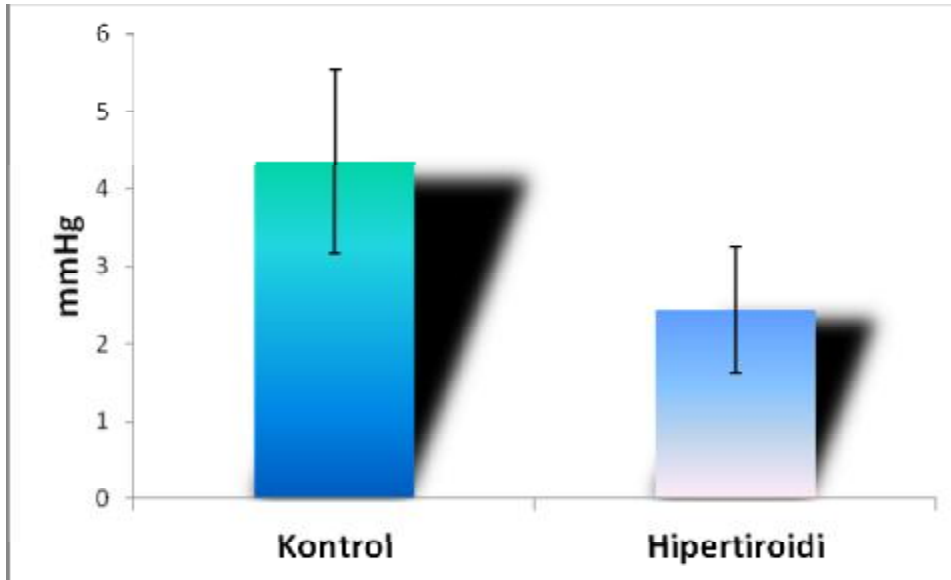
olarak saptandı ( $p=0,0065$ ). Hipertiroidik gruptaki sıçanların ejakülasyon süresi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulundu ( $*p < 0.05$ ).



Grafik 1: Hipertiroidi grubunun ejakülasyon sürelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması ( $* p < 0.05$ )

#### 4.1.2. Seminal Vezikül Bazal Basınçları

Operasyon esnasında 7-OH-DPAT verilmeden önce sıçanların bazal seminal vezikül basınçları ortalama; hipertiroidik grupta;  $2,440 \pm 0,8130$  mmHg kontrol grubunda;  $4,348 \pm 1,183$  mmHg olarak ölçüldü (Grafik 2). Seminal vezikül bazal basınç değerlerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0,2195$ ).

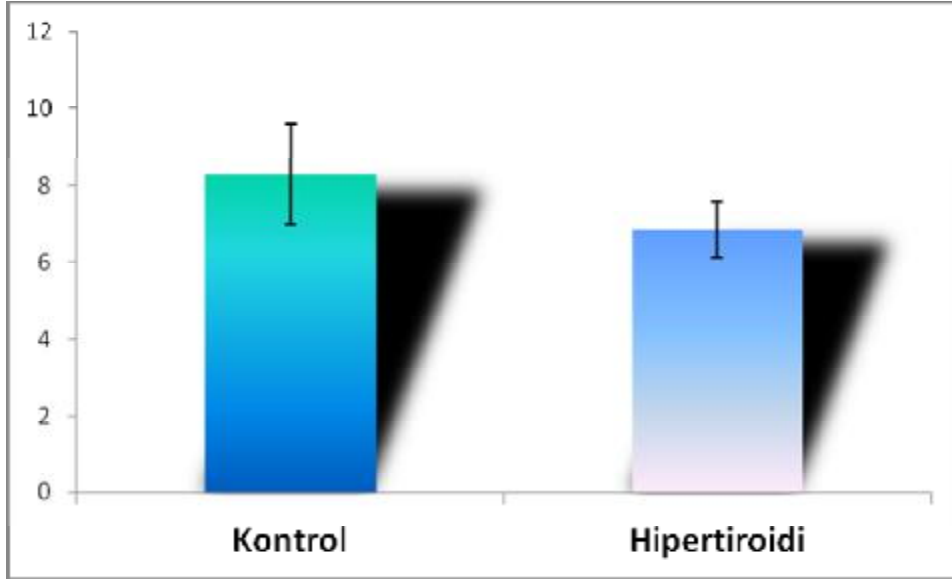


Grafik 2: Hipertiroidi grubunun seminal vezikül basal basınçlarının kontrol grubuyla karşılaştırılması ( $p > 0.05$ )



#### 4.1.3. Seminal Vesikül Fazik Kasılma Sayıları

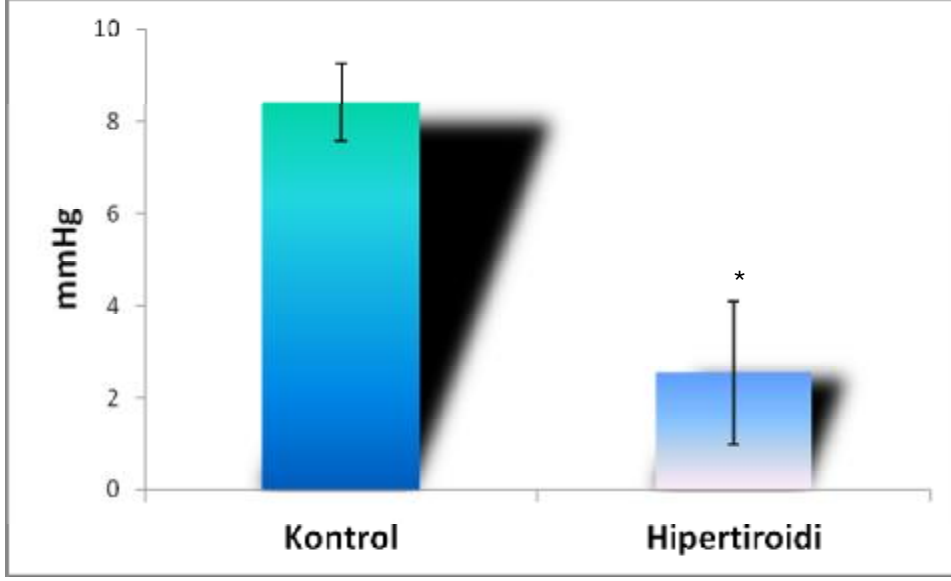
Operasyon esnasında 7-OH-DPAT verilmesi sonrası 60 dakikalık izlemde seminal vezikülde oluşan fazik kontraksiyon sayıları değerlendirildiğinde; istatistiksel farklılık gözlenmedi (Grafik 3). Hipertiroidik grupta;  $6,857 \pm 0,7377$ , kontrol grubunda;  $8,286 \pm 1,304$  şeklinde olduğu saptandı ( $p=0,3592$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda hipertiroidik grupla kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Grafik 3: Hipertiroidi grubunun seminal vesikül fazik kasılma sayılarının kontrol grubuyla karşılaştırılması ( $p>0.05$ )

#### 4.1.4. Seminal Vezikül Basınç Artışlarının Maksimum Amplitüd Değerleri

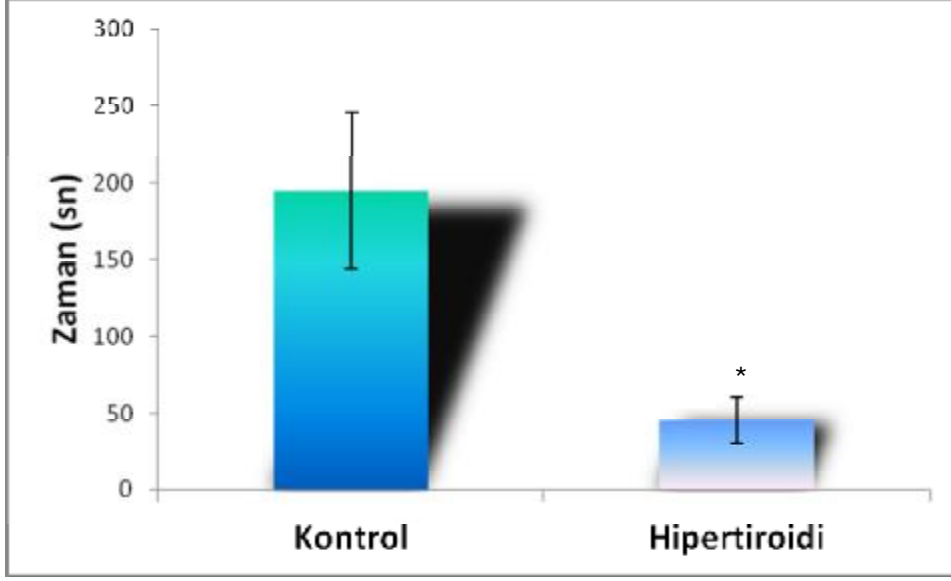
Grupların 7-OH-DPAT uygulaması sonrası ilk ejakülasyon ile birlikte 60 dakikalık izlem döneminde gözlenen; seminal vezikül basıncındaki artışların maksimum amplitüd değerleri ölçüldü (Grafik 4). Bu değerlerin; hipertiroidik grupta;  $2,549 \pm 1,564$  mmHg, kontrol grubunda;  $8,424 \pm 0,8292$  mmHg olduğu saptandı ( $p=0,0053$ ). Hipertiroidik gruptaki sıçanların seminal vezikül basıncı artışların maksimum amplitüd değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık saptandı (\*  $p<0.05$ ).



Grafik 4: Hipertiroidi grubunun seminal vezikül basınç artışlarının maximum amplitüd değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması (\* p< 0.05)

#### 4.1.5. Seminal Vezikül Kontraksiyonu ile Bulbospongiosus Kas Kontraksiyonu Arasındaki İnterval Süreleri

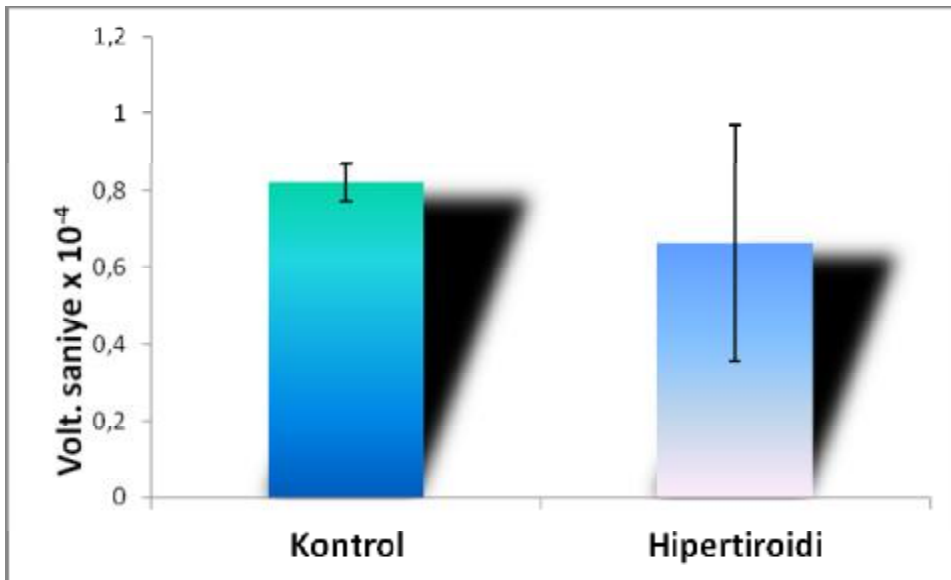
Çalışmada sıçanlarda ilk gelişen seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongiosus kasındaki ilk EMG aktivitesi arasındaki interval saniye olarak değerlendirildi (Grafik 5). Hipertiroidik grupta;  $45,60 \pm 15,20$  sn, kontrol grubunda;  $195,1 \pm 51,13$  sn olarak ölçüldü (p=0,0187). Hipertiroidik gruptaki sıçanların seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongiosus kas kontraksiyonu arasındaki interval süreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (\* p< 0.05) .



Grafik 5: Hipertiroidi grubunun seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongiosus kas kontraksiyonu arasındaki interval sürelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması (\* p< 0.05)

#### 4.1.6. Bulbospongios Kas Kontraksiyonu EMG Aktiviteleri

Sıçanlarda 7-OH-DPAT verilmesini takiben bulbospongiosus kasındaki koordine kontraksiyonların EMG aktivitelerinin manuel olarak hesaplanan Volt. saniye x 10<sup>-4</sup> biriminden eğri altında kalan alan (AUC) değerlerinde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Bu değerler hipertiroidik grupta; 0,6622 ± 0,3084 Volt. saniye x 10<sup>-4</sup>, kontrol grubunda; 0,8223 ± 0,04842 Volt. saniye x 10<sup>-4</sup> olarak hesaplandı. Bulbospongiosus kas EMG aktivitelerinin AUC değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık saptanmadı.



Grafik 6: Hipertiroidi grubunun bulbospongios kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri eğri altı alan (AUC) değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması (p> 0.05).

## **5.TARTISMA**

Çalışmamızda klinik olarak birlikteliği gösterilmiş olan prematür ejakülasyon ile hipertiroidizm arasındaki ilişkide santral dopaminerjik sistemin rolü araştırılmıştır. Bu amaçla sıçanlarda oluşturulan hipertiroidi modelinde literatürde ilk kez deneysel olarak dopaminerjik yolak üzerinden ejakülasyon modeli oluşturulmuştur. Bu çalışmada literatürde değerlendirilen parametreler olan ejakülasyon oluşumu ve ejakülasyona kadar olan süreye ek olarak emisyon ve ekspulsiyon fazlarının ayrıntılı olarak değerlendirildiği parametreler ve hipertiroidiye bağlı bu parametrelerdeki değişiklikler değerlendirilmiştir.

Çalışmada 7-OH-DPAT'ın intraserebroventriküler olarak verilmesi sonrası seminal vezikül lümen içi basıncı ve bulbospongioz kas elektromiyografik aktivitesi ölçümü prensibi ile sıçanlarda farmakolojik ejakülasyon modeli oluşturuldu. Seminal vezikül bazal basıncı, ejakülasyona kadar geçen süre, bulbospongioz kasın EMG aktivitesinin eğri altındaki alan değeri, seminal vezikül fazik basınç artışı maksimum amplitüd değeri, seminal vezikül kontraksiyonu ile ilk bulbospongiosus EMG aktivitesi arasındaki interval değeri ve seminal vezikül fazik kontraksiyon sayısı ejakülasyon parametleri olarak kaydedildi.

Hipertiroidi modeli oluşturmak için 14 gün süresince hergün aynı saatte (14:00) subkutan yolla L-Tiroksin enjeksiyonu yapılan sıçanların vücut ağırlıkları her gün ölçülerek kaydedildi. Ondördüncü günün sonunda başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında hipertiroidi grubundaki sıçanların ağırlıklarında anlamlı derecede azalma saptandı. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olan bu sonucun hipertiroidinin metabolizmayı arttırıcı etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hipertirodi durumunda myositlerde hücre içi Ca-ATP az aktivitesi ayrıca Na-K ATP az enzim ekspresyonu ve aktivitesinin artışı hem iskelet hem de düz kaslarda kontraktilite sayısında artışa neden olmaktadır. Hipertiroidide gözlenen adrenerjik aktivite artışı da doğrudan düz kasların kasılması/gevşemesi üzerinden ya da dolaylı olarak anksiyete ve irritabilite yoluyla prematür ejakülasyona neden olabilmektedir.

Sempatik, parasempatik sinir sisteminin ve somatik sinirlerin entegre ve son derece koordineli olarak işlev gördüğü ejakülasyon, emisyon ve ekspulsiyon fazlarından oluşmaktadır. Emisyon fazının başlangıç döneminin göstergesi olan seminal vezikül bazal basınç değerlerinin kliniğimizde 2007 yılında Cihan ve ark. nın sonrasında 2009 yılında Cahangirov ve ark. nın p-choloroamphetamine ile oluşturduğu ejakülasyon modelinde elde

edilen rakamsal sonuçlara benzer olması seminal vezikül kateterizasyon tekniğinin ve monitorizasyonunun standartize olduğunu göstermektedir. Hipertiroidik grup ve ötiroidik grubun seminal vezikül bazal basınç değerleri karşılaştırıldığında hipertiroidi grubunda bazal basınç amplitüdünde azalma saptanmış olmasına karşın istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Bazal basınç değerlerinin azalması seminal vezikül uyarılma eşiğinin azalmasına ve klinik yansıma olarak prematür ejakülasyona neden olabilir. Hipertirodide bazal basınç değerlerinde azalma saptanmış olmasına karşın istatistiksel fark saptanmaması çalışmalarda değerlendirilen sıçan sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bazal basınçdaki seminal veziküllerin uyarılarak basınç değerlerinin maksimum değerlere çıkması yani periferik organlardan alınan duyuşal bilgilerin sekretuar, otonomik ve somatik motor uyarılar haline dönüştürülmesi lumbar L3-L4 segmentlerinde lamina X ve VII de yerleşim gösteren lumbar spinotalamik hücreler aracılığıyla olmaktadır. Duyusal girdiler, pudental sinir ve hipogastrik sinir olmak üzere iki temel yolak ile medulla spinalise taşınmakta ve ejakülasyonda anahtar role sahip Lst hücrelerine yakın olarak sonlanmaktadır. Bu hücreler; talamusun subparafasiküler nükleusuna otonomik ve motor nükleuslara torakolumbar sempatik nükleuslara sakral parasempatik nükleusa da yoğun innervasyonlar göndererek ejakülasyon esnasında hem penis, prostat ve vas deferens kontraksiyonlarını, hem de seminal vezikül başta olmak üzere aksesuar glandların epitelyal sekresyonlarını kontrol ettiği gösterilmiştir. Hem Lst hücreleri aracılığıyla seminal vezikül sekresyonlarının artışı hem de D2 reseptör aracılığıyla epididimden spermatozoaların hareketlenmesi ile seminal vesikül basınçları artmaktadır (11,60). Çalışmamızda hipertiroidik gruptaki sıçanların seminal vezikül basınç artışlarının maksimum amplitüd değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hipertirodik grupta seminal vezikül maksimum amplitüdünün daha düşük olması hipertirodide düz kas uyarılma eşiğinin düşük olması ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Seminal vezikül bazal basınç değerlerinde azalma olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmasıyla birlikte; hipertiroidik grupta maksimum amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanması tiroid hormon fazlalığında görülen kas kontraktilite artışı ile birlikte değerlendirildiğinde klinik yansıma olarak hipertirodide oluşan prematür ejakülasyonun nedenlerinden biri olarak algılanabilir.

Lst hücrelerine ulaşan periferik uyarılar bu bölgeden talamusun parvosellular subparafasiküler nükleusuna doğrudan iletilmektedir. Bu bölgeden çıkan uyarılar ejakülasyonla ilişkili merkezler olan stria terminalisin posteromediyal bed nükleusuna,

posterodorsal mediyal amigdaloïd nükleusa, posterodorsal preoptik nükleusa ve cinsel davranışın kontrolü için gerekli olduğu bilinen bir beyin bölgesi olan hipotalamustaki mediyal preoptik alana ulaşmaktadır. MPOA ise ejakülasyona katılan diğer serebral yapılara; paraventriküler talamik nükleusa, periaquaduktal gri cevhere ve paragigantosellüler nükleusa projekte olmaktadır. D3 reseptör parsiyel agonisti olan 7-OH-DPAT'ın intraserebroventriküler mikroenjeksiyonu ejakülasyonla ilgili olayları ortaya çıkarmaktadır. 7-OH-DPAT verilmesi sonrası oluşan ejakülatuar yanıtta birbirini izleyen emisyon ve ekspulsiyon fazlarından emisyon fazının sayısal olarak tekrarının bir göstergesi olarak seminal vezikülde tekrarlayan fazik kontraksiyonların sayısı çalışmamızda değerlendirilmiştir. Veriler incelendiğinde; hipertiroidik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık saptanmaması ancak kliniğimizde daha önce uygulanan p-chloroamphetamine verilmesi sonrası ejakülasyon modelinde istatistiksel fark saptanması p-chloroamphetaminein seminal vesikül ya da Lst hücrelerine doğrudan etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Bu etkinin 2006 yılında Stafford ve arkadaşlarının PCA ile yaptığı çalışmada da gösterilmiş olması ve çalışmamızda ejakülasyon modeli için kullanılan dopaminin Lst hücreleri üzerine doğrudan etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Hipotalamustaki paraventriküler nükleusun parvosellüler nöronları fasilite edici etkisi ve ponsda yer alan nPGİ'in rostral bölgesinden köken alan aksonların L3-L5 seviyesinde sonlanan terminallerinden salınan serotoninin ejakülasyonu inhibe edici etkisi lumbosakral seviyedeki motor nöronları direk etkilemektedir. Ejakülasyonda rol alan başta bulbospongioz ve iskiokavernoz kasları olmak üzere pelvik taban çizgili kaslarını innerve eden motor nöronların aksonları lumbosakral spinal düzeyde Onuf nükleustan çıktıktan sonra pudental sinirin motor dalı aracılığı ile hedef organları innerve etmektedir. Ekspulsiyon fazında temel rol oynayan bulbospongioz kas kontraksiyonlarının bir ölçütü olarak değerlendirilen, EMG aktivitelerinden hesaplanan eğri altında kalan alan değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak kliniğimizde PCA ile yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanması hipertiroidinin ekspulsiyon fazına olan etkisinin D3 reseptörleri aracılığıyla olmadığını düşündürmektedir. Bu bulgu Stafford ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada öne sürdükleri ekspulsiyon fazının D2 reseptörler aracılığıyla oluştuğu görüşünü desteklemektedir.

Hipertiroidik sıçanlardaki ejakülasyon süresinin ve seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongioz kas kontraksiyonu arasındaki interval sürelerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa olması tiroïd hormon fazlalığında görülen kas kontraktilite artışına sekonder olarak muhtemel gözükmektedir.

## **6. SONUC VE ÖNERİLER**

Son dönemde yapılan klinik çalışmalarda erkeklerde hipertiroidizmin PE risk faktörlerinden biri olabileceği gösterilmiştir. Literatürde ilk olarak çalışmamızda seksüel uyarı olmaksızın D3 agonisti olan 7-OH-DPAT'ın intraserebroventriküler uygulanmasının dopaminerjik yolak üzerinden tam bir ejakülatuar yanıt oluşturabildiği hipertiroidik ve ötiroidik sıçanlarda gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçları ratlarda 7-OH-DPAT ile literatürde daha önce yapılan sonuçlar ile uyumlu olup D3 reseptörlerinin ötiroid ve hipertiroid sıçanlarda ejakülasyonda anahtar role sahip olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ejakülasyon parametrelerinden ejakülasyon sürelerinde kısalma, seminal vezikül kontraksiyonu ile bulbospongioz kas kontraksiyonu arasındaki interval sürelerinde kısalma ve seminal vezikül basınç artışlarının maximum amplitüd değerlerinde farklılık saptanmıştır. Sonuç olarak bu parametrelerin oluşum mekanizmasında hipertiroidik ve ötiroidik sıçanlarda intraserebral D3 reseptörlerinin katkısı olduğu; primer olarak noradrenejik, dopaminerjik ve serotoninerjik yolakların etkisi olan ejakülasyon fizyofarmakolojisinin değerlendirilmesinde reseptörlerin rollerinin ve etki mekanizmalarının açığa çıkması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## **7. 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. 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.
4. 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.
5. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The Relationship Between Premature Ejaculation and Hyperthyroidism. *J Urol.* 2009 Jan 28.
6. Cihan A, Murat N, Demir O, Aslan G, Demir T, Gidener S, Esen AA. An experimental approach to the interrelationship between hyperthyroidism and ejaculation latency time in male rats. *J Urol.* 2009 Feb;181(2):907-12.
7. Cahangirov A, Cihan A, Murat N, Demir O, Aslan G, Gidener S, Esen AA. Investigation of the neural target level of hyperthyroidism in premature ejaculation in a rat model of pharmacologically induced ejaculation. *J Sex Med.* 2011 Jan;8(1):90-6.
8. Hull EM, Muschamp JW, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav* 2004;83: 291–307.
9. Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol.* 2006;50:454-66.
10. P. Clément et al Ejaculation induced by i.c.v. injection of the preferential dopamine d3 receptor agonist 7-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin in anesthetized rats. *Neuroscience* 2007; 145: 605–610.
11. Clement, P., Bernabe, J., Hosein, K.L., Alexandre, L., Giuliano, F.,. D2-like receptors mediate the expulsion phase of ejaculation elicited by 8-hydroxy-2-(di-N propylamino)tetralin in rats. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 2006;316: 830–834.
12. 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.



13. Broderick GA. Premature ejaculation: on defining and quantifying a common male sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2006; 3: 295-302.
14. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol.* 2002; 168: 2359-67.
15. Kollberg, S., Petersen, I., Stener, I., 1972. Preliminary results of an electromyographic study of ejaculation. *Acta Chir. Scand.* 123, 478–483.
16. Mohee A, Eardley I. Medical therapy for premature ejaculation. *Ther Adv Urol.* 2011 Oct;3(5):211-22.
17. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomeroy J ve ark. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol.* 2004; 46: 555-8.
18. Giuliano F, Clément P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol.* 2005; 48: 408-17.
19. 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.
20. Nadelhaft I, McKenna KE. Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve. *J Comp Neurol.* 1987; 256: 308-15 .
21. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science.* 2002; 297: 1566-9.
22. McKenna KE, Nadelhaft I. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol.* 1986;248:532-49 .
23. 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.
24. Hamson DK, Watson NV. Regional brainstem expression of Fos associated with sexual behavior in male rats. *Brain Res* 2004;1006:233–40.
25. Heeb MM, Yahr P. Anatomical and functional connections among cell groups in the gerbil brain that are activated with ejaculation. *J Comp Neurol* 2001;439:248–58.
26. 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.
27. 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.
28. Coolen LM, Veening JG, Wells AB, Shipley MT. Afferent connections of the parvocellular subparafascicular thalamic nucleus in the rat: evidence for functional subdivisions. *J Comp Neurol* 2003;463:132–56.
  29. Marson L. Lesions of the periaqueductal gray block the medial preoptic area-induced activation of the urethro-genital reflex in male rats. *Neurosci Lett* 2004;367:278–82.
  30. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, Meiners LC, van der Graaf FH, Reinders AA. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 2003;23:9185–93.
  31. Georgiadis JR, Reinders AA, Van der Graaf FH, Paans AM, Kortekaas R. Brain activation during human male ejaculation revisited. *Neuroreport*. 2007 Apr 16;18(6):553-7.
  32. Holstege G. Central nervous system control of ejaculation. *World J Urol* 2005;23:109–14.
  33. Perretti A, Catalano A, Mirone V, et al. Neurophysiologic evaluation of central–peripheral sensory and motor pudendal pathways in primary premature ejaculation. *Urology* 2003;61:623–8.
  34. Coolen, L.M., Allard, J., Truitt, W.A., McKenna, K.E., 2004. Central control of ejaculation. *Physiol. Behav.* 83, 203–215.
  35. Coolen LM. Neural control of ejaculation. *J Comp Neurol*. 2005 Dec 5;493(1):39-45.
  36. Brackett NL et al. (1998) An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *J Urol* 159: 1931–1934 .
  37. Sonksen J, Ohl DA (2002) Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 25: 324–332.
  38. Orbach, J. Miller, Billimoria, A., Solhkhah, N., 1967. Spontaneous seminal ejaculation and genital grooming in male rats. *Brain Res.* 5, 520–523.
  39. Pescatori ES, Calabro A, Artibani W, Pagano F ve ark. 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.
  40. Carro-Juárez, M., Rodríguez-Manzo, G., The spinal pattern generator for ejaculation. *Brain Res. Rev.*(2008), doi:10.1016/j.brainresrev. 2007.12.002.
  41. Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):438-53. Epub 2007 Sep 1.

42. McKenna KE. Central nervous system pathways involved in the control of penile erection. *Annu Rev Sex Res.* 1999; 10: 157-83.
43. Allard J, Truitt WA, McKenna KE, Coolen LM. Spinal cord control of ejaculation. *World J Urol.* 2005; 23: 119-26.
44. Grillner, S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nature Rev.* 4, 573–586.
45. 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.
46. Hillegaart V, Ahlenius S. Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behaviour by the respective 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonists 8-OH-DPAT and anpirtoline, as evidenced by use of the corresponding new and selective receptor antagonists NAD-299 and NAS-181. *Br J Pharmacol.* 1998 Dec;125(8):1733-43.
47. Rowland and Houtsmuller. 8-OH-DPAT interacts with sexual experience and testosterone to affect ejaculatory response in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998 May;60(1):143-9.
48. Foreman et al. The role of the 5-HT<sub>2</sub> receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life Sci.* 1989;45(14):1263-70.
49. Fernandez-Guasti A, Escalante AL, Ahlenius S, Hillegaart V, Larsson K. Stimulation of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behaviour. *Eur J Pharmacol* 1992;210:121–9.
50. Verma S, China GS, Mohan Kumar V, Singh B. Inhibition of male sexual behavior by serotonin application in the medial preoptic area. *Physiol Behav* 1989;46:327–30.
51. Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K. Effects of local application of 5-HT into the median and dorsal raphe nuclei on male rat sexual and motor behavior. *Behav Brain Res* 1989;33:279–86.
52. 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.
53. Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. 5-HT<sub>1</sub> agonists reduce 5-hydroxytryptamine release in rat hippocampus in vivo as determined by brain microdialysis. *Br J Pharmacol* 1989;96:283–90.

54. Bonvento G, Scatton B, Claustre Y, Rouquier L. Effect of local injection of 8-OH-DPAT into the dorsal or median raphe nuclei on extracellular levels of serotonin in serotonergic projection areas in the rat brain. *Neurosci Lett* 1992;137:101–4.
55. Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation differentially inhibits pudendal motoneuron reflex inputs. *Neuroreport*. 1998; 9: 341-5.
56. 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.
57. Mengod, G., Martinez-Mir, M.I., Vilaro, M.T., Palacios, J.M., 1989. Localization of the mRNA for the dopamine D2 receptor in the rat brain by in situ hybridization histochemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86,8560–8564.
58. Czyrak, A., Chocyk, A., Mackowiak, M., Fijal, K., Wedzony, K., 2000. Distribution of dopamine D1 receptors in the nucleus paraventricularis of the hypothalamus in rats: an immunohistochemical study. *Molecular Brain Research* 85, 209–217.
59. Mercuri, N.B., Saiardi, A., Bonci, A., Picetti, R., Calabresi, P., Bernardi, G., Borrelli, E., 1997. Loss of autoreceptor function in dopaminergic neurons from dopamine D2 receptor deficient mice. *Neuroscience* 79,323–327.
60. Clément P, Kia HK, Droupy S, Bernabe J ve ark. Role of peripheral innervation in pchloroamphetamine- induced ejaculation in anesthetized rats. *J Androl*. 2006; 27: 381-9.
61. Stafford, S.A., Coote, J.H., 2006. Activation of D2-like receptors induces sympathetic climactic-like responses in male and female anaesthetized rats. *Brit. J. Pharmacol*. 148, 510–516.
62. Stafford, S.A., Coote, J.H., 2006. Sympathetic genital responses induced by p-chloroamphetamine in anaesthetized female rats. *Neuroscience* 138, 725–732.
63. Stafford, S.A., Bowery, N.G., Tang, K., Coote, J.H., 2006. Activation by p-chloroamphetamine of the spinal ejaculatory pattern generator in anaesthetized male rats. *Neuroscience* 140, 1031–1040.
64. Stafford, S.A., Tang, K., Coote, J.H., 2006. Activation of lumbosacral 5HT2c receptors induces bursts of rhythmic activity in sympathetic nerves to the vas deferens in male rats. *Brit. J. Pharmacol*. 148, 1083–1090.
65. Hyun, J.S., Baig, M.R., Yang, D.Y., Leungwattanakij, S., Kim, K.D., Abdel-Mageed, A.B., Bivalacqua, T.J., Hellstrom, W.J., 2002. Localization of peripheral dopamine D1

- and D2 receptors in rat and human seminal vesicles. *Journal of Andrology* 23, 114–120.
66. Castelli, M., Rossi, T., Baggio, G., Bertolini, A., Ferrari, W., 1985. Characterization of the contractile activity of dopamine on the rat isolated seminal vesicle. *Pharmacological Research Communications* 17, 351–359.
67. Pehek, E.A., Thompson, J.T., Eaton, R.C., Bazzett, T.J., Hull, E.M., 1988a. Apomorphine and haloperidol, but not domperidone, affect penile reflexes in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 31, 201–208.
68. Foreman, M.M., Hall, J.L., 1987. Effects of D2-dopaminergic receptor stimulation on male rat sexual behavior. *Journal of Neural Transmission* 68, 153–170.
69. Carro-Juárez, M., Rodríguez-Manzo, G., 2006.  $\alpha$ -adrenergic agents modulate the activity of the spinal pattern generator for ejaculation. *Int. J. Impot. Res.* 18, 32–38.
70. Carro-Juárez, M., Rodríguez-Manzo, G., 2006. Evidence for the presence of the spinal pattern generator involved in the control of the genital ejaculatory pattern of in the female rat. *Brain Res.* 1084, 54–50.
71. Carro-Juárez, M., Cruz, S.L., Rodríguez-Manzo, G., 2003. Evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of the genital motor pattern of ejaculation. *Brain Res.* 975, 222–228.
72. Carro-Juárez, M., Rodríguez-Manzo, G., 2005. Role of the genital sensory information in the control of the functioning of the spinal generator for ejaculation. *Int. J. Impot. Res.* 17, 114–120.
73. Carro-Juárez, M., Rodríguez-Manzo, G., 2005. Evidence for the presence and functioning of the spinal generator for ejaculation in neonatal male rats. *Int. J. Impot. Res.* 17, 270–276.
74. Carro-Juárez, M., Lobaton, I., Benitez O., Espiritu, A., 2006. Pro-ejaculatory effect of the aqueous crude extract of cihuapatli (*Montanoa tomentosa*) in spinal male rats. *J. Ethnopharmacol.* 106, 111–116.
75. P Clement et al. Brain oxytocin receptors mediate ejaculation elicited by 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (7-OH-DPAT) in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology.* 2008;154:1150–1159.
76. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18: 183-95.
77. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev.* 1995; 16: 443-59.

78. 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.
79. 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.
80. Krassas GE, Pontikides, Deligianni V, et al. A Prospective Controlled Study of the Impact of Hyperthyroidism on Reproductive Function in Males. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*;87(8):3667–3671, 2002.
81. Tikhonova MA, Kulikov AV, Lebedeva EI, et al: On association between cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptors and behavior in rats with experimental thyroid disturbances. *Pharmacol Biochem Behav.*; 82(3): 506–14. 2005.
82. 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.
83. Carageorgiou H, Pantos C, Zarros A, Mourouzis I ve ark. Changes in antioxidant status, protein concentration, acetylcholinesterase, (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-, and Mg<sup>2+</sup> -ATPase activities in the brain of hyper- and hypothyroid adult rats. *Metab Brain Dis.* 2005; 20: 129-39.
84. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.*2001;81:1097-142.