

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

**FARMAKOLOJİK EJAKÜLASYON SIÇAN
MODELİNDE, HİPERTİROİDİZMİN ETKİNLİK
YOLAĞININ PERİFERAL SİNİR VE SPİNAL
TRANSEKSİYON YÖNTEMİ İLE İRDELENMESİ**

Dr. ASİF CAHANGİROV

UZMANLIK TEZİ

TEZ SORUMLUSU: DOÇ.DR. GÜVEN ASLAN

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım başta Prof. Dr. Adil Esen ve Prof. Dr. İlhan Çelebi olmak üzere, Prof. Dr. Murat Sade, Prof. Dr. Ziya Kırkalı, Prof. Dr. Uğur Mungan, Doç. Dr. Güven Aslan, Doç. Dr. Aykut Kefi ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ömer Demir'e beni bu alanda yetiştirerek, Azerbaycan'ın sağlık sistemine yaptığı büyük katkılarından dolayı kendim ve Azerbaycan Halkı adından teşekkür ederim.

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

Tezimin tamamlanması aşamasında teknik desteklerini ve emeklerini esirgemeyen, Deneysel hayvanları laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. Osman Yılmaz ve bakım sorumluları Yunus Karayel ve Adem Ulu'ya, Endokrin laboratuvarı sorumlusu Dr. Dilek Çımrın ve Biyolog Tevfik Uslu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleriyle paylaşan ve yardımlarından kaçınmayan ağabeylerim; Uzm. Dr. Bora İrer, Uzm. Dr. Hikmet Köseoğlu, Uzm. Dr. Sertaç Çimen, Uzm. Dr. Ahmet Cihan ve Uzm. Dr. İsmail Özdemir'e teşekkür ediyorum. 5 yıllık asistanlık hayatı boyunca omuz omuza beraber çalıştığım, iyi ve zor günlerimi her zaman paylaştığım dönem arkadaşlarım Dr. Ozan Bozkurt ve Dr. Hatice Sıçramaz'a ayrıca teşekkür ederim. Ekip olarak çalışmalarımnda destek olan, bana saygı ve sevgilerini gösteren Dr. Bilgin Öztürk, Dr. Elnur Mammadov, Dr. Önder Çınar ve Dr. Onur Kizer'e teşekkür ederim ve bundan sonraki uzmanlık eğitimimde başarılar dilerim.

Ayrıca asistanlık sürem boyunca eğitimime katkılarından dolayı poliklinik, servis ve ameliyathane hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yurtdışında bulunmama rağmen hiçbir zaman manevi desteklerinden sakınmayan aileme, tüm asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olup maddi ve manevi

yardımlarını esirgemeyen eşim Uzm. Dr. Lale Babayeva'ya, bize gurbetçiliği yaşatmayan, anne, baba, kardeş duygu, sevgi ve himayeliklerini feda etmekten hiçbir zaman kaçınmayan Çakıroğlu ailesine sonsuz derecede teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER :

1. Şekil, Resim ve Tablo listesi	5
2. Kısaltmalar.....	7
3. Özet.....	9
4. Özet (İngilizce)	11
5. Giriş ve Amaç	13
6. Genel Bilgiler.....	14
7. Gereç ve Yöntemler.....	32
8. Bulgular.....	40
9. Tartışma	56
10. Sonuç ve Öneriler.....	65
11. Kaynaklar.....	66

1. ŞEKİL, RESİM ve TABLOLAR

Şekil 1. Ejakölasyonu kontrol eden nöral merkezler

Şekil 2. Ejakölasyonda rol alan santral yolaklar

Şekil 3: Spinal ejakölasyon merkezinin (SEJ) bağlantıları

Şekil 4. Serotoninerjik reseptörlerin negatif feedback kontrol mekanizmaları

Şekil5: Çalışmadaki sinir transeksiyonların seviyelerini gösteren diagram

Şekil 6: Ötroidik spinal intakt ve periferik transeksiyon yapılmayan altgruptan örnek

Şekil 7: Ötroidik spinal intakt Hipogastrik sinir transeksiyonu yapılan altgruptan örnek

Şekil 8: Ötroidik spinal intakt pelvik sinir transeksiyonu yapılan altgruptan örnek

Şekil 9: Ötroidik spinal intakt paravertebral sempatik zincir transeksiyonu yapılan altgruptan örnek

Şekil 10: Ötroidik spinal intakt grup SV fazık kasılma sayısı

Şekil 11: Ötroidik spinal intakt grup SV kasılma maksimum amplitüdü

Şekil 12 : Ötroidik spinal intakt grup ejakölasyona kadar olan süre

Şekil 13: Hipertiroidik spinal intakt periferik transeksiyon yapılmayan altgruptan örnek

Şekil 14: Hipertiroidik spinal transeksiyonlu grup SV tonik basınç amplitüdü

Şekil 15: Hipertiroidik spinal transeksiyonlu grup SV fazık kasılma sayısı

Şekil 16: Hipertiroidik spinal transeksiyonlu grup SV fazık kasılma maksimum amplitüdü

Şekil 17: Spinal intakt periferik transeksiyon yapılmayan ötroidik (ÖT) ve hipertroidik(HT) grupların ejakölasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Resim 1: T8-T9 düzeyinde laminektomi sonrası spinal kordun(SK) ortaya konulması

Resim 2: Prostat posterolateralinde lokalize olan pelvik pleksus ve buraya giren hipogastrik ve pelvik sinirler

Resim 3: Sağ paravertebral sempatik zincir(PSZ) transeksiyonu

Resim 4: Seminal veziköl(SV) kateterizasyonu

Resim 5: A: Bulbospongioz(BS) kas diseksiyonu sonrası ortaya konulması, B: EMG aktivitenin ölçülmesi için elektrodun bağlanması ve seminal veziöl(SV) kateterinin transdüserine bağlanması

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

Tablo 2: Tüm grupların siçanlarının ortalama ağırlıkları

Tablo 3: Hipertiroidik gruplarda siçanların başlangıç ve son ağırlıkları ve karşılaştırılması

Tablo 4: Periferik transeksiyon yapılmayan spinal transeksiyonlu ötroidik ve hipertiroidik altgruplarda ejakülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Ötroidik spinal intakt, hipertiroidik spinal intakt, hipertiroidik spinalize gruplarının periferik transeksiyonsuz altgrup parametrelerinin karşılaştırılması

2. KISALTMALAR

Accumb: Nukleus accumbens

ATP: Adenozin trifosfat

AUC: Eğri altı alan

BN: Mesane boynu

BS: Bulbospongiosus

Ca: Kalsiyum

CSMG: Çölyak süperior mezenterik gangliyon

CN: Kavernoz sinir

DD: Duktus deferens

DGC: Dorsal gri komissur

DH: Dorsal kök,

DL: Dorsolateral nukleus

DM: Dorsomedial nukleus

DNP: Dorsal penil sinir

ED: Erektile disfonksiyon

EMG: Elektromiyografi

Ep: Epididimis

GABA: Gama amino bütirik asid

GnRH: Gonadotropin releasing hormon

HN: Hipogastrik sinir

HT: Serotonin (5hidroksi triptamin)

İELS: İntravaginal ejakülasyon latansi süresi

İGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

İML: İntermediolateral nukleus

IMN: İnferior mezenterik sinir

K: Potasyum

LPSC: Lateral sempatik zincir pleksusu

LST: Lumbar spinotalamik hücreler

MPOA: Mediyal preoptik alan

MRN: Median rafe nukleus

Na: Sodyum

NO: Nitrik oksid

NPGi: Paragigantosellüler nukleus
PAG: Periaquaduktal gri cevher
PCA: para-Choloroamphetamine
PG: Pelvik gangliyon
PN: Pelvik sinir
PP: Pelvik pleksus
PSZ: Paravertebral Sempatik Zincir
PVN: Paraventriküler talamik nukleus
PDNm: Pudental sinirin motor dalı
PE: Prematür ejakülasyon
RV: Renal ven
SEJ: Spinal ejakülasyon jeneratörü
SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globulin
Sn: Saniye
SN: Splanknik sinirler
SPFp: Parvosellüler supparafasiküler nukleus
SPN: Spinal parasempatik nukleus
Ss: Standart sapmar Sistemi
SSS: Santral Sin
SSRİ: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SV: Seminal vezikül
T: Torakal vertebra
T3: Triiodotreonin
Tx: Traneksiyon
TSH: Tiroid stimulan hormon
VD: Vas deferens
VIP: Vazoaktif intestinal polipeptid
VK: Vena Kava

3. ÖZET

FARMAKOLOJİK EJAKÜLASYON SIÇAN MODELİNDE, HİPERTİROİDİZMİN ETKİNLİK YOLAĞININ PERİFERAL SİNİR VE SPİNAL TRANSEKSİYON YÖNTEMİ İLE İRDELENMESİ

Dr. Asif Cahangirov

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

AMAÇ: Çalışmamızda amaç deneysel olarak oluşturulan hipertiroidizmde çeşitli seviyelerde yapılan periferik sinir ve T8-9 seviyesinde spinal transeksiyonlarının PCA ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modelinde değerlendirilen ejakülasyon parametreleri üzerindeki etkinliklerini değerlendirmek, böylelikle hipertiroidizmin ejakülasyon üzerinde etkili olduğu basamağı ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 96 adet Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Çalışma spinal intakt ve spinal transeksiyonlu olmak üzere 2 ana gruptan oluşturuldu. Her iki ana grupta tiroksin enjeksiyonu yapılan hipertroidik ve %0,9 NaCl enjeksiyonu yapılan ötroidik gruplar oluşturuldu. Operasyon başlangıcında spinal intakt anagrup spinalizasyon yapılmadan ve diğer anagrup ise T8-T9 seviyesinden medulla spinalis transeksiyonu yapılarak çalışılmaya başlandı. Her bir grup 6 sıçandan oluşan 4 alt gruba ayrıldı. Bu alt grupların birine periferik sinir transeksiyonu yapılmadan, diğerlerine ise her grupta ayrı ayrı olmak üzere hipogastrik sinir(HN), pelvik sinir(PN) ve paravertebral sempatik zincir(PSZ) transeksiyonu yapılarak çalışmaya devam edildi. Operasyonlar intraperitoneal 1.2gr/kg urethane ile sağlanan anestezi altında uygulandı. Transeksiyonlar sonrası sıçanlarda tek taraflı seminal vezikül (SV) kateterizasyonu ve bulbospongiosus (BS) kas diseksiyonu yapıldı. Tüm sıçanlarda intraperitoneal olarak 5 mg/ kg dozda verilen PCA enjeksiyonu öncesi ve 30 dk süre zarfında sonrası SV basınç ölçümleri ve BS kas elektromiyografik (EMG) aktivite ölçümleri yapıldı.

BULGULAR: Spinal intakt ötroidik ve hipertiroidik gruplarda HN ve PSZ transeksiyonu yapılan sıçanların SV fazik kasılma sayısı ve maksimal amplitüd değerlerinde azalma($p<0,001$) gözlenirken, BS kası EMG aktivitesi AUC değerinde altgruplar arası fark gözlenmedi. Spinal intakt hipertiroidik sıçanların SV tonik basınç maksimal amplitüdü($p<0,05$), SV fazik kasılma sayısı ($p<0,01$) ve maksimal amplitüdü($p<0,05$), BS

kası EMG aktivite AUC değeri ($p<0,05$) ötroidik gruba oranla daha yüksek, SV ilk fazik kasılma ve BS kası kasılması arası süre ($p<0,01$) ve ejakülasyona kadar olan süre($p<0,01$) parametreleri ise daha kısa olarak gözlendi. Periferik transeksiyon yapılan altgruplarda sadece PN altgrubunda SV fazik kasılma sayısı ve maksimal amplitüd parametreleri ($p<0,05$) hipertiroidik sıçanlarda daha yüksek oldu. BS kası EMG aktivitesi AUC değeri tüm altgrupların hipertiroidik sıçanlarında daha yüksek olarak saptandı($p<0,05$). Spinal transeksiyon yapılan sıçanların ejakülasyon parametrelerinde ötroidik ve hipertiroidik sıçanlar arasında istatistik olarak anlamı fark gözlenmedi.

SONUÇ: Çalışmamızda hipertiroidin ejakülasyonun hem emisyon hem de ekspulsiyon fazlarını etkilediğini bir daha gösterdik. Sonuç olarak hipertroidinin ejakülasyon ile olan etkileşimi santral sinir sisteminde T8 seviyesinin üzerinde sempatik sistem üzerinden olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidizm, ejakülasyon, periferik sinir transeksiyonu, PCA

4. ABSTRACT

IN VIVO PATHWAY ANALYSIS FOR THE EFFECT OF HYPERTHYROIDISM ON EJACULATION IN PHARMACOLOGICALLY-INDUCED EJACULATION IN ANAESTHETISED MALE RATS

Dr. Asif Cahangirov

**Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Urology,
Inciarltı, Izmir**

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: The aim of the current study is to determine the possible effects of hyperthyroidism on ejaculatory pathways in p-Chloroamphetamine(PCA) induced ejaculation in anaesthetised male rats.

METHODS: 96 male Wistar rats (300-350gr) were used in this study. The study consist of 2 major groups: spinal intact and spinal transection groups. Each group were divided to hyperthyroid and euthyroid groups. Subcutaneous injection of L-Thyroxine for 14 days was performed to induce hyperthyroidism in hyperthyroid group and 0,9%NaCl injection to euthyroid group. At the end of injection period thyroid hormone status were evaluated by serum TSH measurements in all rats. Under intraperitoneally(i.p.) urethane anaesthesia; euthyroid and hyperthyroid rats underwent bilateral hipogastric nerve(HNx,n=6 for each groups), bilateral pelvic nerve(PNx,n=6 for each groups), bilateral paravertebral sympathetic chain (PSCx,n=6 for each groups) transections, and no peripheral transection was performed for 6 rats in each group (Nonx). Acute spinal cord transection was performed at the T8-9 level. After performing seminal vesicle (SV) catheterization and bulbospongiosus (BS) muscle dissection for SV pressure measuring and BS electromyographic (EMG) recordings we induced ejaculation with i.p. administration of 5 mg/kg PCA. Ejaculatory responses were recorded before and 30 min after PCA administration.

RESULTS: After PCA administration SV pressure tonic amplitude($p<0,05$), SV phasic contraction frequency($p<0,01$), SV phasic contraction maximal amplitude($p<0,05$) and BS EMG area under curve(AUC) values($p<0,05$) were higher in hyperthyroid Nonx rats than euthyroid Nonx rats. The time interval between PCA administration and first ejaculation($p<0,01$), the time interval between first SV phasic contraction and first BS

contraction($p<0,01$) of hyperthyroid Nonx rats were significantly shorter than euthyroid Nonx rats. In hyperthyroid and euthyroid rats bilateral HN_x and bilateral PSC_x significantly reduced SV phasic contractions frequency and SV phasic contraction maximal amplitude($p<0,001$). There were no differences in SV frequency and SV maximal amplitude values for HN_x and PSC_x between euthyroid and hyperthyroid rats. These values were higher in hyperthyroid PN_x rats than euthyroid PN_x rats($p<0,05$). BS muscle EMG activity's AUC value was higher in hyperthyroid rats in all periferic transection subgroups($p<0,05$). There were no significant differences between all parameters of emission and expulsion phases of ejaculation for euthyroid and hyperthyroid spinally transected rats

CONCLUSION: In this study we confirmed the recent data that hyperthyroidism effects both the emission and expulsion phases of ejaculation. The effect of hyperthyroidism on emission phase is probably by sympathetic pathways. However the overall effect of hyperthyroidism on ejaculation may take place in the central nervous system above T8 level.

Keywords: Hyperthyroidism, ejaculation, periferic nerve transection, PCA

5. GİRİŞ VE AMAÇ

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

PE erkeklerde en sık rastlanan, etiopatolojisi henüz net olarak ortaya konulamamış bir cinsel fonksiyon bozukluğudur. Yapılan klinik çalışmalarda hipertiroidizmin PE için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür ve PE olgularında anlamlı olarak daha sık görüldüğü ve serum TSH seviyeleri ile intravaginal ejakülasyon latansi süresi (İELS) arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir (5,6). Bu bulgular tiroid hormon seviyelerinin ejakülasyon fizyolojisi üzerinde etkili olabileceğini, bu konuda daha fazla klinik ve deneysel çalışma yapılması ihtiyacını doğurmuştur.

Sıçanlarda Para-choloroamfetamin'in (PCA) sistemik kullanımı ile oluşturulan, ejakülasyonun hem emisyon hem de ekspulsiyon fazlarını değerlendiren farmakolojik ejakülasyon modelinde hipertiroidizmin ejakülasyon parametreleri üzerinde etkili olduğu ve ejakülasyon süresinde anlamlı olarak kısalmaya neden olduğu kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada gösterilmiştir(96). Ejakülasyondan sorumlu olan yapılar (seminal trakt, aksesuar seks glandları ve mesane boynu) PPTan orijin alan efferent sinir lifleri ile innerve olmaktadır. Bu pleksus sempatik sistem (hipogastrik sinir ve paravertebral sempatik zinciri vasıtasıyla) ve parasempatik sistem fiberlerinden (pelvik sinir vasıtasıyla) oluşmuştur(124). Pelvik çizgili kasların motor innervasyonunu sağlayan pudental sinirle birlikte bu sinirler ejakülasyonun her iki fazının periferik kontrolünü sağlamaktadırlar. Clement ve arkadaşları PCA ile farmakolojik ejakülasyon modelinde ayrı ayrı periferik sinirlerin akut transeksiyonu sonrasında ejakülasyonun değişken parametrelerini değerlendirmişlerdir (7).

Bu bulguların ışığı altında, çalışmamızda deneysel olarak oluşturulan hipertiroidizmde çeşitli seviyelerde yapılan akut periferik sinir transeksiyonlarının ve spinalizasyonun PCA ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modelinde ejakülasyon parametreleri üzerindeki etkinliklerini değerlendirerek, hipertiroidizmin ejakülasyon üzerinde etkili olduğu basamağı ortaya çıkarmayı amaçladık.

6. GENEL BİLGİLER

6.1. 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 (8). Ejakülasyon bozuklukları özellikle genç ve erişkin yaş döneminde sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur.

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

Literatürde 2 tür tanımlama yer almaktadır . İlki Amerikan Psikiyatri Derneği'nin kullandığı DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders): minimal cinsel uyarı ile penetrasyondan önce, sırasında veya hemen sonra ve bireyin isteyi öncesi oluşan persistan veya rekürren ejakülasyon olarak tanımlanmaktadır(1). Diğeri ise Dünya Sağlık Örgütünden kaynak alan İCD-10(İnternational Classification of Diseases) tanımlaması: ejakülasyonu geciktirme yetersizliği ile karakterize olan, cinsel ilişkinin başlangıcından önce veya hemen sonra(eğer süre gerekirse, 15 saniye önce veya sonra) veya ilişkinin başlanması için yeterli ereksiyon gelişmeden oluşan ejakülasyon(42).

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

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

6.2. Ejakülasyon fizyolojisi

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

6.2.1. Emisyon fazı

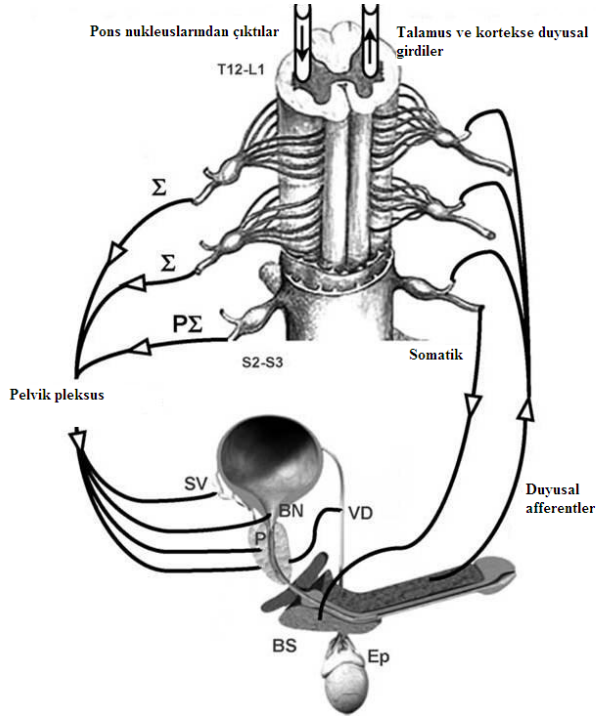
Emisyon; spermle birlikte aksesuar seks bezlerinin (seminal veziküller, duktus deferens) salgılarından oluşan semenin posterior üretraya atılması olarak tanımlanır. Emisyon fazında, seminal traktus boyunca sırası ile epitelyal sekresyon ve düz kas kontraksiyonu gerçekleşir. Emisyon fazına katılan organların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

6.2.2. Ekspulsiyon fazı

Ekspulsiyon posterior üretradaki semenin glans penisten dışarı atılmasıdır. Ekspulsiyon fazı, ejakülasyonda, spinal kord kontrolünde oluşan geri dönüşümsüz bir refleks olarak tanımlanır. Ekspulsiyon fazında mesane boynunun düz kas lifleri kasılıp mesane boynunu kapatarak semenin geriye kaçışını engellerken, dış çizgili sfinkterin gevşemesini takiben bulbospongiosus (BS), iskiokavernosus ve üretral kaslar (42, 43, 44, 45, 46, 47) pelvik taban kasları ile birlikte(47,48) ritmik ve stereotipik olarak kasılır. Böylelikle semenin bulböz üretra sonrasında da penil üretra boyunca ilerlemesi sağlanır (10). Ekspulsiyon fazında mesane boynu ve proksimal üretra ağırlıklı olarak sempatik ve parasempatik sistemden innerve olurken, pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları somatik sinir sistemi kontrolü altındadır. Ekspulsiyon fazında sinir iletimine aracılık eden nöromedyatörler başta noradrenalin ile asetil kolin olmak üzere ATP, VIP ve NO'dur (10). Otonomik ve somatik yolların koordinasyonu sonucu başarılı bir ejakülasyon gerçekleşebilir(49). Otonomik komponent aksesuar viseral yapıların, prostat ve tunika albuginea, senkron aktivasyonundan oluşurken(46,51) somatik yolak pelvik ve perineal kasların ritmik kasılmalarını içerir. Bu karışık pelvik aktivite genital stimülasyon sırasında yer alan birçok refleksleri içerir: pudendo-pudental refleks(51), bulbokavernoz refleks(52), glans-vazal, uretromusküler, kavernozeüretra(45,46) abdominal-genital refleksler(53), ano-kavernozal uyarıcı refleks(45). Tüm bu refleksler seminal traktı innerve eden spinal nukleus, aksesuar seksüel gland ve genital çizgili kaslar arasında etkileşim olduğunu gösterir(49)

6.3. Ejakülasyonun nöroanatomik organizasyonu

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



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

6.3.1. Periferik sinir yolları

Afferent sinirler:

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

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

Efferent sinirler:

Ejakülasyonun kontrolünde rol alan sempatik pregangliyonik nöronların soması intermediolateral hücre kolonunda ve torakolumbar spinal kord segmentlerinin(T11-L2) santral otonomik alanında yer alır. Torakolumbar spinal kolondan ventral kökler ile ayrılan

sempatik sinir lifleri, paravertebral sempatik zincire (PSZ) katılarak ilerler. Daha sonra bu sempatik liflerin bir kısmı direkt olarak splanchnik sinir olarak ilerlerken bir kısmı da çölyak süperior mezenterik gangliyonuna oradan da intermezenterik sinirler aracılığı ile inferior mezenterik gangliyonuna ulaşır (12). İnfierior mezenterik gangliyondan çıkan sempatik sinir lifleri artık hipogastrik sinir(HN) adını alarak her iki tarafta pelvik sinirlerle(PN) birleşir ve ejakülasyondan sorumlu anatomik yapıları innerve eden sinir liflerinin çıkış noktası olan PP'ları oluşturur (10). Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda İntermezenterik sinir ve HN seminal trakt tonusunun otonomik kontrolünden sorumlu olduğunu gösterilmiştir(7, 54, 55).

Parasempatik pregangliyonik nöronların hücre gövdeleri, spinal kordun sakral bölümünde yer alan sakral parasempatik nukleus(SPN) olarak tanımlanan intermediyolateral(İML) hücre kolonları içerisinde bulunur. SPN'den çıkan aksonlar iki taraflı PN boyunca ilerleyerek PP'de yerleşen postgangliyonik hücrelere ulaşırlar (10).

Ejakülasyonda rol alan başta BS ve iskiokavernosus(İK) kasları olmak üzere pelvik taban çizgili kaslarını innerve eden motor nöronların aksonları ise lumbosakral spinal düzeyde Onuf's nukleusta yer alan hücre gövdelerinden ventral kökler yoluyla çıktuktan sonra pudental sinirin motor dalı aracılığı ile hedef organları innerve eder (10). Sıçanlarda Onuf's nukleusun iki kısımdan oluştuğunu, dorsomedial ve dorsolateral motonöron grupları, ve motonöronların grup halinde spinal kordun L6-S1 seviyesinde olan medial ventral alanında organize olduğu gösterilmiştir(14). Pudental sinir motonöronları diğer motonöronlardan farklı olarak belirgin şekilde kontrlateral dendritik projeksiyonlar verirler. Bu çaprazlamanın penil refleksler sırasında pudental motonöronların senkron kasılmasına neden olabileceği gösterilmiştir(56). Ek olarak dendrit çaprazlamanın kontrlateral ve ipsilateral pudental motonöronların soma ve dendritlerine yakın lokalize olduğu gözlenmiştir. İpsilateral ve kontrlateral dorsomedial motonöronlar arasında subthreshold, kısa latansi ve uyarıcı etkileşim olduğunu gösterilmiştir(57). Pudental motonöronlar arasında olan bu tür bağlantı tüm genital çizgili kasların ejakulasyon sırasında koordine kasılmasına taban oluşturabilir(49).

6.3.2. Spinal ağ bağlantıları

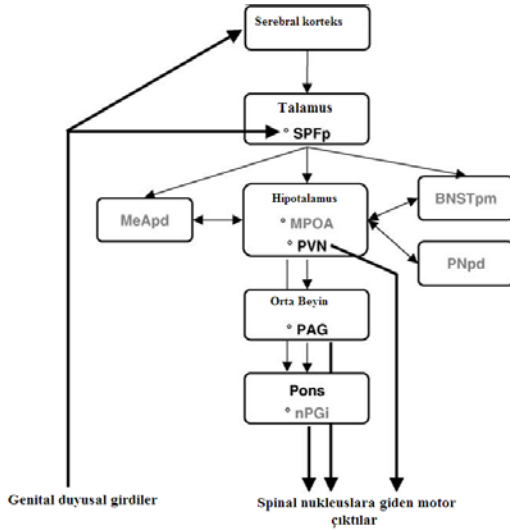
Spinal düzeyde torakolumbar sempatik, sakral parasempatik ve motor (Onuf's nukleus) nukleuslar, periferik ve serebral uyarı girdilerinin integrasyonu ve pelvip erineal yapılarla gönderdikleri uyarıcı sinyaller ile ejakülasyon fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Duyusal

bilgilerin, sekretuar, otonomik ve somatik motor uyarılar haline dönüştürülmesi sağlıklı çalışan spinal internöronları gerektirir (13).

Yapılan çalışmalarda ejakülasyonda rol alan spinal internöronların lumbar L3-L4 segmentlerde lamina X ve VII de yerleşim gösteren internöronlar olduğu saptanmış ve bu nöronlar lumbar spinotalamik hücreler (LST) olarak tanımlanmıştır (13). İmmunhistokimya çalışmaları bu hücrelerin galanin, kolesistokinin ve enkefalin içerdiğini göstermiştir (14). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda; periferden gelen pudental sinir afferent liflerinin LST hücrelerinin hemen yakınında sonlandıkları(14) ve LST nöronlarının spinal preganglionik ve motonöronlarla direk anatomik bağlantılarının olduğu gösterilmiştir. Yani L3-L4 lumbosakral seviyede bulunan Lamina X anatomik açıdan L1-L2 sempatik, L6-S1 parasempatik ve prostat ve BS kası innerve eden motor merkezlerin koordinasyonunu sağlıyor(58). LST nöronları buradan talamusun subparafasiküler nukleusuna projekte olurken aynı zamanda pelvik organları innerve eden sempatik ve parasempatik pregangliyonik nukleuslara da uyarı lifleri gönderir.

6.3.3. Serebral ağ bağlantıları

Santral sinir sisteminde ejakülasyon kontrolünde rol alan merkezler şekil 2'de gösterilmiştir. Yapılan fonksiyonel ve anatomik çalışmalarla bu bölgeler ile cinsel davranışın ana kontrol merkezi olan hipotalamustaki mediyal preoptik alan (MPOA) arasında resiprokal bağlantılar olduğu gösterilmiştir(16). Bununla birlikte MPOA ile spinal ejakülatör merkezler arasında direkt bağlantılar mevcut olmayıp, paraventriküler talamik nukleus (PVN), periaquaduktal gri cevher (PAG) ve paragigantosellüler nukleus (nPGi) üzerinden ejakülasyon üzerindeki etkilerini gösterir(17). Özellikle de nPGi ejakülasyon refleksi üzerine esas inhibitör merkezdir(59,60). PVN direkt olarak lumbosakral otonomik pregangliyonları ve pudental motor nöronlarını innerve eder(16). Parvosellüler supparafasiküler nukleus (SPFp) ise periferel uyarılar ile santral organizasyon arasındaki dengenin sağlanmasında rol alır (16).



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

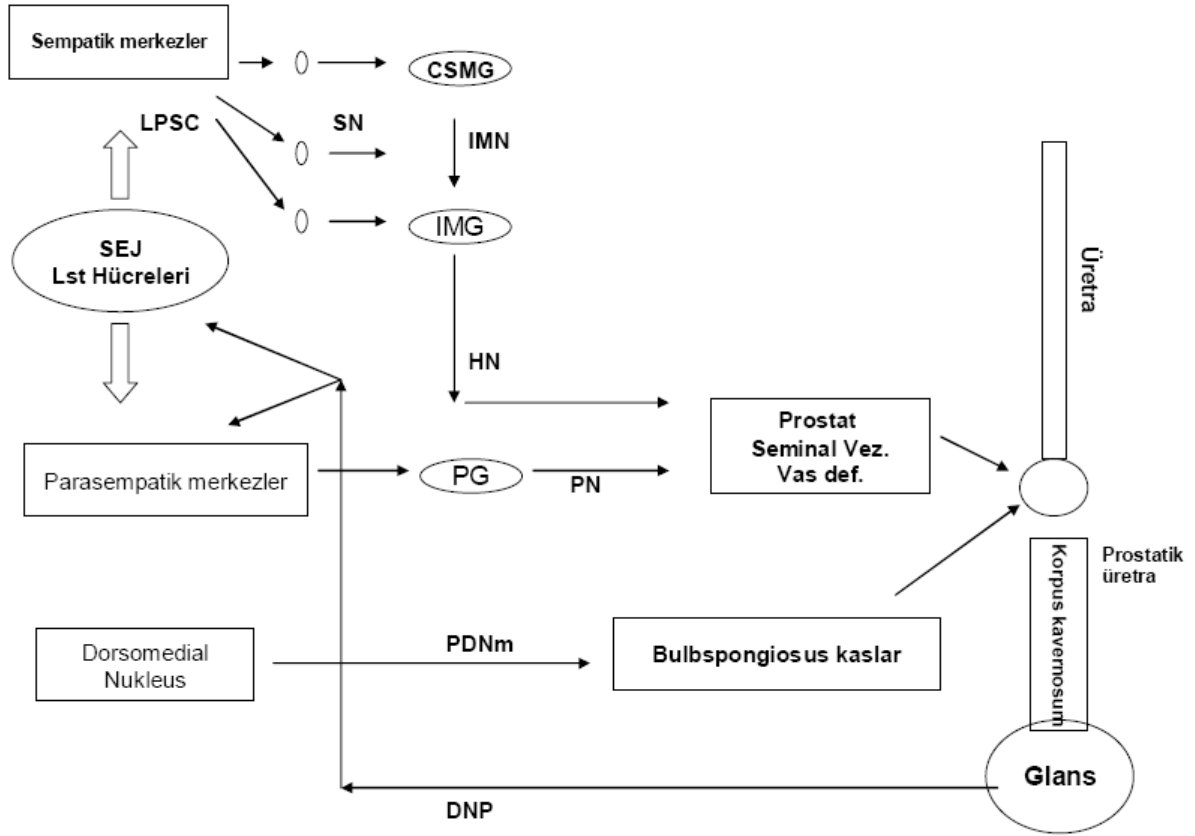
6.4. Ejakülasyon fizyolojisinde spinal ejakülasyon jeneratörü hipotezi:

Spinal ejakülasyon jeneratörü (SEJ); ejakülasyonun her iki fazını, sempatik, parasempatik ve motor nöronların koordinasyonu ile kontrol eden ve torakolumbar seviyede lokalize olan bir spinal refleks merkezidir(44,61). Bu merkezin torakolumbar seviyede başlıca rol oynayan nöronlarının LST hücreleri olduğu gösterilmiştir (13). T10 üzerinde komplet spinal kord yaralanması olan insalarda penil vibratörle ejakülasyon oluşturulması SEJ varlığının en iyi göstergesidir(62,63). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda ne kortikal, hipokampal ve hipotalamik lezyonlar, ne de yüksek lomber spinal transeksiyon lezyonlar spontan ejakülasyon oluşumunu etkilememiştir(64). 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 (21). Bu bulgular da, spontan ejakülasyonu kontrol eden nöronların spinal seviyede lokalize olduğunu göstermektedir(49).

6.4.1. Spinal ejakülasyon jeneratörününe uyarı girişleri ve çıkışları:

Cinsel aktivite esnasında pelvik yapılardan gelen duysal uyarılar SEJ' de otonomik ve motor çıktılara dönüştürülür (22). Yukarda ayrıntıları ile anlatıldığı üzere hipotalamusun uyarılması ejakülasyonu aktive ederken özellikle nPGİ den gelen uyarılar ejakülasyon refleksi üzerinde tonik bir inhibisyon etkisi gösterir (22). Santral sinir sisteminin SEJ üzerindeki tonik

inhibisyon etkinliğine serotoninerjik nöronlar aracılık eder (23). Yapılan çalışılarda 5-HT sisteminin, SEJ'in önemli bir parçası olduğu gösterilmiştir(63). Dopamin ise serotonin sistemine tamamlayıcı etkisiyle gözlenmiştir. Gama aminobutirik asit(GABA) sisteminin de spinal kordda nöronal aktivite sırasında ejakulasyon sırasında aktif olduğu ve lokomotor sistemin esas kısımdan birisi olduğu gösterilmiştir (65). SEJ'den oluşup çıkan uyarılar ise emisyon fazını uyaran otonomik nöronlar ve ekspulsiyon fazını uyaran motor nöronlardan oluşur (Şekil 3).



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

6.4.2. Spinal ejakülasyon jeneratöründe lumbar spinotalamik hücreler

Nöronal aktivasyon belirteci olarak c-fos geni ekspresyonunun değerlendirildiği çalışılalar sonucunda ejakülasyonda belirleyici ve aktif rol oynayan, spinal kordun L3-L4 seviyelerinde lamina 7-10 yerleşimli hücreler tanımlanmıştır (13). Bu hücreler; talamusun subparafasiküler nukleusuna (SPFp) asendan innervasyon göndermesi nedeni ile lateral spinotalamik (LST)

hücreler olarak adlandırılır (15). LST hücreleri cinsel aktivitenin yalnızca ejakülasyon bölümünde aktif olma özelliğine sahiptirler (15). LST hücreleri spinal düzeyde, ejakülasyonda rol oynayan otonomik ve motor nukleuslara gönderdiği innervasyonlarla ideal pozisyonda bulunurlar. Yapılan çalışmalarda LST hücrelerin, ejakülasyonun emisyon fazını kontrol eden torakolumbar sempatik nukleuslara projeksiyonlar gönderdiği gibi SPN da yoğun innervasyonlar göndererek ejakülasyon esnasında hem penis, prostat ve vas deferens kontraksiyonlarını hemde seminal vezikül(SV) başta olmak üzere aksesuar glandların epitelyal sekresyonlarını kontrol ettiği gösterilmiştir(10). LST hücreleri aynı zamanda pudental motor nöronlar üzerinde de etkin rol oynar (24).

6.4.3. Santral sinir sistemi – spinotalamik yolak bağlantıları

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

6.5. Ejakülasyonun serotoninerjik kontrolü

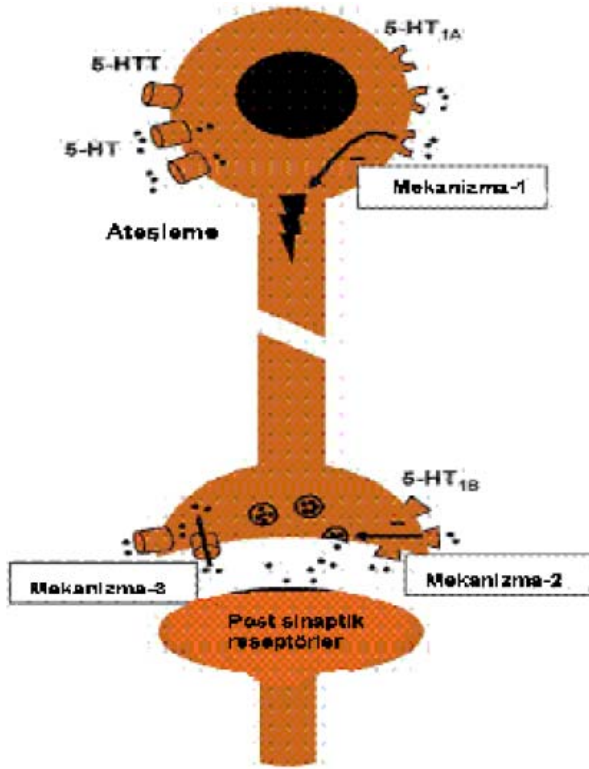
Ejakülasyon fizyolojisinde, noradrenalin, GABA, nitrik oksid, asetil kolin, dopamin, oksitosin gibi farklı nörotransmitterlerin etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, serotonin ejakülasyonun farklı fazlarında ve sinir sisteminin değişik seviyelerinde aktif olan temel nöromediyatördür.

6.5.1. Santral serotoninerjik yollar

Serotoninerjik sistem beyinde en yaygın organize olan sinirsel ağ sistemlerinden biridir. Serotonin nöronların hücre gövdeleri yoğun olarak beyin kökünde dorsal rafe ve mediyal rafe nukleuslarda bulunur. Genel olarak santral sinir sisteminde serotoninerjik nöronların yoğunlaşmış etkin olduğu bölgeler; medial preoptik alan (MPOA), medial amigdalioid nukleus(MeA), bed nukleus srtia terminalis (BNST) ve posterodorsalis preoptik nukleus (PNpd), nPGİ, dorsal kök, İML ve ventral kök şeklinde sıralanabilir (10).

6.5.2. Serotoninerjik reseptörler ve ejakülasyon

Organizmada serotoninerjik reseptörler heterojenik şekilde bulunur ve yedi alt grupta sınıflandırılır(10). Serotoninerjik reseptörlerden 5HT1A, 5HT1B ve 5HT1D reseptörleri presinaptik yerleşimlidir ve bu reseptörler 5HT'nin sinaptik aralığa salınışında negatif feedback kontrolünü sağlar (10), (Şekil 4). Ejakülasyon fizyolojisinde etkin olan serotoninerjik reseptörler; 5HT1A, 5HT1B ve 5HT2C'dir (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 aralıktaki 5HT transporter (5HTT) aktivitesi. (Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. Eur Urol. 2006;50:454-66)

6.5.3. Ejakülasyonun kontrolünde serotoninerjik reseptörlerin fonksiyonel rolü

Santral etkinlik:

Yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen verilerle serotoninin genel etkinliğinin ejakülasyonun inhibisyonu olduğu söylenebilir (Tablo 1). Santral sinir sisteminde nPGİ'in rostral bölgesinden köken alan aksonların L3-L5 seviyesinde sonlanan terminallerinden salınan 5HT'nin ejakülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (18). PCA'le gerilim

mekanizmalarının blokajı ile sinaptik serotonin ve dopamin yükselmesi spinal ejakülator jeneratörünün aktivitesini stimule etmiş (66,67). 5HT'nin santral sinir sisteminde MPOA ve ön beyin bölgesine enjeksiyonunun sıçanlarda ejakülasyon latansi süresini uzattığı rafe nukleuslara enjeksiyonunun ise ejakülasyonu uyardığı gözlenmiştir (19).

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

Tablo 1. Ejakülasyondan sorumlu serotoninergik (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, SV, vas deferens ve üretrada serotoninergik sinir liflerinin varlığı gösterilmiştir (20). Sıçanlarda intravenöz yolla verilen 5HT SV ve vas deferens kontraksiyonlarını inhibe eder (20). Bu bulgular serotoninin santral mekanizmaların yanı sıra periferik organlar üzerindeki etkinlikleri yoluyla da ejakülasyon fizyolojisinde önemli rolü olduğunu destekler niteliktedir.

6.6. Dopaminergik sistemin ejakülasyonda rolü

Dopaminergik yolağın da ejakülator motor paternde aktif rolü vardır. Tüm santral dopaminergik sistemin içinde 3 büyük merkezin(inserto-hipotalamik, nigrostriatal, mezolimbik) erkek cinsel davranışlarında kolaylaştırıcı(facilitate) etkisi vardır(68). Özellikle de inserto-hipotalamik sistemde olan MPOA ve hipotalamusun(PVN) ejakülasyonda esas rolü vardır(69). 2 tür dopamin reseptörü vardır ve bunlar 5 alt gruba ayrılırlar: D1-like (D1 ve D5) ve D2-like (D2,D3 ve D4) reseptörleri. D2-like reseptörlerin aktivasyonu ekspulsyon fazını

etkilemektedir(7,54). D3 domaninerjik reseptör agonisti intraseberrovenriküler(i.c.v.) injeksiyonu sonrası ejakulasyon induksiyonu gözlenmiştir(70). PCA'le ekstrasellüler dopamin artışı da anestezi sıçanlarda ejakulasyon oluşturmuştur(66,67). D1- ve D2-like reseptörlerin apomorfine aktivasyonu ve selektif D2/D3 reseptör agonisti enjeksiyonu spinal transeksiyonlu sıçanlarda ejakulasyona benzer yanıtları indüklemiştir(71,72). Tüm bu çalışmalar dopaminerjik yolağın spinal ejakulasyon jeneratör kontrolünde fasilitatör rol oynadığını göstermektedir(49).

6.7. Nonadrenerjik sistemin ejakulasyon kontrolünde rolü

Noradrenerjik sistemin spinal ejakulasyon jeneratör kontrolündeki rolünün araştırılması amacıyla alfa-adrenoreseptör agonisti ve antagonistinin jeneratörün üzerinde etkisine bakıldığında; intravenöz (İ.V.) methoxamine ve yohimbine enjeksiyonu sonrası ritmik ejakulatör paternle birlikte üretral içeriğinin ekspulsiyonu ve fazik penil hareketlenmeler gözlemlendiği bildirilmiştir(73,74). Sonuç olarak artmış noradrenerjik tonus, ya presinaptik alfa2-adrenoreseptör blokajı veya postsinaptik alfa1-adrenoreseptör stimülasyonu yoluyla ejakulasyon jeneratörün aktivasyonunu sağlamıştır(73,74). Başka bir çalışmada da methoxamine ve yohimbin inhibe edilmiş ejakulasyonu yeniden aktive etmişlerdir(75). Bunun sonucu deyebiliriz ki, spinal ejakulasyon jeneratörü noradrenerjik sistem tarafından ciddi bir şekilde etkilenmekte ve ejakulasyonun genital motor patterninin ekspresyonunda fasilitatör etki göstermektedir(49).

6.8. Oksitosinin ejakulasyonda rolü

Erişkin ve neonatal erkek sıçanlarda oksitosinin sistemik verilmesiyle ritmik genital pattern ve bunu takiben ejakulasyon gözlenmiştir(76,77). Oksitosinle oluşan ejakulasyon selektif oksitosinerjik antagonist olan hexamethonium ile ön tedavisi ile bloke edilmiştir(78).

6.9. Prematür ejakulasyonun fizyopatolojisi

PE'nin fizyopatolojisini açıklamaya yönelik teoriler incelendiğinde yıllar içerisinde yapılan klinik tanımlamaların değişimi ile paralel bir değişkenlik içerisinde olduğu görülür. Son yıllarda; kanıta dayalı tıp ilkeleri çerçevesinde yapılan klinik ve prelinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında öne sürülen iki hipotez PE'nin fizyopatolojisinde yaygın olarak kabul

edilmektedir. Bunlar, tarihsel sıra ile Waldinger ve arkadaşları tarafından tanımlanan “Ejakülasyon eşik değeri hipotezi” ve Truitt ve arkadaşlarının tanımladığı “Fonksiyonel hipotez” dir (4, 23).

6.9.1. Ejakülasyon eşik değeri hipotezi

PE'nin klinik olarak değerlendirilmesine objektif bir ölçüt olarak İELS'nin eklenmesi sonrasında yapılan popülasyon bazlı çalışmalarla İELS'nin insanlar arasında biyolojik varyasyon gösterdiğini öne sürerek, PE'nin aslında nörobiyolojik bir fenomen olduğunu, eşlik eden psikolojik bozuklukların da aslında neden değil sonuç olduğunu savunur(4). İnsanlar arasında biyolojik dağılım görüşünün açıklanmasına yönelik olarak “Ejakülasyon eşik değeri hipotezi” öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre eşik değeri düşük olan olgular ejakülasyona kadar daha kısa bir cinsel heyecanlanma dönemi yaşayabilmektedirler ve yeterince cinsel heyecanlanma doruğuna ulaşılmeden ejakülasyon olmaktadır.

Düşük eşik değer ise azalmış serotoninerjik nöronal aktivite ve olasılıkla 5HT2C reseptör hipoaktivitesi ile ilişkilendirilir(4). Yüksek eşik değeri olan olgular ise ejakülasyonu daha fazla kontrol edebilmekte ve daha uzun bir cinsel heyecan dönemi yaşayabilmektedirler. Bu olgularda ise serotoninerjik aktivitenin ve 5HT2C reseptör aktivitesinin normal sınırlarda olduğu kabul edilir. Sonuçta ejakülasyon eşik değeri ve İELS bireysel olarak 5HT2C aktivite derecesi ile belirlenir (4).

6.9.2. Fonksiyonel hipotez

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

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

Bu saptamalar doğrultusunda “Fonksiyonel hipotez” savunucuları tarafınca PE fizyopatolojisi üç farklı mekanizma ile açıklanmaktadır (23). Bu fizyopatolojik mekanizmalardan birincisi;

penil hipersensitivite olarak nitelenen penisten gelen duyuşal girdilere aşırı yanıt oluşmasıdır. Bu durum PE’li olgulardaki penisin duyuşal girdilerinin serebral korteksteki yansıma alanının daha geniş olması ile açıklanır. Bu mekanizma ile penise topikal anesteziik uygulamalarının ejakülasyon süresini uzatıcı etkinliği; SEJ’e olan periferel duyuşal girdi yoğunluğunun azaltılması ayrıca daha üst merkezlerin aktivasyonunun azaltılması, dolayısı ile SEJ üzerindeki desendan uyarıcı girdilerin azalması ile açıklanır (23). İkinci mekanizma; supraspinal merkezlerin inisi yolaklarla inhibe edici ve uyarıcı aktivitesi arasındaki dengesizlik sonucu oluşun; SEJ’in yeterince inhibe edilememesidir. Bu azalmış inhibisyon az miktarda periferel duyuşal uyarı girdisi ile SEJ’in aktive olmasına neden olur (23). Bu mekanizma, SSRI grubu ilaçların ejakülasyon süresini uzatıcı etkisinin beyin kökünden SEJ üzerine inisi yolaklarla sağlanan serotoninerjik inhibisyonu arttırıcı rolü ile olduğu görüşü ile uyumludur (4,23). Üçüncü mekanizmada ise PE; spinal ejakülasyon merkezinin hipersensitivitesi ile açıklanır. Bu hipersensitivite genetik - ailesel olarak belirlenen ya da sonradan kazanılan SEJ’in yapısal bir özelliği olup, ejakülasyonun tetiklenmesi için minimal miktarda periferel uyarının yeterli olması durumudur (23).

6.10. Deneysel ejakülasyon modelleri ve farmakolojik ejakülasyon modeli

Tüm memelilerde cinsel davranış özellikleri benzer özellikler gösterir (10). Ejakülasyonun tüm aşamalarının fizyolojisi ve fizyopatolojisine ait günümüzde oluşun 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 “Splanchnik-Hipogastrik sinir stimülasyonu modeli”, ekspulsiyon fazının değerlendirildiği “Üretrogenital refleksi- Pudental Motor Nöron Refleksi modeli” ve her iki fazın birlikte değerlendirilebildiği “PCA ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli” olarak gruplandırılabilir. PCA ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli ejakülasyonun her iki fazının da aynı anda değerlendirilebilmesine olanak verme özelliği ile son yıllarda güncellik kazanmış olan bir deneysel ejakülasyon modelidir.

6.10.1. Para-Chloroamphetamine ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli

PCA periferik serotoninerjik yolları aktive ederek ejakülasyona neden olur (26). PCA ile oluşan ejakülasyon yanıtının spinal merkez kontrolünde gelişen ve periferik serotoninin salınımı ile tetiklenen bir refleks olduğu gösterilmiştir (27). Clement ve arkadaşları PCA enjeksiyonu sonrası oluşan SV basınç artışlarına ve BS kası elektromyografik(EMG) aktivitelerine, selektif periferik sinir lezyonlarının etkilerini araştırdıkları çalışma ile bu metoda son şeklini vermişlerdir (7). Modelin temel prensibi PCA enjeksiyonu sonrası ejakülasyon yanıtını gözlemlemek, bu esnada emisyon fazının fizyolojik bir göstergesi olarak SV lümen içi basıncını ve eş zamanlı ekspulsiyon fazının fizyolojik bir göstergesi olarak da BS EMG aktivitesi değişimlerini incelemektir. Bir süre bazal aktivite ölçümünü takiben PCA intraperitoneal(i.p.) olarak enjekte edildikten sonra, SV bazal basıncı (mmHg), PCA enjeksiyonu sonrası oluşan tonik artış amplitüdü (mmHg), SV fazik kontraksiyonlarının maksimum değeri (mmHg), ejakülasyon sayısı, ejakülasyon latansı 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 (saniye olarak - sn), değerlendirme ölçütü olarak kullanılır (7).

6.11. Hipertiroidizm ve ejakülasyon

6.11.1. 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 (28). Sıçan testislerinde tiroid reseptör alt tiplerinden TR α -1 ve TR α -2 reseptörlerinin bulunduğu, bu reseptörlerin yaş ilerledikçe α -1 alt tipinden α -2 alt tipinin baskınlığı şeklinde değişim gösterdiği ve tiroid hormonlarının testiküler etkilerine bu reseptörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (29).

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

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

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

6.11.2. Hipertiroidizm - prematür ejakülasyon ilişkisi

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

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

Carani ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli klinik çalışmada ise endokrinoloji kliniklerine başvurusu sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı alan olgularda tedavi öncesi ve sonrası cinsel fonksiyonlar ile ejakülasyon süreleri değerlendirilmiş ve olguların hormonal parametreleri ile karşılaştırmalı olarak analizler yapılmıştır. Bu çalışmada hipertiroidizm tanısı alan erkeklerde PE % 50 prevalansla en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu olarak

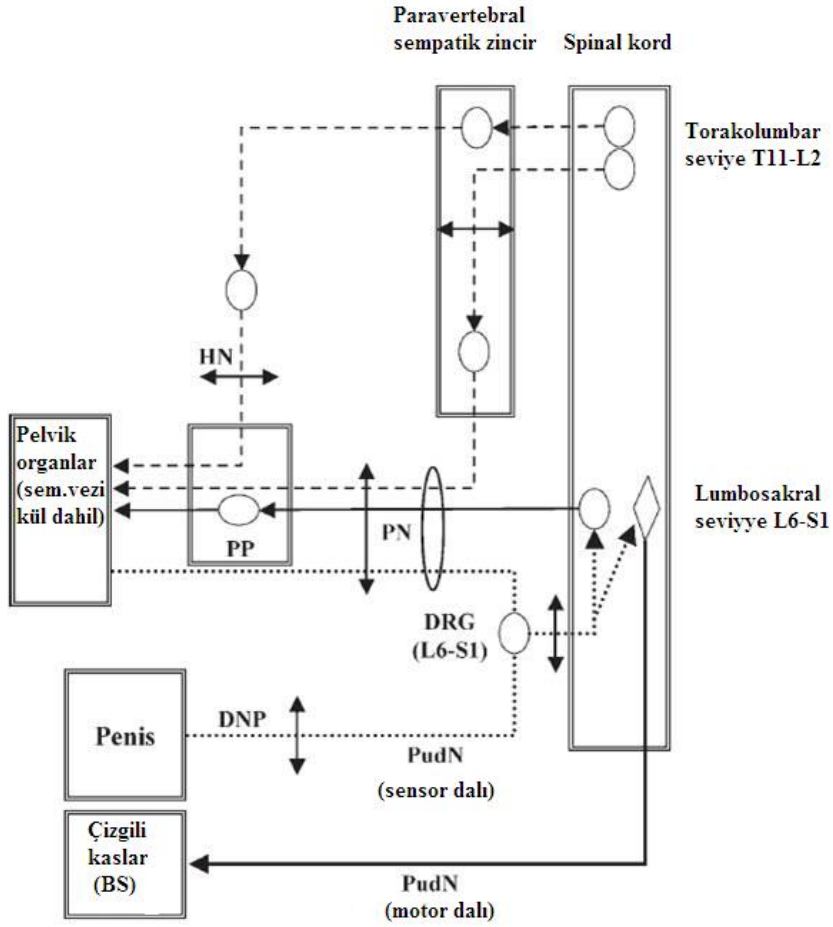
saptanırken, hipotiroidizm tanısı alan olgularda ise gecikmiş ejakülasyon ve erektil disfonksiyonun, cinsel istek azlığı ile birlikte daha sık gözleendiği (%64,3) saptanmıştır (6). Aynı çalışmada olgular tedavi sonrasında değerlendirildiklerinde her iki grupta da cinsel fonksiyonlarda düzelme gözlenirken en belirgin iyileşme hipertiroidisi olan olgularda gözlenmiştir. Zira hipertiroidisi olan erkeklerde PE prevalansı tedavi sonrası % 14'e düşerken İELS değerlerinde iki kat uzama görüldüğü saptanmıştır (6). Yapılan korelasyon analizlerinde de tiroid hormonları, TSH ve SHBG seviyeleri ile İELS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (6). PE patogeneğinde temel rol oynayan serotoninerjik sistem ile hipertiroidizmin ejakülasyon modelinden bağımsız olarak bu sistem üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı deneysel hayvan çalışmalarında; tiroid hormon seviyelerinin artışının; santral sinir sisteminde ve bulbospinal serotoninerjik yollar ile spinal refleks ark üzerinde 5HT reseptör düzenlenmesi üzerinden etkili olabileceği gösterilmiştir(100–109). Sonuç olarak hipertiroidizmin; sempatik aktivite artışı, serotoninerjik sistem üzerindeki olası etkinliği ya da yüksek östrojen seviyelerinin tetiklediği oksitosin aracılı epididimal kontraktilete artışı yollarından biri aracılığı ile PE' ye neden olabileceği öne sürülmüştür (6).

6.12. Çalışmanın amacı

Kliniğimizde Cihan ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada in vivo olarak PCA'in i.p. 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.

Yonezawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spinalize sıçanlarda PCA'in periferik serotoninerjik yolak üzerinden etkilediği göstermiştir(27). Clement ve arkadaşlarının çalışmasında PCA'nın sistemik uygulamasının, spinal ejakülasyon merkezi (L3-L4) üzerinden serotoninerjik ve noradrenerjik aktivite ile seminal veziküllerde tonik ve fazik kontraksiyonlara neden olduğu ve bu kasılmaları takiben bulbospongiosus kaslarında EMG ile ölçülebilen kontraksiyonlara neden olarak ejakülasyona neden olduğu saptanmıştır. Periferik yolların etkinliğinin değerlendirilmesi amacı ile PN, HN, PSZ, Dorsal kök ve penisin dorsal sinirinin transeksiyonu yapılmış ve PCA ile oluşturulan ejakülasyon modelindeki parametreler üzerinde PN, HN, PSZ transeksiyonunun belirleyici etkisi olduğu gösterilmiştir(7).(Şekil 5).

Tüm bu bulguları dikkate alarak hipertiroidinin etkin olan basamağı ortaya çıkarılması planlandı.



Şekil 5: Çalışmadaki sinir transeksiyonların seviyelerini gösteren diagram. Çift çizgiler lezyonları gösteriyor: BS - bulbospongiosus kası; DNP- penisin dorsal siniri; DRG – dorsal kök ganglionu; HN – hipogastirik sinir; PudN - pudental sinir; PN – pelvik sinir; PP - pelvik plexus; SV - seminal vezikül.

Çalışmada amacımız; PCA ile oluşturulan ejakülasyon sıçan modelinde farklı seviyelerde periferik sinir ve spinal kord transeksiyonları ile önceki çalışmamızda elde edilen verilerin de ışığında hipertiroidizm ile PE arasındaki fizyopatolojik mekanizmayı ortaya çıkarmak, hipertiroidizmin ejakülasyon fizyolojisi üzerinde etkili olduğu nöronal basamağı belirlemektir. Literatürde ilk defa bu konuda yapılan bu araştırma sonunda elde edilecek verilerle hipertiroidizmin ejakülasyonun hangi nöronal basamağı etkilediğini göstererek, fizyopatolojik mekanizmaya ve tedaviye yönelik ileri çalışmalar için bir referans noktası bulmak amaçlanmaktadır

7. GEREÇ ve YÖNTEM:

7.1. Deney hayvanının özellikleri ve bakım koşulları:

Çalışma 300-350 gram ağırlığında erkek, 96 adet Wistar sıçan ile yapıldı. Sıçanlar çalışma süresi boyunca 23 C sıcaklıkta 12 saatlik gündüz-gece siklusunda su ve besine serbest erişim koşullarında beslendi.

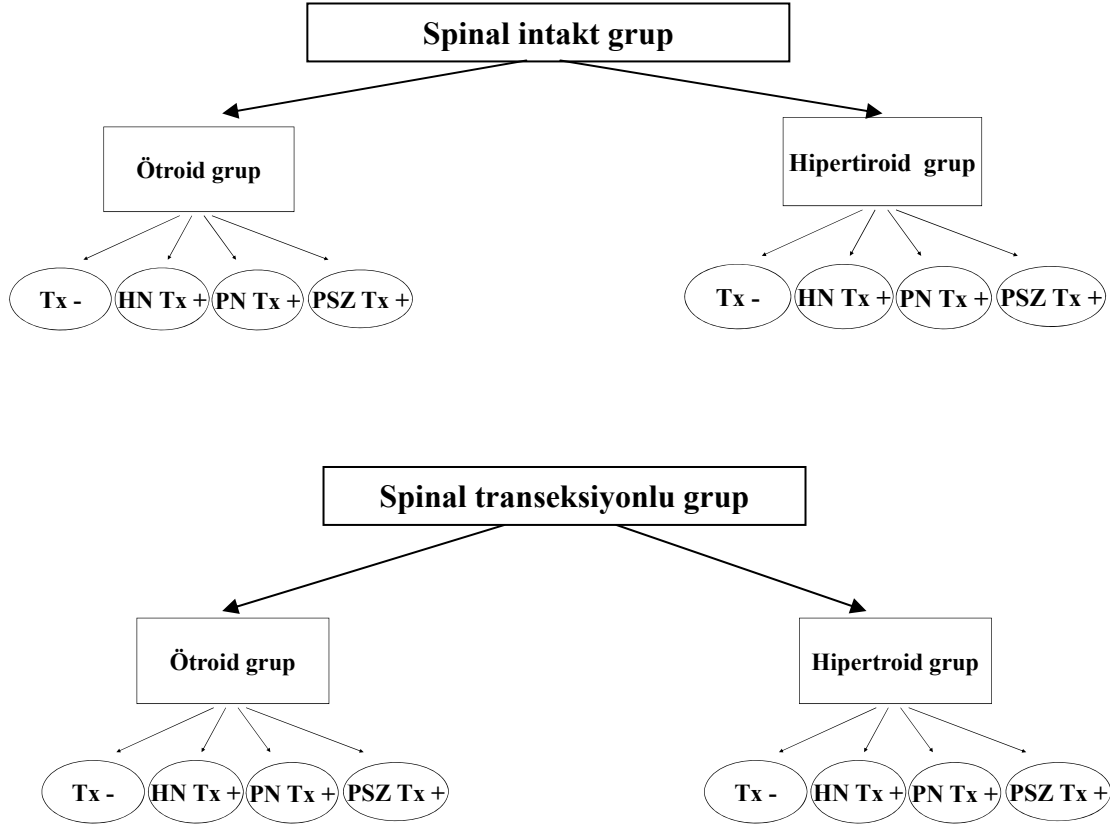
7.2. Deney grupları:

Çalışma spinal intakt ve spinal transeksiyonlu olmak üzere 2 ana gruptan oluşturuldu. Her iki ana grupta hipertroidik ve ötroidik gruplar oluşturuldu. Birinci grup tiroksin enjeksiyonu yapılan sıçanlardan, diğer grup ise tiroksin enjeksiyonu yapılmayan sıçanlardan oluşturuldu. Operasyon başlangıcında spinal intakt anagrup spinalizasyon yapılmadan ve diğer anagrup ise T8-T9 seviyesinden medulla spinalis transeksiyonu yapılarak çalışılmaya başlandı. Her bir grup 4 alt gruba ayrıldı. Bu alt grupların birine periferik sinir transeksiyonu yapılmadan, diğerlerine ise her grupta ayrı ayrı olmak üzere hipogastrik sinir, pelvik sinir ve paravertebral sempatik zincir transeksiyonu yapılarak çalışmaya devam edildi

Çalışma Grupları

1. Grup: Ötroidik spinal intakt sıçan (24 adet)
2. Grup: Hipertiroidik spinal intakt sıçan (24 adet)
3. Grup: Ötroidik spinalize sıçan (24 adet)
4. Grup: Hipertiroidik spinalize sıçan (24 adet)

İş akış şeması



7.3. Deneysel hipertiroidizm modeli

Hipertiroidizm oluşturulacak sıçanlara; 14 gün süre ile günde bir kez 250 micg/kg dozda olmak üzere subkutan enjeksiyon yolu ile tiroksin hormonu verildi (31,32). 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 (31,32). 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. Kontrol grubuna ise aynı süre içerisinde aynı saatlerde subkutan yolla 1 ml/kg dozda salin (%0,9 NaCl) enjeksiyonu yapıldı. Sıçanlar son enjeksiyon gününü takiben birinci gün içerisinde operasyona alındı. Sıçanların her birinden enjeksiyon dönemi öncesi bir kez ve operasyon öncesi bir kez olmak üzere TSH düzeylerinin belirlenmesi amacı ile 0.5 ml'lik kan örnekleri alındı ve -80 C sıcaklıkta muhafaza edilerek çalışıldı. TSH seviyesi ölçümü için, hastanemiz bünyesindeki radyasyon güvenlik kurulu

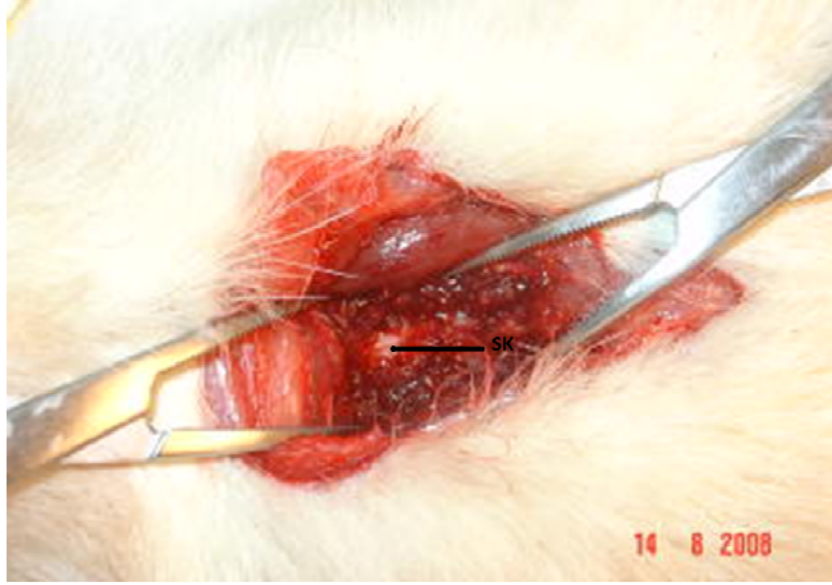
onayı alınarak sıçan serumunda radyoimmünassay yöntemi ile ölçüm yapan kitler kullanıldı (MP Biomedicals, Rat TSH RIA- 07C-90102). Ölçümlerde referans aralığı 5,0-12,5 ng/ ml olarak alındı. Hormon ölçümleri RIA yöntemi ile çalışan ölçüm kitleri ile yapıldı. Enjeksiyon döneminde sıçanlarda cilt, ciltaltı veya peritonu içine alan enfeksiyon gelişmesi çalışma dışı bırakma ölçütü olarak kabul edildi

7.4. Cerrahi işlemler

7.4.1. Spinalizasyon işemi

Sıçanlar operasyon aşamasında öncelikle 1200 mg/kg üretanın intraperitoneal enjeksiyonu ile oluşturulan anestezi altında supin pozisyonda tespit edildiler. Hava yolu açıklığının sağlanması amacı ile 2 cm'lik orta hat boyun insizyonu ile girilerek trakea kateterize edildi.

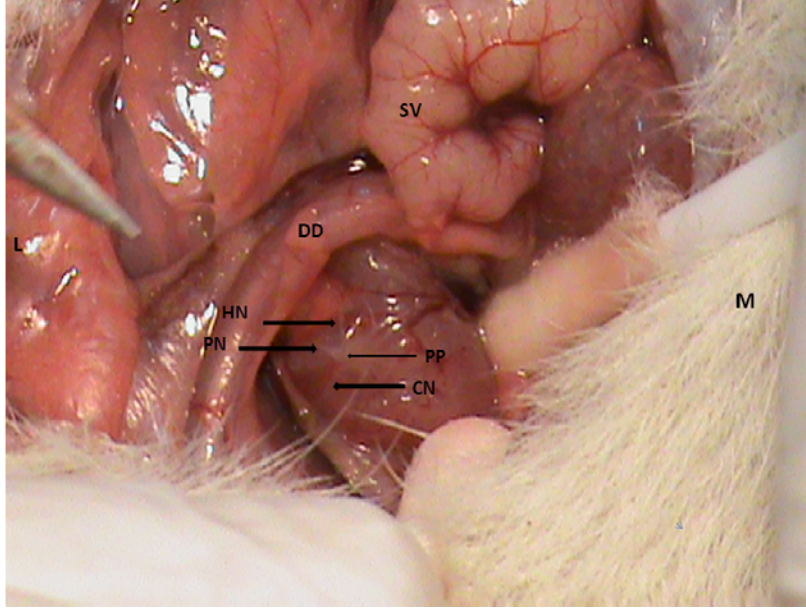
Spinalize edilecek sıçanlara pron pozisyonunda torasik vertebra üzerinde cilt insizyonu sonrası paravertebral kaslar küt yolla orta hatta spinal proseslerden diske edildi. T8-T9 düzeyinde laminektomi yapıldı, dura insize edildi ve sonra T8-T9 seviyesinde komplet spinal kord transeksiyonu yapıldı. T8-T9 seviyesinde transeksiyon yapılmasının nedeni ise bu seviyenin ejakülasyon ve ereksiyon sağlayan spinal refleks merkezlerine göre kranial ve sıçanın yaşamını sağlayan merkezlere göre de kaudal lokalizasyonda olmasından dolayıdır(79). Medulla spinalisin proksimal ve distal güdüklerin transvers yüzeylerinin ekspozisyonu ile transeksiyonun tam olup olmadığından emin olundu. Hemostaz amacıyla güdüklerin arasına emilebilen hemostat (Surgicel) yerleştirildi. Kas ve cilt sütürize edildikten sonra sıçan supin pozisyonuna çevrilerek 2 saatlik stabilizasyon süresini takiben operasyona devam edildi(27)(Resim1).



Resim 1: T8-T9 düzeyinde laminektomi sonrası spinal kordun(SK) ortaya konulması

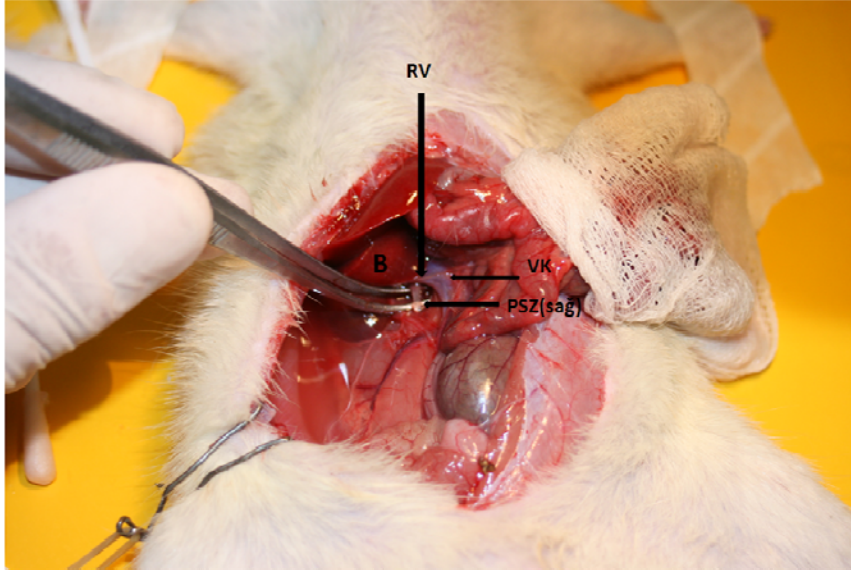
7.4.2. Periferik sinir transeksiyonları

Hipogastrik sinir transeksiyonu; 3 cm'lik orta hat alt abdominal insizyonu ile girilerek mesane ve prostat kontrilateral tarafa küçük tamponla ekarte edildi. X4 büyütme loop ile direkt görüş altında tamponla yapılan künt diseksiyonla prostat posterolateraline ulaşıldı ve major pelvik plexus bulundu. Common iliak damarlara yakın seyreden ve gangliona superiorından giren HN bulunup, major pelvik plexusun 3 mm proksimalinden transeke edildi (7). Pelvik sinir transeksiyonu; 3 cm'lik orta hat alt abdominal insizyon ile batına girilerek mesane ve prostat yine kontrilateral tarafa ekarte edildi, künt diseksiyonla prostat posterolateralinde major pelvik plexusa ulaşıldı. Plexusa lateralinden giren PN bulunarak major pelvik gangliona 5 mm posteriorda transeke edildi(7)(Resim2).



Resim 2: Prostat posterolateralinde lokalize olan pelvik pleksus ve buraya giren hipogastrik ve pelvik sinirler: PP- pelvik pleksus, HN- hipogastrik sinir, PN – pelvik sinir, CN – kavernoz sinir, DD – duktus deferens, SV – seminal vezikül, L – lateral taraf, M – mediyal taraf;

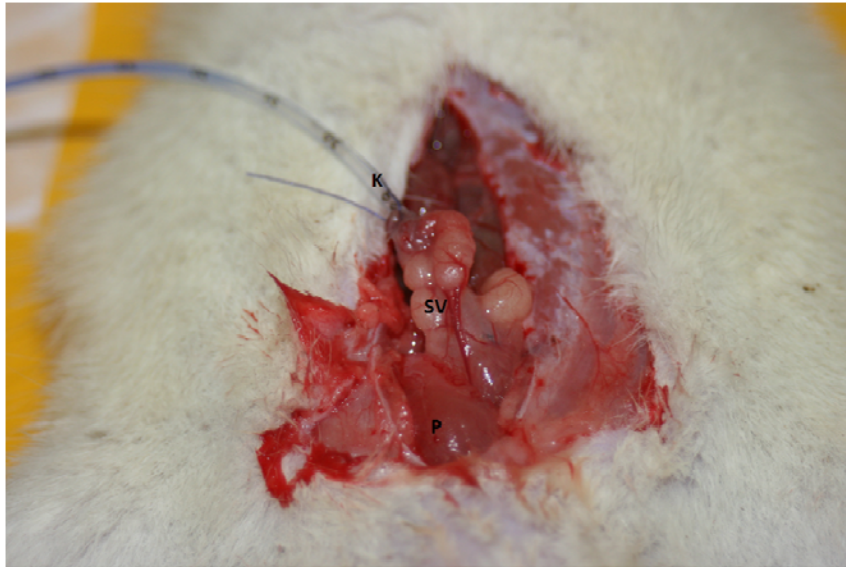
Paravertebral sempatik zincir transeksiyonu; transabdominal yaklaşımla bu kez daha uzun ve üst abdomeni kaplayan insizyonla girildi. Barsaklar ıslak spançla kontrilateral tarafa ekarte edildi. Aort ve vena kava posteriorunda lokalize olan, renal arteri landmarker olarak, paravertebral kaslar diseke edildi ve lumbar PSZ'ye ulaşıldı. Spinal kordun L4-L5 seviyesinde zincir transeke edildi(7)(Resim 3). Tüm transeksiyonlar bilateral yapıldı(7).



Resim 3: Sağ paravertebral sempatik zincir(PSZ) transeksiyonu: B – böbrek, VK – vena kava, RV – renal ven

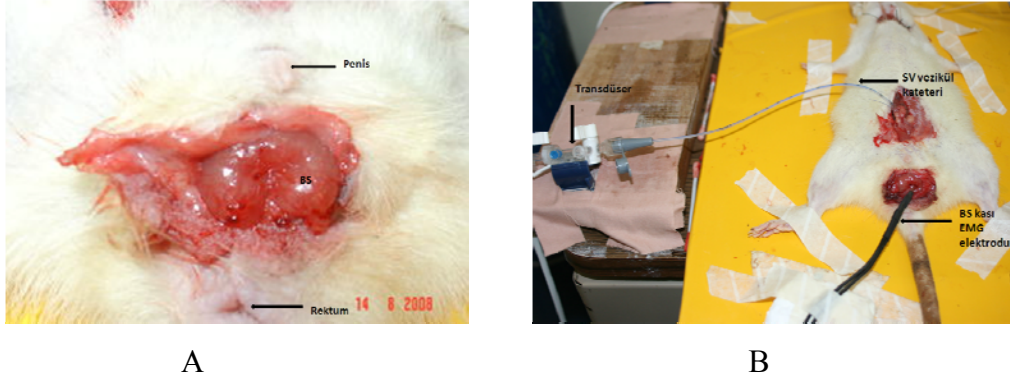
7.4.3. Ejakülasyonun değerlendirilmesi amacıyla yapılan cerrahi işlemler:

Sinir transeksiyonunu takiben mikrocerrahi teknikle tek taraflı SV disseke edilerek ana lümeninden basınç ölçümü için 5ch feeding kateterle kanulize edilip ve 5/0 emilebilen suture ile tespit edildi (7). Kateter açıklığının devamlılığının sağlanması amacıyla önceden 500 Ü/100ml heparinli serum fizyolojik ile irrigate 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.(Resim 4)



Resim 4: Seminal vezikül(SV) kateterizasyonu : P – prostat, K – kateter

Daha sonra perineal insizyon ile BS kasları disseke edildi ve bir çift 32 G çelik elektrod yerleştirilerek amplifikatöre (Biopac-300) bağlandı (7) (Resim 5).



Resim 5: A: Bulbospongioz(BS) kas diseksiyonu sonrası ortaya konulması, B: EMG aktivitenin ölçülmesi için elektrodun bağlanması ve seminal vezikül(SV) kateterinin transdüserine bağlanması.

7.5. Ejakulasyon oluşturulması ve değerlendirilen parametreler

Kateterler basınç transdüserine bağlandıktan sonra 15 dk stabilizasyon süresini takiben (7) 5mg/ml konsantrasyonunda serum fizyolojik içerisinde hazırlanmış olan PCA (Sigma Chemicals) solüsyonu i.p. olarak 5 mg/kg dozda verildi. Enjeksiyonu takiben 30 dakika süre ile ejakulasyon başlama süresi, SV içi basınç değişiklikleri ve BS kas aktiviteleri EMG ile ölçüldü (7). Çalışma süresince ilk ejakulasyon anı kaydedildi. SV içi basınç artışı emisyon fazının, BS kas kontraksiyonları da ekspulsiyon fazının fizyolojik göstergesi olarak değerlendirildi (7). Operasyon esnasında tüm sıçanlarda, PCA enjeksiyonu öncesi SV bazal basınç değerleri, PCA enjeksiyonunu takiben gelişen SV basıncındaki tonik artış değişikliği, ejakulasyon latansi süresi olarak ilk ejakulasyon gözlenene kadar geçen süre, SV fazik kontraksiyonlardaki basınç artışlarının değerleri, SV fazik kontraksiyon sayısı, SV fazik kontraksiyonunun başlangıç noktası ile ilk ritmik BS kası EMG aktivitesi başlangıcı arasındaki süre, BS EMG aktivitelerinin ortalama AUC değerleri gruplar arasında değerlendirme ölçütleri olarak kullanıldı. Çalışma sonunda kanatarak sıçanlar kurban edildi. Çalışmadan elde edilen veriler Microsoft Access programına kaydedildi.

Operasyon sonunda; PCA enjeksiyonu sonrası ejakulasyon olup olmadığı, PCA enjeksiyonu öncesi SV bazal basınç değerleri mmHg olarak, PCA enjeksiyonunu takiben gelişen SV basıncındaki tonik artış amplitüdüleri 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 ortalama eğri altındaki alan (AUC) değerleri Volt. Saniye x 10⁻⁴ olarak hesaplandı.

7.6. İstatistiksel analizler

Tüm veriler ortalama±standart hata şeklinde hesaplandı. Grup içi karşılaştırmalar One-way Anova testi ile anlamlılık olduğu takdirde sonrasında Tukey's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırma ise Student t testi ile yapıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi

8. BULGULAR

8.1.Sıçan ağırlıkları

Tüm gruplarda sıçanların ortalama ağırlıkları tablo 2’de gösterildi.

Gruplar	Ötroidik gruplar	Hipertiroidik gruplar	P değeri
Rat ağırlıkları (gr)	333,5±2,17	331,3±4,065	p>0,05

Tablo 2: Tüm grupların sıçanlarının ortalama ağırlıkları

Hipertiroidik grupta enjeksiyon dönemi başlangıç ve bitişi arasında hayvanların ortalama ağırlıklarında anlamlı fark saptandı (Tablo 3).

Gruplar	Başlangıç ağırlık(gr)	Son ağırlık (gr)	P değeri
Hipertiroidik spinal intakt	314,4±5,61	291,5±5,44	p<0,01
Hipertiroidik spinalize	348,1±3,36	315,6±5,57	p<0,0001

Tablo 3: Hipertiroidik gruplarda sıçanların başlangıç ve son ağırlıkları ve karşılaştırılması

8.2. TSH ölçümü

Sıçanların operasyona alınmadan önceki ölçülen serum TSH değerleri ötroidik grupta ortalama ± standart sapma $5,3 \pm 0,93$ ng/ml, hipertiroidik grupta $0,59 \pm 0,11$ ng/ ml olarak ölçüldü(Student T test, P<0,0001).

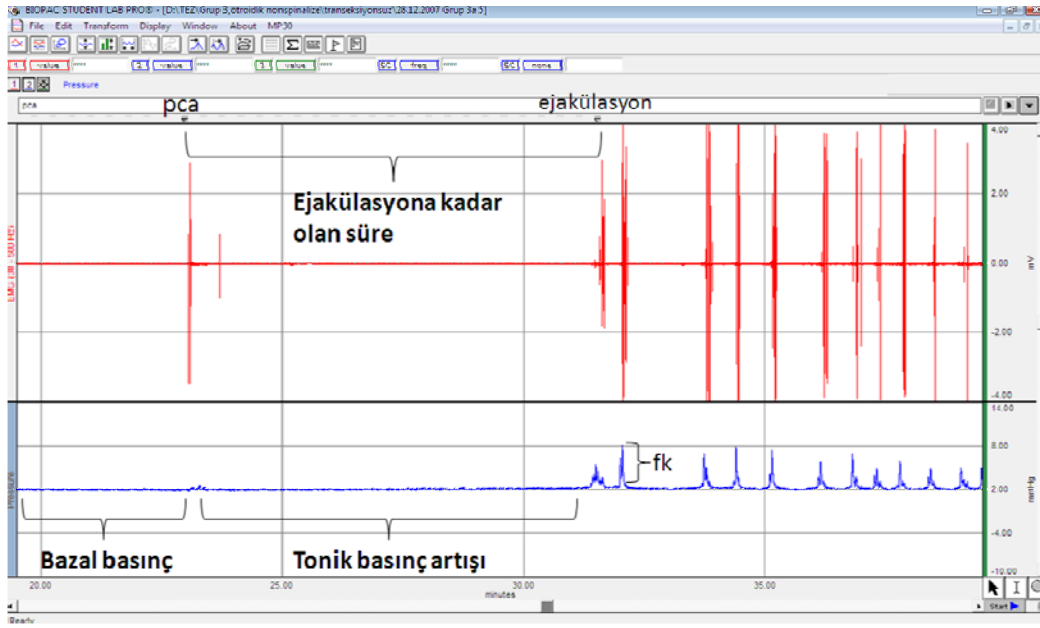
8.3 Ejakülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi

8.3.1 Spinal intakt gruplarda ejakülasyon değerlendirilmesi

8.3.1.1 Ötroidik grup

Periferik sinir transeksiyonu yapılmayan sıçanlar

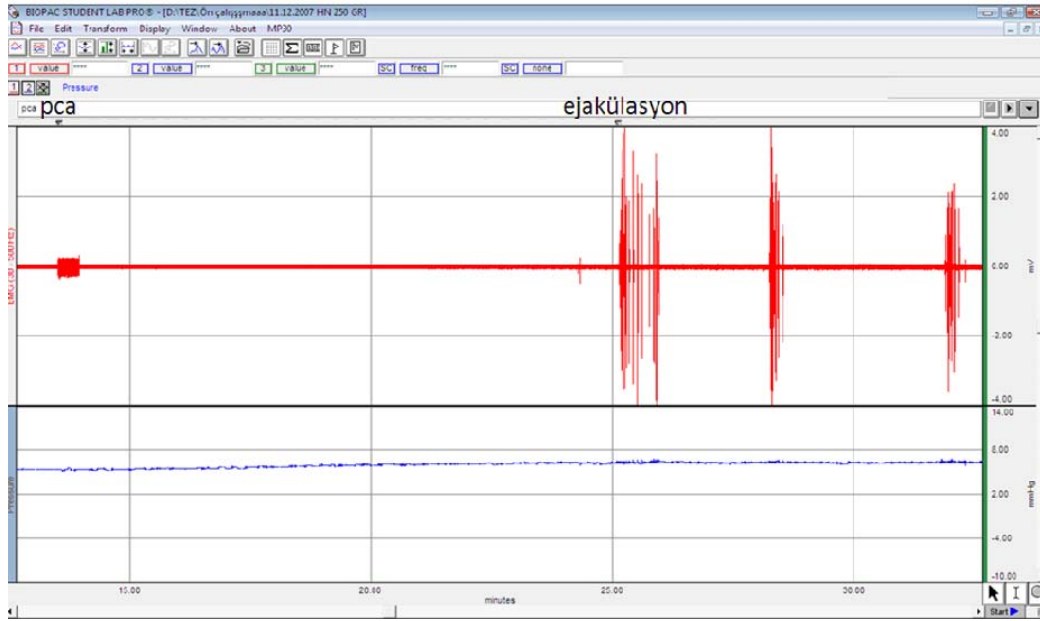
Cerrahi girişim esnasında SV kateterizasyonu ve BS kas diseksiyonu sonrası sıçanlara PCA verildi. Sıçanların hepsinde ejakülasyon, SV fazik kontraksiyonları ve BS kas kasılmaları gerçekleşti. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $4,03 \pm 0,42$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $1,04 \pm 0,12$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $33 \pm 5,47$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $4,59 \pm 1,5$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $426 \pm 49,61$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $9,345 \pm 1,28$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $4,8 \pm 0,64 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü(Şekil 6).



Şekil 6: Ötroidik spinal intakt ve periferik transeksiyon yapılmayan altgruptan örnek: kırmızı çizgi – BS kasının EMG aktivitesi, mavi çizgi – seminal vezikül lümen içi basıncı, fk – seminal vezikül fazik kontraksiyon

Hipogastrik sinir transeksiyonu yapılan sıçanlar

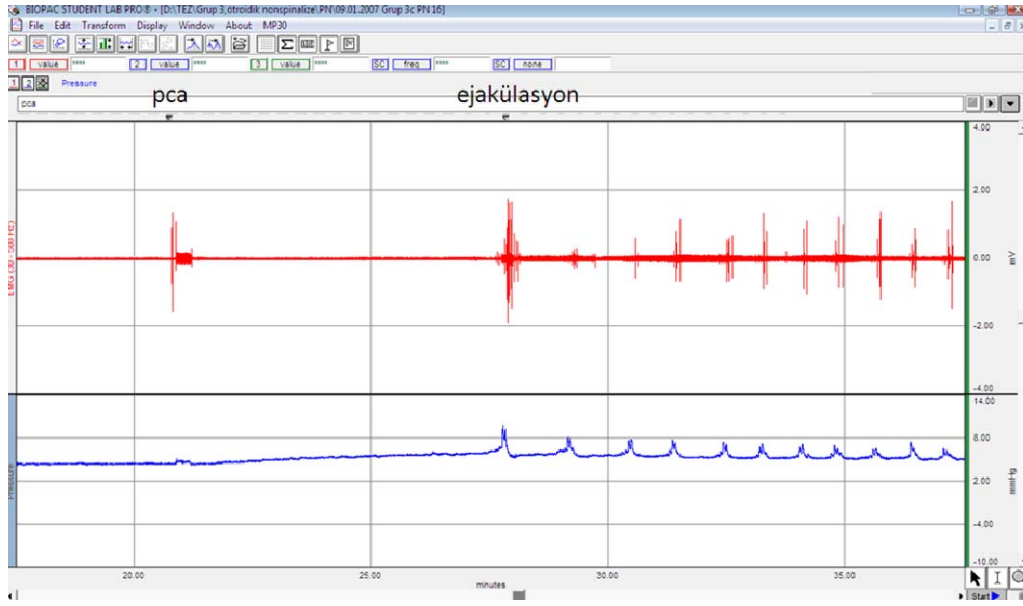
Bu grupta sıçanların bilateral HN transeksiyonu sonrası SV kateterizasyonu ve BS kas diseksiyonu yapıldı. 6 sıçanın 1'inde SV fazik kontraksiyonu gözlemlendi. Sıçanların tümünde ejakülasyon ve BS kas kasılması gerçekleşti. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $4,015 \pm 0,345$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $0,6 \pm 0,07$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $1,5 \pm 1,5$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $0,07 \pm 0,07$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $560 \pm 49,92$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $3,39 \pm 1,34 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü. SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi tek bir sıçanda ölçülebildi ve 12,08 s olarak belirlendi(Şekil 7).



Şekil 7: Ötroidik spinal intakt Hipogastrik sinir transeksiyonu yapılan altgruptan örnek: kırmızı çizgi – BS kasının EMG aktivitesi, mavi çizgi – seminal vezikül lümen içi basıncı.

Pelvik sinir transeksiyonu yapılan sıçanlar

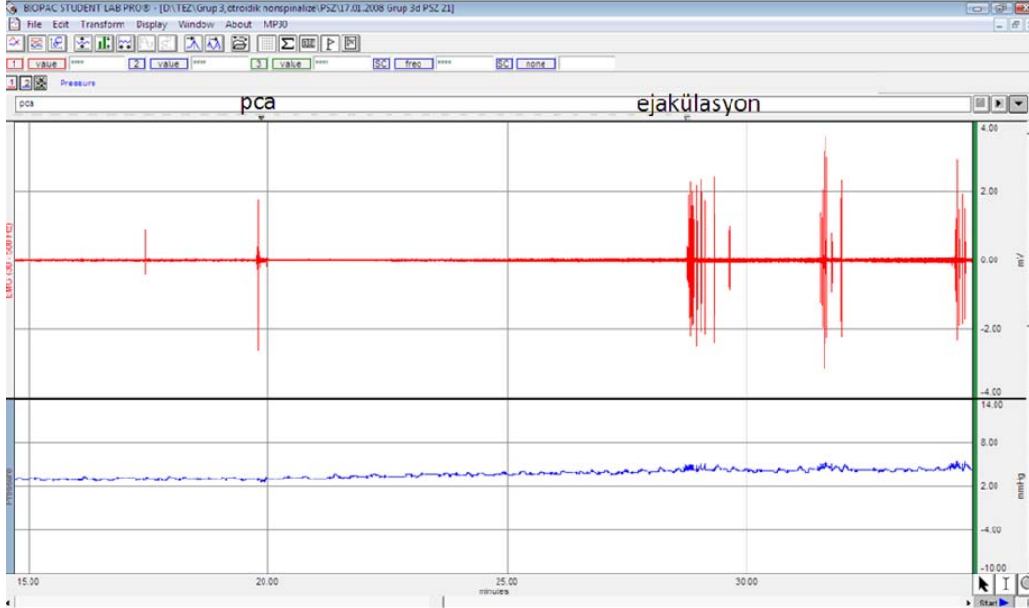
Cerrahi girişim esnasında PN transeksiyonu yapıldıktan sonra SV kateterizasyonu ve BS kas diseksiyonu yapıldıktan sonra sıçanlara PCA verildi. 2 sıçanda ejakülasyon gözlenmedi, 1 sıçanda da SV fazik kontraksiyonları gözlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $4,07 \pm 0,6$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $0,81 \pm 0,23$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $16,67 \pm 6,44$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $2,065 \pm 0,5$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $828,3 \pm 286,9$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $7,28 \pm 1,16$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $3,68 \pm 0,91 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü(Şekil 8).



Şekil 8: Ötroidik spinal intakt pelvik sinir transeksiyonu yapılan altgruptan örnek: kırmızı çizgi – BS kasının EMG aktivitesi, mavi çizgi – seminal vezikül lümen içi basıncı.

Paravertebral sempatik zincir transeksiyonu yapılan sıçanlar

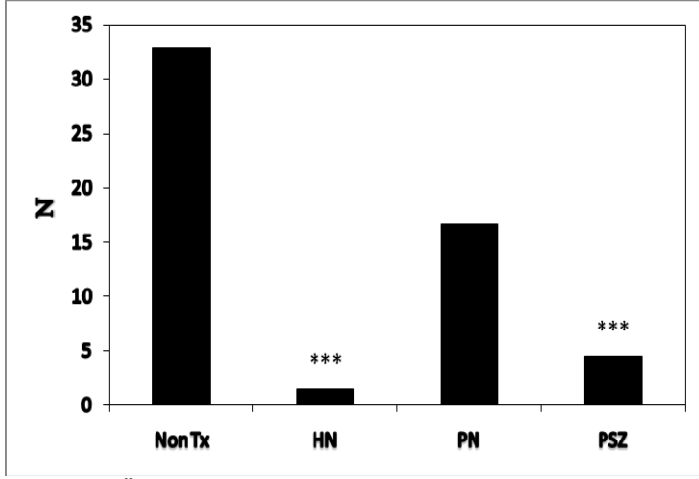
Cerrahi girişim esnasında PSZ transeksiyonu yapıldıktan sonra SV kateterizasyonu ve BS kas diseksiyonu yapıldı. PCA verildikten sonra sıçanların hepsinde ejakülasyon oldu, fakat üçünde SV fazik kontraksiyonları gözlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $3,9 \pm 0,39$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $0,53 \pm 0,12$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $4,5 \pm 2,06$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $0,36 \pm 0,17$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $670,4 \pm 107$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $8,03 \pm 1,0s$, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $3,17 \pm 0,46 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü(Şekil 9).



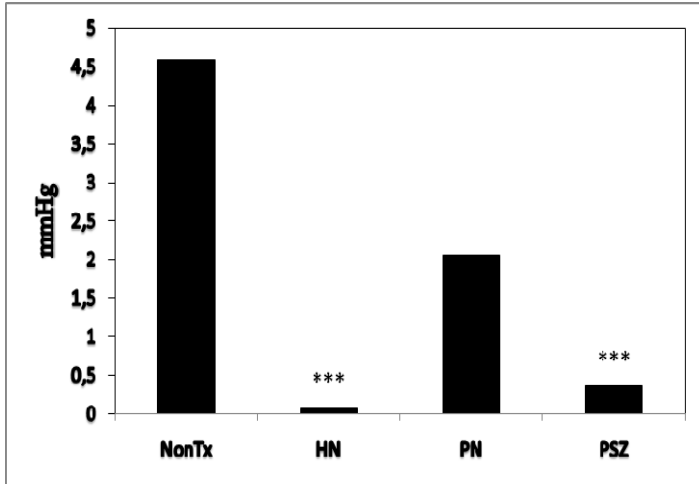
Şekil 9: Ötroidik spinal intakt paravertebral sempatik zincir transeksiyonu yapılan altgruptan örnek: kırmızı çizgi – BS kasının EMG aktivitesi, mavi çizgi – seminal vezikül lümen içi basıncı.

Grup içi analiz

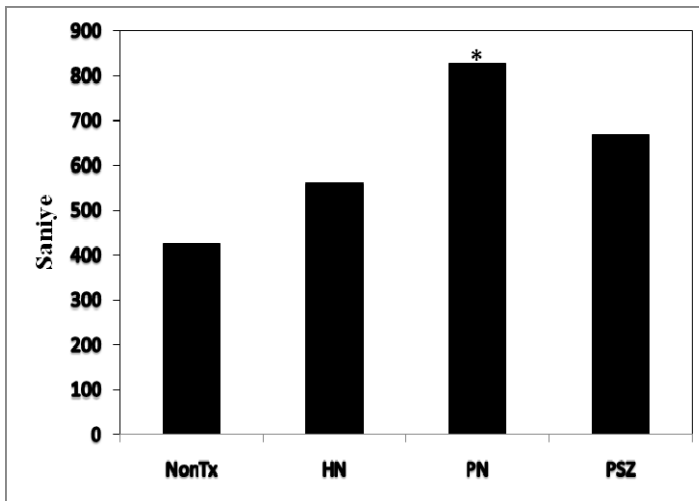
Bu grupta alt grupları birbiriyle karşılaştırdığımızda SV bazal basınç, tonik basınç amplitüdü, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi ve BS kası AUC değerlerinde istatistiksel fark bulunmazken, HN ve PSZ transeksiyonu yapılan altgruplarda SV fazik kasılma sayısı ve SV fazik kasılma maksimum amplitüdü değerlerinde periferik transeksiyon yapılmayan altgruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p < 0,001$) (Şekil 10 ve 11). PN alt grubunda da aynı değerlerde azalma gözlemlendi, fakat istatistiksel anlamlılık gözlemlenmedi. PN transeksiyonu yapılan altgrupta ejakülasyona kadar sürede transeksiyonsuz altgruba göre uzama gözlemlendi ($p < 0,05$) (Şekil 12). HN transeksiyonu yapılan altgrupta SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi tek bir değer olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı.



Şekil 10: Ötroidik spinal intakt grup SV fazik kasılma sayısı: Non Tx – periferik transeksiyonsuz; HN – hipogastrik sinir transeksiyonu; PN – pelvik sinir transeksiyonu; PSZ – paravertebral sempatik zincir transeksiyonu. (***) $p < 0.001$



Şekil 11: Ötroidik spinal intakt grup SV kasılma maksimum amplitüdü (mmHg): Non Tx – periferik transeksiyonsuz; HN – hipogastrik sinir transeksiyonu; PN – pelvik sinir transeksiyonu; PSZ – paravertebral sempatik zincir transeksiyonu. (***) $p < 0,001$

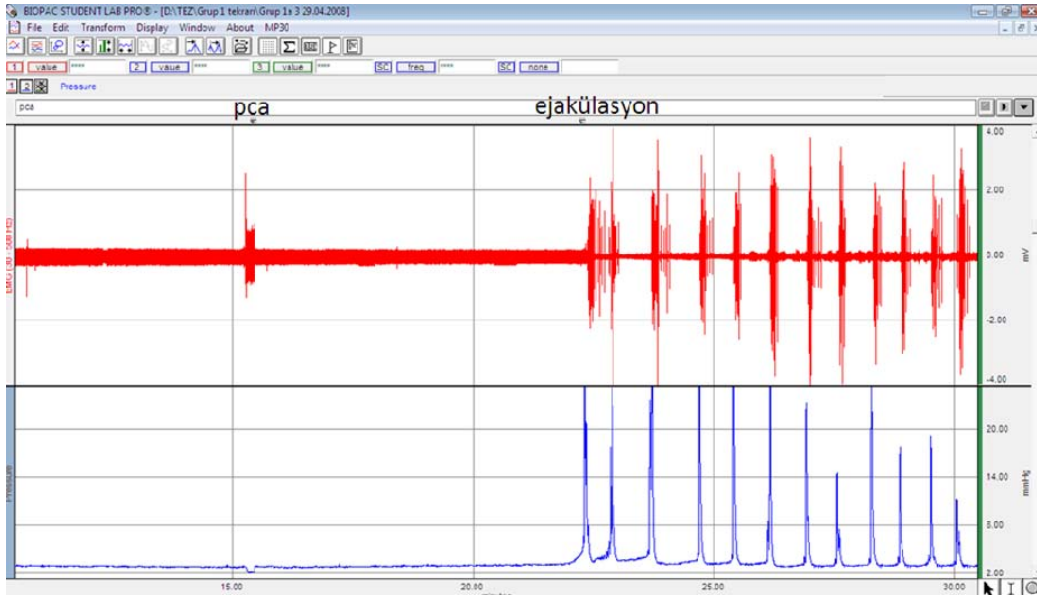


Şekil 12 : Ötroidik spinal intakt grup ejakülasyona kadar olan süre (saniye) : Non Tx – periferik transeksiyonsuz; HN – hipogastrik sinir transeksiyonu; PN – pelvik sinir transeksiyonu; PSZ – paravertebral sempatik zincir transeksiyonu. (*) $p < 0,05$

8.3.1.2 Hipertiroidik grup

Periferik sinir transeksiyonu yapılmayan sıçanlar

Cerrahi girişim esnasında SV kateterizasyonu ve BS kas diseksiyonu sonrası sıçanlara PCA verildi. Sıçanların hepsinde ejakülasyon, SV fazik kontraksiyonları ve BS kas kasılmaları gerçekleşti. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $3,115 \pm 0,42$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $2,29 \pm 0,255$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $57,5 \pm 3,085$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $21,11 \pm 6,42$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $261 \pm 7,25$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $5,05 \pm 0,44$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $13,62 \pm 3,66 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü(Şekil 13).



Şekil 13: Hipertiroidik spinal intakt periferik transeksiyon yapılmayan altgruptan örnek: kırmızı çizgi – BS kasının EMG aktivitesi, mavi çizgi – seminal vezikül lümen içi basıncı

Hipogastrik sinir transeksiyonu yapılan sıçanlar

Bu grupta sıçanların bilateral HN transeksiyonu sonrası SV kateterizasyonu ve BS kas diseksiyonu yapıldı. 6 sıçanın 2'inde SV fazik kontraksiyonları gözlenmedi. 6 sıçanın 2'inde de ejakülasyon gerçekleşmedi. Sıçanların tümünde BS kas kasılması gerçekleşti. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $4,73 \pm 0,525$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $1,27 \pm 0,33$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $11,17 \pm 4,46$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $0,95 \pm 0,64$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $452,6 \pm$

85,7s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $10,82 \pm 6,26s$, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $10,39 \pm 2,26 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

Pelvik sinir transeksiyonu yapılan sıçanlar

Cerrahi girişim esnasında PN transeksiyonu yapıldıktan sonra SV kateterizasyonu ve BS kas diseksiyonu yapıldıktan sonra sıçanlara PCA verildi. Sıçanların hepsinde ejakülasyon, SV BS kas kasılmaları gözlemlendi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $4,69 \pm 0,29$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $1,2 \pm 0,25$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $38,67 \pm 4,43$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $11,21 \pm 3,92$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $522,3 \pm 164,1s$, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $6,6 \pm 2,46$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $8,197 \pm 1,73 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

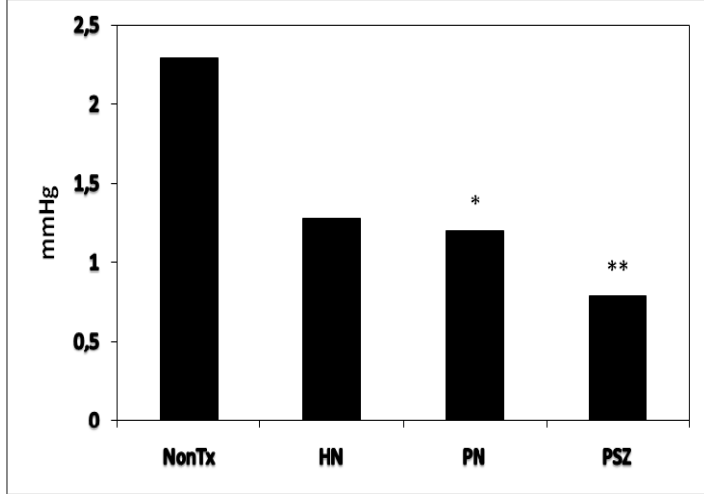
Paravertebral sempatik zincir transeksiyonu yapılan sıçanlar

Cerrahi girişim esnasında PSZ transeksiyonu yapıldıktan sonra SV kateterizasyonu ve BS kas diseksiyonu yapıldı. PCA verildikten sonra sıçanların hepsinde ejakülasyon ve BS kasılmaları oldu, fakat üçünde SV fazik kontraksiyonları gözlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $3,32 \pm 0,43$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $0,78 \pm 0,22$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $15,17 \pm 7,56$, SV fazik kontraksiyonlarının maksimum amplitüdü $0,96 \pm 0,52$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $322 \pm 54,56$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $2,58 \pm 0,85s$, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $10,16 \pm 2,4 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

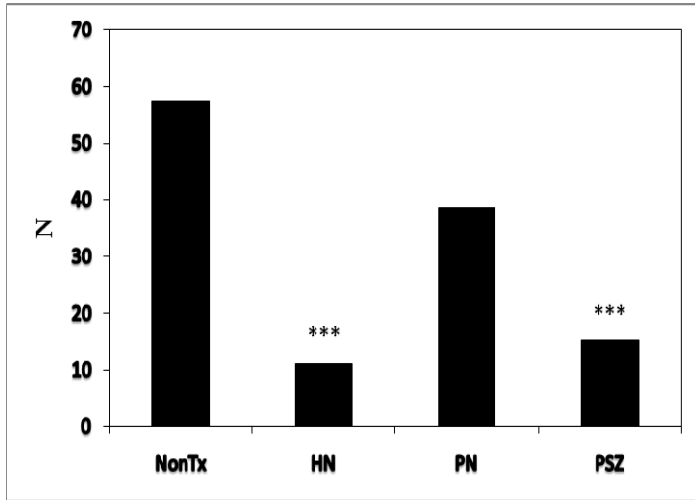
Grup içi analiz:

Bu grupta altgruplardaki verileri birbiriyle karşılaştırdığımızda SV bazal basınç değerlerinde fark saptanmadı. Tonik basınç artışı amplitüdünde transeksiyonsuz altgruba göre PN($p<0,05$) ve PSZ($p<0,01$) altgruplarında anlamlı azalma gözlenirse de, HN grubundaki azalmada istatistiksel anlamlılık gözlenmedi(Şekil 14). SV kasılma sayısında PN altgubunda fark gözlenmezken, HN($p<0,001$) ve PSZ altgurblarında ($p<,001$) istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi(Şekil 15). SV fazik kasılma maksimum amplitüdünde azalma HN ve PSZ altgruplarında transeksiyonsuz altgruba oranla istatistiksel anlamlı olsada($p<0,001$), PN grubundaki azalmada istatistiksel anlamlılık bulunamadı(Şekil 16). Her üç altgrupta transeksiyonsuz altgruba göre ejakülasyona kadar olan sürede artış oldu, fakat istatistiksel

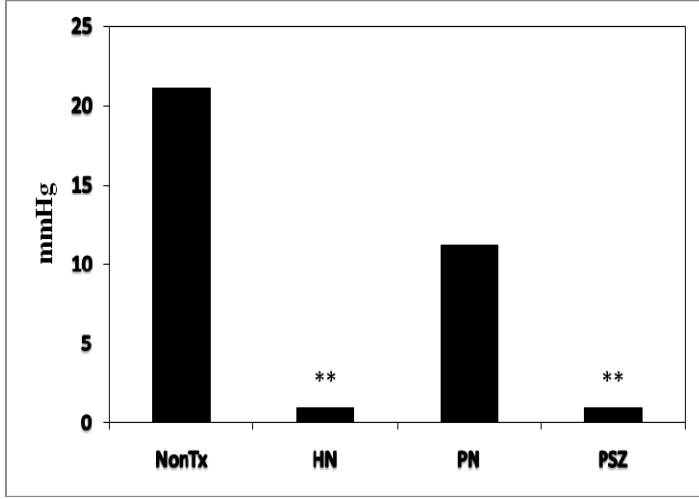
olarak anlamlı değildi. SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresinde gruplar arası fark gözlenmedi. BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değerinde ise her üç alt grupta transeksiyonsuz gruba oranla azalma oldu, fakat istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi.



Şekil 14: Hipertiroidik spinal transeksiyonlu grup SV tonik basınç amplitüdü (mmHg) : Non Tx – periferik transeksiyonsuz; HN – hipogastrik sinir transeksiyonu; PN – pelvik sinir transeksiyonu; PSZ – paravertebral sempatik zincir transeksiyonu. (* p<0,05; ** p<0,01)



Şekil 15: Hipertiroidik spinal transeksiyonlu grup SV fazık kasılma sayısı: Non Tx – periferik transeksiyonsuz; HN – hipogastrik sinir transeksiyonu; PN – pelvik sinir transeksiyonu; PSZ – paravertebral sempatik zincir transeksiyonu (***) p<0,001)



Şekil 16: Hipertiroidik spinal transeksiyonlu grup SV vazik kasılma maksimum amplitüdü (mmHg) : Non Tx – periferik transeksiyonsuz; HN – hipogastrik sinir transeksiyonu; PN – pelvik sinir transeksiyonu; PSZ – paravertebral sempatik zincir transeksiyonu (** p<0,01)

8.3.1.3. Ötroidik ve hipertiroidik grupların parametrelerinin karşılaştırılması

Seminal vezikül bazal basıncı.

SV bazal basıncında tüm altgrup karşılaştırmalarında ötroidik ve hipertiroidik sıçanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Seminal vezikül tonik basınç amplitüdü

SV tonik basınç amplitüd değerinde periferik transeksiyon yapılmayan altgrupun hipertiroidik sıçanlarında ötroidik sıçanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi(p<0,01). Diğer periferik transeksiyon yapılan HN, PN, PSZ altgruplarında ise hipertiroidik ve ötroidik sıçanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi(Resim 17).

Seminal vezikül vazik kasılma sayısı

Periferik transeksiyon yapılmayan ve PN altgruplarında hipertiroidik sıçanlarda ötroidik sıçanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı(p<0,01 ve p<0,05). HN ve PSZ altgruplarında ise anlamlı fark gözlenmedi(Resim 17).

Seminal vezikül fazik kasılma maksimum amplitüdü

Periferik transeksiyon yapılmayan ve PN altgruplarında hipertiroidik sıçanlarda ötroidik sıçanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi($p<0,05$ ve $p<0,05$). HN ve PSZ altgruplarında ise istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi(Şekil 17).

Seminal vezikül fazik kasılması ve BS kasılması arası süre

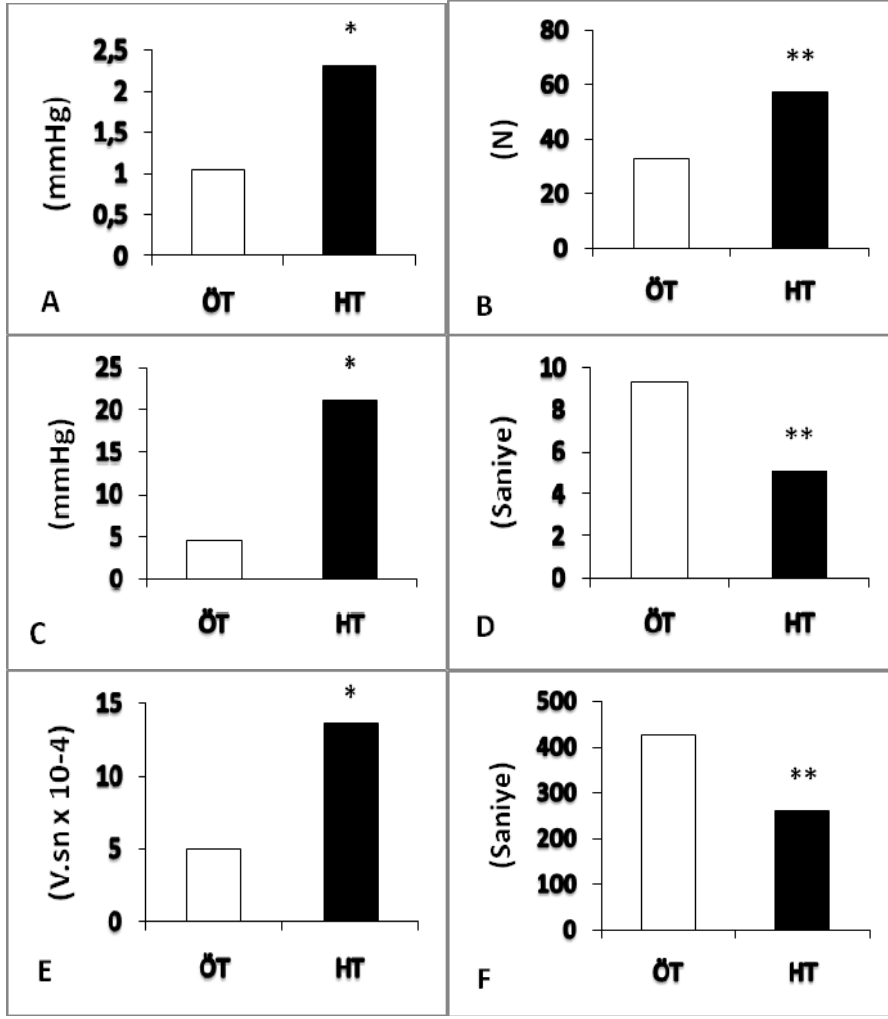
Periferik transeksiyon yapılmayan alt grupta hipertiroidik sıçanlara oranla bu parametrede istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalma gözlendi ($P<0,01$)(Şekil 17).

Bulbospongioz kası kasılmaları EMG eğri altında alanı

Tüm altgrupların hipertiroidik sıçanlarında ötroidik sıçanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi($p<0,05$)(Şekil 17).

Ejakülasyona kadar olan süre

Periferik transeksiyon yapılmayan ve PSZ transeksiyonu yapılan hipertiroidik sıçanlarda ejakülasyona kadar olan süre parametresinde ötroidik sıçanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı kısalma gözlendi($p<0,01$, $p<0,05$). HN ve PN altgruplarında ise parametrede hipertiroidik ve ötroidik sıçanlar arasında istatistik anlamlı fark gözlenmedi(Şekil 17).



Şekil 17: Spinal intakt periferik transeksiyon yapılmayan ötroidik (ÖT) ve hipertiroidik(HT) grupların ejakülasyon parametrelerinin karşılaştırılması: A – SV tonik basınç maksimal amplitüdü, B – SV fazik kasılma sayısı, C – SV fazik kasılma maksimal amplitüdü, D – SV fazik kasılma ve BS kası kasılması arası süre, E – BS kası EMG aktivitesi AUC değeri, D – Ejakülasyona kadar olan süre:(* p<0,05, ** p<0,001)

8.3.2 Spinal transeksiyonlu gruplarda ejakülasyon değerlendirilmesi

8.3.2.1. Ötroidik grup

Periferik sinir transeksiyonu yapılmayan sıçanlar

PCA verildikten sonra sıçanların hepsinde ejakülasyon, SV fazik kontraksiyonları ve BS kas kasılmaları gerçekleşti. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $4,115 \pm 0,55$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $1,74 \pm 0,17$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $14,67 \pm 3,87$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $3,43 \pm 0,67$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $1229 \pm 79,11$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu

arasındaki interval süresi $8,72 \pm 1,04$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $7,93 \pm 2,9 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

Hipogastrik sinir transeksiyonu yapılan sıçanlar

PCA verildikten sonra 6 sıçanın 2’de ejakülasyon olmadı, diğerlerinde ise 1 damla şeklinde ejakülat gözlemlendi. 3 sıçanda SV fazik kontraksiyonları, 2 sıçanda ise BS kasının kasılmaları gözlemlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $3,89 \pm 0,38$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $0,67 \pm 0,12$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $4,18 \pm 2,04$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $0,28 \pm 0,13$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $1262 \pm 163,8$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $6,98 \pm 2,67$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $1,2 \pm 0,6 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

Pelvik sinir transeksiyonu yapılan sıçanlar

PCA verildikten sonra 2 sıçanda ejakülasyon gözlemlenmedi, sıçanların 2’de damla şeklinde ejakülasyon gözlemlendi, 1 sıçanda da SV fazik kontraksiyonları gözlemlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $5,5 \pm 0,67$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $1,235 \pm 0,33$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $8,33 \pm 3,91$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $1,92 \pm 0,64$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $1148 \pm 116,9$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $9,48 \pm 1,42$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $17,9 \pm 6,92 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

Paravertebral sempatik zincir transeksiyonu yapılan sıçanlar

PCA verildikten sonra sıçanların 3’ünde ejakülasyon(damla şeklinde), 4’ünde SV fazik kontraksiyonları, 2’sinde BS kasının kasılmaları gözlemlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $4,045 \pm 0,34$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $0,62 \pm 0,155$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $6,33 \pm 4,01$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $0,53 \pm 0,335$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $897 \pm 54,7$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $12,7 \pm 6,6$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $3,42 \pm 2,71 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

8.3.2.2 Hipertiroidik grup

Periferik sinir transeksiyonu yapılmayan sıçanlar

PCA verildikten sonra sıçanların 1'inde ejakülasyon gözlenmezken, diğerlerinde ise normal ejakülasyon görüldü. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $4,51 \pm 0,67$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $1,52 \pm 0,225$ mmHg, SV kasılma sayısı $13,33 \pm 4,01$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $7,9 \pm 3,45$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $1087 \pm 151,5$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $8,7 \pm 1,1$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $9,6 \pm 4,06 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü

Hipogastrik sinir transeksiyonu yapılan sıçanlar

PCA verildikten sonra 6 sıçanın 1'inde ejakülasyon gözlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç $4,92 \pm 0,7$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $1,52 \pm 0,51$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $25,67 \pm 4,9$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $4,23 \pm 2,5$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $856,2 \pm 38,63$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $12,18 \pm 3,95$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $4,44 \pm 1,05 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

Pelvik sinir transeksiyonu yapılan sıçanlar

PCA verildikten sonra 3 sıçanda ejakülasyon, 1 sıçanda da SV fazik kontraksiyonları gözlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $5,59 \pm 0,73$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $1,26 \pm 0,44$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $8,83 \pm 2,7$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $14,48 \pm 8,755$ mmHg, ejakülasyona kadar süre 1241 ± 306 s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $4,86 \pm 1,03$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $10,68 \pm 3,72 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü

Paravertebral sempatik zincir transeksiyonu yapılan sıçanlar

PCA verildikten sonra 3 sıçanda SV fazik kasılmaları, 1 sıçanda BS kasının kasılmaları ve 2 sıçanda da ejakülasyon gözlenmedi. PCA verilmeden önce SV bazal basınç ortalaması $3,715 \pm 0,14$ mmHg, PCA verildikten sonra SV tonik basınç amplitüdü $0,76 \pm 0,12$ mmHg, SV fazik kasılma sayısı $13,17 \pm 6,47$, SV fazik kontraksiyonların maksimum amplitüdü $1,34 \pm 0,77$ mmHg, ejakülasyona kadar süre $937,3 \pm 103,1$ s, SV kontraksiyonu ile BS kas kontraksiyonu arasındaki interval süresi $9,195 \pm 0,955$ s, BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri AUC değeri $6,31 \pm 1,39 \cdot 10^{-4}$ V.s olarak ölçüldü.

8.3.3. Spinal transeksiyonlu grupların karşılaştırılması

Periferik sinir transeksiyonu yapılmayan ötroidik ve hipertiroidik sıçanlar

Bu altgrupta tüm parametrelerin birbiriyle karşılaştırılmasında ötroidik ve hipertiroidik sıçanlar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Ejakülasyon parametreleri	Ötroidik sıçanlar	Hipertiroidik sıçanlar	P değeri
SV bazal basınç(mmHg)	$4,115 \pm 0,55$	$4,51 \pm 0,67$	$p > 0,05$
SV tonik basınç amplitüdü(mmHg)	$1,74 \pm 0,17$	$1,52 \pm 0,225$	$p > 0,05$
SV fazik kasılma sayısı	$14,67 \pm 3,87$	$13,33 \pm 4,01$	$p > 0,05$
SV fazik kasılma maksimal amplitüdü(mmHg)	$3,43 \pm 0,67$	$7,9 \pm 3,45$	$p > 0,05$
SV fazik kasılma ve BS kasılma arası süre(s)	$8,72 \pm 1,04$	$8,7 \pm 1,1$	$p > 0,05$
BS EMG AUC(10^{-4} V.s)	$7,93 \pm 2,9$	$9,6 \pm 4,06$	$p > 0,05$
Ejakülasyona kadar olan süre(s)	$1229 \pm 79,11$	$1087 \pm 151,5$	$p > 0,05$

Tablo 4: Periferik transeksiyon yapılmayan spinal transeksiyonlu ötroidik ve hipertiroidik altgruplarda ejakülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

8.3.4. Ötroidik, hipertiroidik spinal intakt ve spinal transeksiyon yapılan hipertiroidik grupların karşılaştırılması

Hipertiroidizmin ve T8 - 9 düzeyinde spinal transeksiyonun ötroidik spinal intakt sıçan üzerinde olan etkisini değerlendirmek amacıyla periferik transeksiyon yapılmayan ötroidik spinal intakt, hipertiroidik spinal intakt ve hipertiroidik spinal transeksiyonlu grupları 3'lü istatistik analizi yapıldı. Analiz sonuçlarını tablo 5'te gösterdik.

Ejakülasyon parametreleri	1.Ötroidik spinal intakt	2.Hipertiroidik spinal intakt	3.Hipertiroidik spinalize	İstatistiksel analiz(1vs2,2vs3,1vs3 sırasıyla)
SV bazal basınç	4,03 ± 0,42	3,115 ± 0,42	4,51 ± 0,67	P > 0.05 p>0,05 p>0,05
SV tonik basınç amplitüdü	1,04 ± 0,12	2,29 ± 0,255	1,52 ± 0,225	P < 0.01 p<0,05 p>0,05
SV fazik kasılma sayısı	33 ± 5,47	57,5 ± 3,085	13,33 ± 4,01	P < 0.01 p<0,001 p<0,05
SV fazik kasılma maksimal amplitüdü	4,59 ± 1,5	21,11 ± 6,42	7,9 ± 3,45	P < 0.05 p>0,05 P > 0.05
SV fazik kasılma ve BS kası kontraksiyonu arası süre	9,345 ± 1,28	5,05 ± 0,44	8,7 ± 1,1	P < 0.01 p<0,05 P > 0.05
BS EMG AUC	4,8 ± 0,64	13,62 ± 3,66	9,6 ± 4,06	P < 0.05 p>0,05 p>0,05
Ejakülasyona kadar olan süre	426 ± 49,61	261 ± 7,25	1087 ± 151,5	P < 0.01 p<0,001 P < 0.01

Tablo 5: Ötroidik spinal intakt, hipertiroidik spinal intakt, hipertiroidik spinalize gruplarının periferik transeksiyonsuz altgrup parametrelerinin karşılaştırılması

9. TARTIŞMA

Çalışmamızda daha önce klinik ve deneysel olarak in vivo birlikteliği gösterilmiş olan PE ile hipertiroidizm arasındaki ilişkinin fizyopatolojik temelleriyle birlikte hipetiroidizmin PE üzerine etkili olduğu nöronal basamaklar araştırıldı. Bu amaçla, literatürde yer alan anesteziye sıçanlarda periferik transeksiyonu takiben PCA ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modelini kullandık(7). Yaptığımız çalışmada literatürdeki ejakülasyon modeliyle uyumlu bulgular elde ettiğimizi gördükten sonra hipertiroidinin ejakülasyon parametreleri ve ejakülasyon oluşmasından sorumlu yolaklar üzerine olan etkilerinin araştırılması amacıyla literatürde ilk defa hiperitiroidik sıçanlara da bu model uygulandı(96). Yapılan karşılaştırılmalı analizlerde hipertiroidinin ejakülasyonun hem emisyon hem de ekspulsiyon fazlarını ayrı ayrı etkilemekte(96) ve emisyon fazına olan etkisinin sempatik yolaklar üzerinden olduğunu gösterebildik. Bu etkileşimin santral sinir sisteminde beyinde veya spinal seviyede olduğunu gösterilmesi amacıyla yine aynı model üzerinde literatürde ilk defa hem ötroidik hem de hipertiroidik sıçanlara T8-9 seviyesinde akut spinal transeksiyon uyguladık. Daha önce spinal intakt grupta hipertiroidik sıçanlarda ötroidiklere oranla elde ettiğimiz istatistiksel anlamlı fark, spinal transeksiyon yapıldığında ortadan kalktı. Bununla da hipertiroidinin ejakülasyon üzerine olan etkisinin santral sinir sistemi T8 seviyesi üzerinde sempatik sistem üzerinden olduğunu gösterdik.

Sıçanların vücut ağırlıklarındaki değişim; literatür ile uyumlu şekilde olasılıkla hipertiroidizmin metabolizma hızını artırıcı etkisi ile ilişkili olarak hipertiroid grupta daha düşük bulundu (Tablo 3)(34).

Hipertiroidizm oluşturmak üzere sıçanlara orta dereceli hipertiroidizm oluşturduğu bilinen dozlarda L-Tiroksin enjeksiyonu yapıldı. Tiroid hormon durumu sıçan serumlarında ölçülen TSH seviyeleri ile değerlendirildi. Elde edilen değerler kontrol grubu olan ötroidik gruplarla karşılaştırıldığında hipertiroidik grupta hedeflendiği gibi hipertiroidizm olduğu gösterildi(31,32).

Çalışmamızda Clement ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde farklı seviyelerde periferik sinir transeksiyonu yaptıktan sonra PCA ile oluşturulan ejakülasyon modeli uygulandı (7). Clement ve ark yaptığı çalışmadan farklı olarak biz çalışmamızda 3 yerden periferik transeksiyon yaptık; emisyon fazını etkileyen Hipogastrik sinir, Paravertebral Sempatik Zincir transeksiyonu(Sempatik sistem) ve Pelvik sinir transeksiyonu(Parasempatik sistem) (7). Clement ve ark, Cihan ve ark yaptığı çalışmalarda olduğu gibi, bizim sıçanlarda da PCA

verilmesi sonrası SV’de tonik ve fazik basınç artışları, BS kasta kontraksiyonlar ve ejakülasyon oluştuğu gözlemlendi.

Öncelikle tüm periferik sinir transeksiyonları sonrası elde edilen ejakülasyon parametreleri periferik sinir transeksiyonu yapılmayan kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. Tüm gruplardaki SV bazal basınç değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı çıkmaması SV kateterizasyon tekniğinin ve monitorizasyonunun standardize olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ötroidik grupta periferik sinir transeksiyonlu altgruplarda transeksiyonsuz altgruba oranla SV tonik basınç amplitüdünde azalma olsa da istatistiksel fark gözlenmedi. Benzer olarak Clement ve arkadaşları, periferik sinir transeksiyonu yapılan gruplarda SV tonik basınç amplitüd değerlerinde kontrole göre fark gözlenmediğini bildirmişlerdi. SV’in bu şekilde zayıf ve yavaş kasılmasının, PCA’in SV düz kas hücreleri üzerine direk etki göstererek noradrenalin salınımının gerçekleştirilmesi sonucu oluştuğu şeklinde yorumlamışlardır(7,80).

Yapılan deneysel çalışmalarla, ejakülasyonun emisyon fazının sempatik otonomik nukleusların kontrolü altında olduğu gösterilmiştir. Buna ilave olarak parasempatik sistemin de vaz deferens kasılmalarında rolü olduğu gösterilmiştir(81). Biz de çalışmamızda, ötroidik spinal intakt grupta transeksiyonsuz grup ve periferik sinir transeksiyonlarını karşılaştırdığımızda; HN ve PSZ transeksiyonunun, emisyon fazının önemli parametreleri olan SV fazik kasılmalarının maksimum amplitüd değerini ve tekrarlayan fazik kasılma sayısını istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğünü saptadık(Şekil 10 ve 11). Hatta HN Tx altgrubunda 6 sıçanın 5’inde, PSZ Tx altgrubunda ise 6 sıçanın 3’ünde fazik kasılmalar hiç gözlenmedi. PN transeksiyonu ise fazik kasılma maksimum amplitüdünü ve fazik kasılma sayısını iki katına düşürse de istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Clement ve arkadaşlarının yaptığı deneyde de HN ve PSZ transeksiyonlarının SV fazik kasılma maksimum amplitüd değerini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşürmüştür. Çalışmamızda ek olarak tekrarlayan SV fazik kasılma sayısında ki azalmayı göstermemiz bu teoriyi daha da kuvvetle desteklemektedir. Clement’in çalışmasında bizden farklı olarak PN transeksiyonu anlamlı derecede SV fazik kasılma maksimum amplitüdünü düşürmüştür. Preganglionik sempatik nöronların bir kısmı PSZ’nin içinde kaudal olarak ilerleyip pelvik sinir vasıtasıyla pelvik pleksusa girmektedir(Şekil 5)(86,87). Clement’in elde ettiği sonuç; PN transeksiyonuyla sempatik sinirlerin de etkilenmiş olabileceği, buna bağlı olarak fazik kasılma amplitüdlерinin düştüğü ve emisyon fazının etkilemiş olabileceği şeklinde açıklamıştır. Tüm bu bulgular sempatik sinir sisteminin hem HN hem de PSZ üzerinden seminal traktın tonusunu etkileyerek ejakülasyonun emisyon fazını kontrol ettiğini bir daha kanıtlamaktadır.

SV fazik kasılma sonrası birkaç saniye içinde oluşan BS kas kontraksiyonu arasında ki süreyi değerlendirdiğimizde, emisyon ve ekspulsiyon fazları arasındaki süreyi irdelemiş olmuştuk. Çalışmamızda, transeksiyon altgrupları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında bu süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. HN transeksiyonu alt grubunda sadece bir sıçanda SV fazik kasılmaları gözlemlendiği için analiz yapılamadı. Bu parametre literatürde sadece Clement ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada değerlendirilmiş ve altgruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştı. Bu çalışmada da bizim sonuçlarımızla benzer olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Biz bu parametrenin periferik transeksiyon modelinde değerlendirilmesinden ziyade, periferik transeksiyon yapılmayan altgruplarda hipertiroidiye bağlı oluşan patolojik karşılaştırılmasında kullanmasını öneriyoruz.

PCA verildikten sonra oluşan BS kas kasılmaları periferik sinir transeksiyonlarından etkilenmedi. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak değerlendirildi, zira Clement'in çalışmasında da PN transeksiyon grubunda BS EMG AUC değerlerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Daha önce söylediğimiz gibi BS kas innervasyonu spinal kordun ventral boynuzunun Onuf's nukleusundan orijin alan pudental sinirin motor dalı vasıtasıyla gerçekleştiriliyor(10). Bizim altgruplarda yapılan transeksiyonlar bu sinir dalını içermediği için BS kasının EMG'sinin AUC değerinde istatistiksel anlamlı bir fark beklenilmemektedir.

Çalışmamızda ejakülasyon latans süresi PCA verildikten sonra ejakülasyona kadar olan süre olarak değerlendirildi. Transeksiyon altgruplarını kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda sadece PN transeksiyon alt grubunda latans süresinde istatistik olarak anlamlı uzama gözlemlendi(Şekil 12). PN transeksiyonu alt grubu dışında tüm sıçanlarda ejakülasyon gerçekleşti. Bu altgrupta 6 sıçanın 2'sinde ejakülasyon gerçekleşmedi. Clement'in çalışmasında PN transeksiyon grubunda sıçanların hiçbirinde ejakülasyon gözlenmedi, kontrol grubunda 6 sıçanın 2'sinde, HN grubunda 6 sıçanın 4'ünde, PSZ transeksiyon grubunda ise 3 sıçanın 6'sında ejakülasyon gözlenmediği bildirilmektedir(7). Bu çalışmada araştırmacılar, PN'den geçen parasempatik yolağın seminal sıvının ekspulsiyonundan sorumlu olduğunu ve PN transeksiyonuna bağlı olarak ejakülasyonun gerçekleşemediğini bildirmektedirler(7). Bizim çalışmamızda kontrol(intakt), HN ve PSZ altgruplarındaki sıçanların hepsinde ejakülasyon gözlenmesi, çalışmanın yapılma tekniğinin iyi olduğunun bir göstergesidir. PN transeksiyonu alt grubunda ise 2 sıçanda ejakülasyon gözlenmemesi ve ejakülasyona kadar olan sürenin diğer altgruplara oranla uzun olması yine de parasempatik innervasyonun burada etkin olduğunu düşündürmektedir. Fizyolojik mekanizmalara baktığımızda üretral outputun gerçekleşmesi için üretral kasların gevşemesi gereklidir. Parasempatik sinirin nitrik oksit salınımı vasıtasıyla

üretal kaslar üzerinde inhibitör etkisi vardır(89,90). Biz olası mekanizma olarak; ekspulsiyon fazındaki seminal sıvının çıkışının zorlaşmasının, PN'nin kesilmesiyle üretal kaslar üzerindeki parasempatik sisteminin inhibitör etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bundan başka parasempatik innervasyonun seminal traktın sekresyonundan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Muhtemelen bu sinirin kesilmesiyle seminal sıvı miktarında azalma olmaktadır. Ejakülasyonun ekspulsiyon fazının gerçekleşmesi için posterior üretada basınç oluşturan seminal sıvı miktarında azalmaya bağlı olarak ejakülasyon gecikmektedir.

Hipertiroidinin ejakülasyon parametreleri üzerine olan etkisinin ortaya konulması amacıyla sıçanlarda deneysel hipertiroidi modeli oluşturduktan sonra yine ötroid grupta yaptığımız gibi 1 transeksiyonsuz kontrol grubu ve 3 periferik transeksiyon grubu oluşturduk.

Çalışmamızda hipertiroidik gruplarda bazal basınç arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmaması hipertiroidinin istirahatte SV düz kas tonusunu etkilemediğinin ve yine kateterizasyon ve monitorizasyon tekniğinin standart olduğunun bir göstergesidir. Hipertiroidik spinal intakt sıçanlarda periferik sinir transeksiyon grupları ve kontrol grubunun SV tonik basınç amplitüdü değerlendirildiğinde kontrole göre tüm gruplarda azalma gözlemlendi ancak bu azalma PN ve PSZ transeksiyon altgruplarında istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (Şekil 14). Çalışmamızda bu farkın ötroidik grupta gözlenmeyip hipertiroidik grupta ortaya çıkmasının olası nedeni olarak, hipertiroidi etkisine bağlı olarak bu periferik sinir yollarının yoğun bir noradrenerjik aktivasyona maruz kalması ve periferik transeksiyonla bunun ortadan kalkması sonucu, tonik basınç amplitüdünde azalmanın olduğunu söyleyebiliriz. Çalışılan hayvan sayısı arttırıldığında HN altgrupundaki azalmanın istatistik olarak anlamlılık kazanabileceğinin kanaatindeyiz.

Hipertroidik grupta, SV fazık kasılma sayısı ve fazık basınç maksimal amplitüd değerlerinde HN ve PSZ altgruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlemlendi(Şekil 15,16). PN grubunda da azalma oldu fakat istatistiksel anlamlılık kazanmadı. Ötroidik gruba benzer olarak, bu grupta da sempatik innervasyonun ortadan kalktığı süreçte ejakülasyonun emisyon fazının göstergesi olan parametreler etkilenmektedir.

Hipertroidik grupta, BS kas EMG aktivitesi AUC değerlerinde transeksiyon yapılan altgruplar arasında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Ötroidik gruptaki sonuçlarımızda aynı bulguların elde edilmesi transeksiyon yaptığımız periferik yolların BS kas kasılmalarından sorumlu olmadığını göstermektedir.

Hipertiroidik grubun HN, PN ve PSZ altgruplarında periferik transeksiyon yapılmayan altgruba oranla ejakülasyona kadar olan süre parametresinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. HN altgrupunda 1 sıçandan başka, diğer tüm hayvanlarda ejakülasyon

gerçekleşti. Daha önce gösterdiğimiz gibi ötroidik grubun PN altgrubunda ejakülasyon süresi anlamlı derecede uzamıştı ve bunun sebeplerinden birisinin parasempatik innervasyonun üretral kas üzerine olan etkisinden olabileceğini ileri sürmüştük. Hipertiroidik grupta PN kesisine rağmen bu sürenin uzamaması hipertiroidinin üretral kas üzerine diğer bir yoldan, yani somatik sinir üzerinden etki edebileceğini düşünmekteyiz.

Hem ötroidik hem de hipertiroidik modellerde HN ve PSZ transeksiyonlarının ejakülasyona kadar olan süre parametresinin değiştirememesi, ejakülasyon latansi süresinin emisyon fazından etkilenmediğini göstermektedir.

Hipertiroidinin ötroidik gruba göre ejakülasyon parametreleri üzerinden ne kadar etken olduğunu göstermek amacıyla gruplar arası analiz yaptığımızda; periferik transeksiyon yapılmayan altgruplarda SV tonik basınç amplitüd, fazik kasılma sayısı, fazik kasılma maksimal amplitüd, BS kas EMG aktivitesi AUC değerlerinde hipertiroidik sıçanlarda ötroidiklere oranla istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi(Şekil 17). SV fazik kasılma ve BS kasının kontraksiyonu arasındaki interval süresi ve ejakülasyona kadar olan süre değerlerinde hipertiroidik sıçanlarda ötroidiklere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalma oldu(Şekil 17). Daha önce kliniğimizde Cihan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertiroidik grupta SV fazik kasılma sayısı ve BS kas EMG aktiviteleri AUC değerlerinde artış, ejakülasyona kadar olan sürede ise istatistiksel olarak anlamlı kısalma gözlemlendi. Bizim çalışmamızda hipertiroidi daha fazla sayıda ejakülasyon parametresini etkiledi. Bu bulgular hipertiroidinin ejakülasyonun hem emisyon hem de ekspulsiyon fazı üzerinde etkin olduğu daha net olarak kanıtlamaktadır.

Hipertiroidinin emisyon fazını hangi periferik yolağın etkilediğini göstermek amacıyla tüm parametreler her altgrupta ayrı ayrı karşılaştırıldı. Transeksiyon yapılmayan ötroidik ve hipertiroidik sıçanlarda SV tonik basınç amplitüdünde oluşan artış transeksiyon yapılan tüm altgruplarda farkın ortadan kalktığı gözlemlendi. Bu, hipertiroidik ortamda, artan noradrenerik aktivite sonucu tonik basınç amplitüd artışının tüm periferik transeksiyonlarla ötroidik düzeye gelebileceğini göstermektedir.

SV fazik kasılma sayısı ve SV fazik kasılma maksimal amplitüd değerlerinde hipertiroidik ve ötroidik sıçanlar arası karşılaştırmada periferik transeksiyonsuz altgrupta elde edilen istatistiksel olarak anlamlı fark, HN ve PSZ altgruplarında ortadan kalksa da, PN altgrubuna bu anlamlılık kaybolmamaktadır. Bu bulgular hipertiroidinin emisyon fazına olan etkisini sempatik sistem üzerinden gerçekleştirdiğini göstermektedir.

BS EMG AUC değerinde periferik transeksiyonsuz grupta oluşan istatistiksel olarak anlamlı olan farkın(Şekil 17) tüm altgruplarda anlamlılığını koruduğunu görmekteyiz. Bu sonuçla biz

hipertiroidinin emisyon dışında ekspulsiyon fazını da etkilediğini göstermekteyiz. Fakat uyguladığımız ejakülasyon modeli ekspulsiyon fazının gerçekleştiği yolağın değerlendirilmesinde yetersizdir. Bunun değerlendirilmesi amacıyla BS kasın innervasyonunu sağlayan somatik sinirlerin etkisini ortaya koyan modellerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Ejakülasyona kadar olan süreyi değerlendirdiğimizde HN ve PN altgruplarında ötroidik ve hipertioridik sıçanlar arasında fark olmaması, PSZ alt grubunda ise periferik transeksiyonsuz alt gruptaki gibi hipertiroidik sıçanlarda sürenin anlamlı olarak kısalması beklenen sonuçlarla uyumsuzdur. Biz hipertiroidik sıçanların HN ve PN altgruplarında da ejakülasyona kadar olan sürenin kısa olmasını bekliyoruz, çünkü daha önce belirttiğimiz gibi yaptığımız periferik transeksiyonlar, ötroidik PN alt grubu dışında, ejakülasyon süresini etkilememiştir. Bunu artan hayvan sayısı ile gösterebileceğimiz düşüncesindeyiz.

Yine hipertiroidinin etken olduğu basamağı ortaya çıkarmak, santral sinir sistemini ekarte etme amacıyla başka bir hipertiroidik sıçan grubuna alt torasik seviyeden, yani T8-T9 seviyesinde spinalizasyon yapıldı ve yine ardından 1 transeksiyonsuz kontrol grubu ile birlikte 3 periferik transeksiyon alt grupları yapıldı. Hiperitroidik spinal grubunun kontrolü amacıyla başka bir ötroidik sıçan grubuna aynı işlemler tekrarlandı.

Spinal intakt ötroidik ve hipertiroidik sıçanların periferik transeksiyonsuz alt gruplar arası karşılaştırılmasında ejakülasyon parametrelerinde ortaya çıkan istatistiksel fark, her iki alt grubu spinalize ettiğimiz zaman ortadan kalkmaktadır (Tablo 4). Bu sonuca göre spinal transeksiyonla hipertiroidik etkinin ortadan kalkması, hipertiroidizmin T8 üzerinden, muhtemelen beyin veya beyin sapında ki ejakülasyon merkezlerde etkili olduğunu speküle edebiliriz.

Ötroidik spinal intakt, hipertiroidik spinal intakt ve hipertiroidik spinalize gruplarının ejakülasyon parametrelerini karşılaştırdığımızda hipertroidiye bağlı olarak tüm ejakülasyon parametrelerinde oluşan değişiklikler T8 seviyesinden spinal transeksiyonla ortadan kalkmaktadır (Tablo5) . Ancak hipertroidik spinal transeksiyon yapılan grupta seminal vezikül fazık kasılma sayısı normal grup kadar olması beklenirken normale göre daha az sayıda gözlemlendi. Bunun nedeni hipertroidik spinalize grupta PCA uygulamasından sonra SV fazık kasılmalarının normal gruba göre geç başlaması ve çalışma protokolünde sadece 30 dk'lık ölçüm değerlerinin alınmasından kaynaklanmaktadır. Bu açıdan ileri çalışmalarda değerlendirme süresinin PCA verildikten sonra 60 dk alınmasını öneriyoruz.

Ejakülasyona kadar olan süreni normal gruba göre daha fazla uzamasının nedenini ise spinal transeksiyona dayandırmaktayız. Literatürde bu konuyla ilgili yapılan farklı çalışmalar bulunmaktadır. Yonezawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spinalize sıçanlarda PCA ile

oluşturulan ejakülasyon modelinde akut spinal transeksiyonlu hayvanlarda PCA verildikten sonra latansi süresinde spinal intakt gruba oranla fark gözlenmediği bildirilirken(27), diğer bir çalışmada ise spinalize sıçanlarda latansi süresinin anlamlı derecede uzadığı bildirilmektedir(71).

Çalışmamızın hipertiroidik spinal intakt ve spinalize gruplarında BS kası EMG aktivitesinin AUC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu da hipertiroidizmin ejakülasyonun ekspulsiyon fazı üzerine olan etkisini BS kas kontraktilesi üzerinden periferik olarak gerçekleştirdiğini göstermektedir. Burada ya Onuf nukleusdaki motor nöronların uyarılabilirliğindeki artış veya BS kas hücrelerindeki kontraktibilite gücünde artış söz konusu olabilir(96).

Hipertiroidizmin PE ilişkisi klinik ve in-vivo deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(5, 6, 96). Bu çalışmalarda hipertiroidizmin serotoninerjik, sempatik veya endokrin/parakrin sistemi üzerinden ejakülasyona etki etmiş olabileceği öne sürülmüştür(6). Kliniğimizde Cihan ve ark tarafından ilk defa in-vivo olarak hipertiroidizmin ejakülasyonla olan bağlantısı gösterilmiş, tiroid hormon seviyelerinin ejakülasyon fizyolojisi üzerinde bağımsız olarak belirleyici rol oynadığını bildirilmiştir(96). Yapılan literatür incelemelerinde hipertiroidizmin ejakülasyon fizyolojisini etkilediği basamağını ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu amaçla planlanan çalışmamızda, PCA ile oluşturulan ejakülasyon modelinde hipertiroidizmin T8 seviyesi üzerinde sempatik sistemi etkileyerek ejakülasyon parametrelerini değiştirdiğini saptadık.

Ejakülasyon olayı, dopamin, oksitosin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin esas olarak santral sinir sisteminde karmaşık bir etkileşimiyle regule olmaktadır(97). Serotonin, ejakülasyon kontrolü açısından daha çok araştırılmış ve PE açısından daha ilgili bir nörotransmitterdir(10,98). Santral sinir sisteminde (SSS) serotoninerjik sinir terminalleri esas beyin sapı rafe nukleusta olan serotonin hücre gövdelerinden kaynak alıyor ve tüm nöroanatmik sisteme, özellikle de serebral korteks ve limbik sisteme projeksiyon veriyor(112). Üç serotonin alttip reseptörünün ejakülasyonda rolü vardır: 5HT1a, 5HT1b, 5HT2c(97). Bunlar merkezi sinir sisteminden başka torakolumbosakral spinal kord(99), vaz deferens ve seminal veziküllerde bulunmaktadır(20).

Tiroid hormonları ve serotonin reseptörleri arasındaki etkileşim çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Tiroid hormonunun, beyin gelişimi, maturasyonu, glial hücre proliferasyonu, miyelinizasyon, nörotransmiyon için anahtar enzimlerin sentezinde esas rolü vardır (112,113). Nükleer T3 reseptörleri yüksek yoğunlukta amigdala ve hipokampusta, daha az yoğunlukta ise beyin sapı ve serebellumda yayılmıştır (114-115). Aynı zamanda tiroid hormonları beyin

korteksinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır(116). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, akut ve kronik tiroid hormon uygulamasının kortekste serotonerjik nörotransmisyonu 2 bağımsız mekanizmayla artırdığını göstermiştir: 1 – Raphe’de HT1a otoresptör sensitivitesini azaltma yoluyla kortikal ve hipokampal serotonin salınımının inhibisyonunu ortadan kaldırılması, 2 – Kortikal HT2c reseptör sensitivitesini artırma yoluyla serotonin nörotransmisyonunu artırılmasıdır.(110). SSRİ’lar serotonin reseptör seviyesinde serotonin taşıyıcılarını bloke ederek sinaptik boşlukta serotonin seviyesini artırıp hem serotonerjik nörotransmisyonun güçlenmesini hem de postsinaptik 5HT2c reseptörünün uyarılmasını sağlamaktadır(117).

Literatürde insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda T3 ve T4 hormonlarının depresyon durumlarında SSRİ’ların etkisini artırdığını gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak, hipertroidinin ejakülasyonu stimule edici etkisi SSS’deki serotonerjik sistem üzerinden olmadığını söyleyebiliriz.

Tiroid hormonları ve sempatik aktivite arasında fizyolojik bir bağlantı vardır(118). Tiroid hormonlarının santral noradrenerjik sistem fonksiyonlarının regulasyonunda önemli rolü vardır ve tiroid disfonksiyonlarının santral noradrenerjik nörotransmisyonda olan anormalliklerle bağlantılı olduğu belirtilmektedir(119,120). Bunun kanıtlanması amacıyla yapılan immunohistokimyasal haritalama çalışmalarında T3’ün santral noradrenerjik sisteminin hem nukleus hem de projeksiyon alanlarında konsantre olduğu gösterilmiştir(121). T3’ün locus coeruleus’tan anterograd aksonal transportla Noradrenerjik hedeflere ulaşması, adrenerjik sinir sisteminde norepinefrinle birlikte kotransmitter fonksiyonu yaptığının işaretidir(122). Diğer bir çalışmada da hipertroidik sıçanların ventriküllerinde alfa1 adreno reseptör dansitesinde azalma, hipotroidik sıçanlarda ise artış, fakat vaz deferens, kaudal arter ve serebral kortekste ise değişmediği gösterilmiştir. Alfa 2 adreno reseptör yoğunluğu ise serebral kortekste herhangi bir durumda değişmemiştir (123). Artmış noradrenerjik aktivasyonu ya presinaptik alfa2 adreno reseptör blokajı veya postsinaptik alfa1 adreno reseptör stimülasyonu ile SEJ’i aktive etmektedir(73).

Santral sinir sisteminde hipertroidinin serotonerjik ve noradrenerjik sistemler üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Ejakülasyon fizyolojisinde sempatik sistemin etkinliği bilince de serotoninin, ejakülasyon kontrolü açısından daha çok araştırıldığı ve PE açısından daha ilgili bir nörotransmitter olduğu bilinmektedir(10,98). Ejakülasyon modelimizde kullandığımız PCA’in serotonerjik sistem üzerine etkileri yanında noradrenerjik sistem üzerine etkileri de vardır. Ancak çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre, hipertroidinin ejakülasyon ile olan

etkileşimi periferden ziyade santral sinir sisteminde T8 seviyesinin üzerinde sempatik sistem üzerinden olduğunu söyleyebiliriz.

10. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son zamanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar hipertiroizmin PE için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda hipertiroidinin seminal vezikülün kasılma yeteneğini artırarak ejakülasyonun emisyon fazını, BS kasının kasılmalarını artırarak ejakülasyonun ekspulsiyon fazını etkilediğini ve bununla da ejakülasyon süresini kısalttığını bir daha gösterdik. Hipertiroidinin ejakülasyon mekanizması üzerine etkili yolağı ortaya konması amacıyla planladığımız çalışmamızda literatürde ilk olarak periferik sinir transeksiyonu ve spinal transeksiyonu yaparak, hipertiroidinin ejakülasyon ile olan etkileşimi santral sinir sisteminde T8 seviyesinin üzerinde sempatik sistem üzerinden olduğunu gösterdik.

Bu çalışmada uyguladığımız modele baktığımızda daha sonraki çalışmalar için PCA verildikten sonra kayıt süresinin 60 dk alınması, periferik sinir transeksiyon yapılan grupların karşılaştırılmasında SV fazık kasılma ve BS kasılması arası süre parametresinin kullanılmamasını öneriyoruz. Emisyon fazını etkileyen kullandığımız periferik sinir transeksiyonu modelinde ekspulsiyon fazı değerlendirme dışı kalmaktadır. Bunun için hipertiroidizmin ekspulsiyon fazına etkisinin araştırılması amacıyla Onuf's nukleusu - pudental sinirin motor dalı – BS kas yolağını ayrı olarak değerlendirmesini öneriyoruz. Çalışmamızda, hipertiroidizmin ejakülasyon üzerindeki etkisinin SSS'de T8 üzerinde olduğunu göstermemiz, bu olayın fizyopatolojisinin anlaşılmasında yapılacak olan ileri araştırmalara ışık tutacaktır. Nitekim hipertiroidizmin hangi sistem veya merkezin, ve bu merkezin veya sistemin hangi reseptör seviyesinde etkili olduğunun gösterilmesi için ileri araştırmaların merkezi sinir sistem seviyesinde yapılmasını öneriyoruz.

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. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J ve ark. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol.* 2004; 46: 555-8
4. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol.* 2002; 168: 2359-67
5. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA ve ark. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol.* 2004; 46: 615-22.
6. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E ve ark. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6472-9
7. Clément P, Kia HK, Droupy S, Bernabe J ve ark. Role of peripheral innervation in pchloroamphetamine- induced ejaculation in anesthetized rats. *J Androl.* 2006; 27: 381-9
8. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR ve ark. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol.* 2004;172: 290-4
9. Broderick GA. Premature ejaculation: on defining and quantifying a common male sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2006; 3: 295-302
10. Giuliano F, Clément P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol.* 2005; 48: 408-17
11. Pennefather JN, Lau WA, Mitchelson F, Ventura S. The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *J Auton Pharmacol.* 2000; 20: 193-206
12. Nadelhaft I, McKenna KE. Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve. *J Comp Neurol.* 1987; 256: 308-15
13. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science.* 2002; 297: 1566-9
14. McKenna KE, Nadelhaft I. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol.* 1986; 248: 532-49

15. Coolen LM, Veening JG, Petersen DW, Shipley MT. Parvocellular subparafascicular thalamic nucleus in the rat: anatomical and functional compartmentalization. *J Comp Neurol.* 2003; 463: 117-31
16. Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: a combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol.* 1998; 397: 421-35
17. Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. The organization of preoptic-medullary circuits in the male rat: evidence for interconnectivity of neural structures involved in reproductive behavior, antinociception and cardiovascular regulation. *Neuroscience.* 1999; 91: 1103-16
18. Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation differentially inhibits pudendal motoneuron reflex inputs. *Neuroreport.* 1998; 9: 341-5
19. Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K. Region-selective inhibition of male rat sexual behavior and motor performance by localized forebrain 5-HT injections: a comparison with effects produced by 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res.* 1991; 42: 169-80
20. Kim SW, Paick JS. Peripheral effects of serotonin on the contractile responses of rat seminal vesicles and vasa deferentia. *J Androl.* 2004; 25: 893-9
21. Pescatori ES, Calabro A, Artibani W, Pagano F 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
22. McKenna KE. Central nervous system pathways involved in the control of penile erection. *Annu Rev Sex Res.* 1999; 10: 157-83
23. Allard J, Truitt WA, McKenna KE, Coolen LM. Spinal cord control of ejaculation. *World J Urol.* 2005; 23: 119-26
24. Newton BW. Galanin immunoreactivity in rat spinal lamina IX: emphasis on sexually dimorphic regions. *Peptides.* 1993; 14: 955-69
25. Truitt WA, Shipley MT, Veening JG, Coolen LM. Activation of a subset of lumbar spinothalamic neurons after copulatory behavior in male but not female rats. *J Neurosci.* 2003; 23: 325-31
26. Yonezawa A, Watanabe C, Ando R, Furuta S ve ark. Characterization of pchloroamphetamine- induced penile erection and ejaculation in anesthetized rats. *Life Sci.* 2000; 67: 3031-9

27. Yonezawa A, Yoshizumi M, Ebiko M, Iwanaga T ve ark. Evidence for an involvement of peripheral serotonin in p-chloroamphetamine-induced ejaculation of rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 82: 744-50
28. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18: 183-95
29. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev.* 1995; 16: 443-59
30. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Thyroid-stimulating hormone assessments in a Dutch cohort of 620 men with lifelong premature ejaculation without erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005; 2: 865-70
31. Pantos CI, Tzilalis V, Giannakakis S, Cokkinos DD ve ark. Phenylephrine induced aortic vasoconstriction is attenuated in hyperthyroid rats. *Int Angiol.* 2001; 20: 181-6
32. Carageorgiou H, Pantos C, Zarros A, Mourouzis I ve ark. Changes in antioxidant status, protein concentration, acetylcholinesterase, (Na⁺,K⁺)-, and Mg²⁺ -ATPase activities in the brain of hyper- and hypothyroid adult rats. *Metab Brain Dis.* 2005; 20: 129-39
33. Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, Alexandre L ve ark. A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *BJU Int.* 2004; 93: 605-8
34. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001; 81: 1097-142
35. Visser TJ: Biosynthesis, transport, metabolism and actions of thyroid hormones. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 1 st. Edition, Wass JAH and Shalet SM. Oxford, Oxford University Press Inc.2002; 3,1,2: 287-301
36. Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptorspecific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol.* 2003; 213: 1-11
37. Rampin O, Giuliano F. Physiology and pharmacology of ejaculation. *J Soc Biol.* 2004; 198: 231-6
38. Marson L, Carson 3rd CC. Central Nervous System Innervation of the Penis, Prostate, and Perineal Muscles: A Transneuronal Tracing Study. *Mol Urol.* 1999; 3: 43-50
39. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry.* 2002; 7: 140-56
40. Strawn JR, Ekhtator NN, D'Souza BB, Geraciotti TD Jr. Pituitary-thyroid state correlates with central dopaminergic and serotonergic activity in healthy humans. *Neuropsychobiology.* 2004; 49: 84-7

41. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva (IL): World Health Organization;1993.
42. Kollberg, S., Petersen, I., Stener, I., 1972. Preliminary results of an electromyographic study of ejaculation. *Acta Chir. Scand.* 123, 478–483.
43. Gerstenberg, G., Levin, R.J., Wagner, G., 1993. Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. *Br. J. Urol.* 65, 395–402.
44. McKenna, K.E., 1999. Ejaculation. In: Knobil, E., Neill, J.D. (Eds.), *Encyclopaedia of Reproduction*, vol. 1. Academic Press, London, pp. 1002–1008.
45. Shafik, A., El-Sibai, O., 2000. Mechanism of ejection during ejaculation: identification of a urethrocavernosus reflex. *Arch. Androl.* 44, 77–83
46. Shafik, A., Shafik, A., Shafik I., El-Sibai O., 2005. Urethral sphincters response to cavernosus muscles stimulation with identification of cavernoso-urethral reflex. *Arch. Androl.* 51, 335–343.
47. Shafik, A., 1997. Pelvic floor muscles and sphincters during erection and ejaculation. *Arch. Androl.* 39, 71–78.
48. Shafik, A., 1998. The mechanism of ejaculation: the glandsvagal and urethromuscular reflexes. *Arch. Androl.* 41, 71–78.
49. Carro-Juárez, M., Rodríguez-Manzo, G., The spinal pattern generator for ejaculation, *Brain Res. Rev.*(2008), doi:10.1016/j.brainresrev. 2007.12.002
50. Exintaris, B., Nguyen, D-T.T., Dey, A., Lang, R.J., 2006. Spontaneous electrical activity in the prostate. *Auton. Neurosci., Basic and Clinical* 126–127, 371–379.
51. McKenna, K.E., Nadelhaft, I., 1989. The pudendo-pudendal reflex in male and female rats. *J. Auton. Nerv. Syst.* 27, 67–77.
52. Vodusek, D.B., Janko, M., 1990. The bulbocavernosus reflex. *Brain* 113, 813–820.
53. Shafik, A., El-Sibai, O., Shafik, A., Shafik, I., 2007. Electromyographic study of the anterolateral abdominal wall muscles during ejaculation. *J. Sex. Med.* 4, 1022–1027
54. Clement, P., Bernabe, J., Hosein, K.L., Alexandre, L., Giuliano, F., 2006. D2-like receptors mediate the expulsion phase of ejaculation elicited by 8-hydroxy-2-(di-N propylamino)tetralin in rats. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 316, 830–834
55. Bernabé J, Clément P, Denys P, Alexandre L, Giuliano F.2007, Seminal plug expulsion induced by electrical stimulation of the intermesenteric nerve in anesthetized rats, *Biol Reprod.* Oct; 77(4): 717-22.

56. Rose, R.D., Collins, W.F., 1985. Crossing dendrites may be a substrate for synchronized activation of penile motoneurons. *Brain Res.* 337, 373–377.
57. Collins, W.F., Erichsen, J.T., Rose, R.D., 1991. Pudendal motor and premotor neurones in the male rat: a WGA transneuronal study. *J. Comp. Neurol.* 308, 28–41.
58. Xu C, Giuliano F, Yaici ED, et al. Identification of lumbar spinal neurons controlling simultaneously the prostate and the bulbospongiosus muscles in the rat. *Neuroscience* 2006; 138: 561–73
59. Yells DP, Hendricks SE, Prendergast MA (1992) Lesions of the nucleus paragigantocellularis: effects on mating behavior in male rats. *Brain Res* 596: 73–79;
60. Liu YC, Sachs BD (1999) Erectile function in male rats after lesions in the lateral paragigantocellular nucleus. *Neurosci Lett* 262: 203–206
61. Coolen, L.M., Allard, J., Truitt, W.A., McKenna, K.E., 2004. Central control of ejaculation. *Physiol. Behav.* 83, 203–215
62. 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
63. Sonksen J, Ohl DA (2002) Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 25: 324–332
64. Orbach, J. Miller, Billimoria, A., Solhkhah, N., 1967. Spontaneous seminal ejaculation and genital grooming in male rats. *Brain Res.* 5, 520–523.
65. Grillner, S., 2003. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nature Rev.* 4, 573–586.
66. 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.
67. Stafford, S.A., Coote, J.H., 2006. Sympathetic genital responses induced by p-chloroamhetamine in anaesthetized female rats. *Neuroscience* 138, 725–732.
68. Hull EM, Muschamp JW, Sato S (2004) Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav* 83: 291–307
69. Giuliano F, Clement P (2006) Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 50: 454–466
70. Clement, P., Bernabe, J., Hosein, K.L., Alexandre, L., Giuliano, F., 2007. Ejaculation induced by i.c.v. injection of the preferential dopamine D3 receptor agonist

71. 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.
72. Stafford, S.A., Tang, K., Coote, J.H., 2006. Activation of lumbosacral 5HT_{2c} receptors induces bursts of rhythmic activity in sympathetic nerves to the vas deferens in male rats. *Brit. J. Pharmacol.* 148, 1083–1090
73. Carro-Juárez, M., Rodríguez-Manzo, G., 2006. α -adrenergic agents modulate the activity of the spinal pattern generator for ejaculation. *Int. J. Impot. Res.* 18, 32–38.
74. 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.
75. 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.
76. 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
77. 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.
78. 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.
79. Charles H. Hubscher and Richard D. Johnson, 1999. Effects of Acute and Chronic Midthoracic Spinal Cord Injury on Neural Circuits for Male Sexual Function. I. Ascending Pathways, *J Neurophysiol* 82: 1381-1389,
80. Dail WG. Autonomic innervation of male reproductive genitalia. In: Maggi CA, ed. *Nervous Control of the Urogenital System*. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1993: 69–101
81. Kolbeck SC, Steers WD (1992) Neural regulation of the vas deferens in the rat: an electrophysiological analysis. *Am J Physiol* 263: R331–338
82. Hsieh JT et al. (1998) In vivo evaluation of serotonergic agents and alpha-adrenergic blockers on premature ejaculation by inhibiting the seminal vesicle pressure response to electrical nerve stimulation. *Br J Urol* 82: 237–240

83. Kihara K, De Groat WC (1997) Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst* 62: 134–142
84. Kihara K, De Groat WC (1997) Sympathetic efferent pathways projecting bilaterally to the vas deferens in the rat. *Anat Rec* 248: 291–299
85. Giuliano F et al. (2004) A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *BJU Int* 93: 605–608
86. Giuliano F, Facchinetti P, Bernabe J, Benoit G, Calas A, Rampin O. Evidence of sympathetic fibers in the male rat pelvic nerve by gross anatomy, retrograde labelling and high resolution autoradiographic study. *Int J Impot Res.* 1997; 9: 179–185
87. George Paxinos, *Peripheral Nervous System and Spinal Cord. The Rat Nervous System*, 3rd edition, USA, Elsevier Academic Press, California, 2004, p77-84
88. Gil-Vernet JM Jr, Alvarez-Vijande R, Gil-Vernet A, Gil-Vernet JM. Ejaculation in men: a dynamic endorectal ultrasonographical study. *Br J Urol.* 1994; 73: 442–448
89. Andersson, K.E. (1993). Pharmacology of lower urinary tract smooth muscle and penile erection tissues. *Pharmacol. Rev.*, 45, 253–308.
90. Andersson, K.E., Arner, A. (2004). Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 84, 935–986.
91. Re`nyi L. Ejaculations induced by p-chloroamphetamine in the rat. *Neuropharmacology.* 1985; 24: 697–704.
92. Xu C, Yaici ED, Conrath M, Blanchard P, Leclerc P, Benoit G, Verge´ D, Giuliano F. Galanin and neurokinin-1 immunoreactive spinal neurons controlling the prostate and the bulbospongiosus muscle identified by transsynaptic labeling in the rat. *Neuroscience.* 2005; 134: 1325–1341.
93. Kruse MN, Belton AL, de Groat WC. Changes in bladder and external urethral sphincter function after spinal cord injury in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 264: R1157–R1163, 1993.
94. Kruse MN, de Groat WC. Spinal pathways mediate coordinated bladder urethral sphincter activity during reflex micturition in decerebrate and spinalized neonatal rats. *Neurosci Lett* 152: 141–144, 1993
95. Hui-Yi Chang, Chen-Li Cheng, Jia-Jin J. Chen, William C. de Groat. Serotonergic drugs and spinal cord transections indicate that different spinal circuits are involved in external urethral sphincter activity in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: 1044-1053, 2007

96. Cihan A, Murat N, Demir O, Aslan G, Demir T, Gidener S, Esen A.A., An Experimental Approach to Interrelation Between Hyperthyroidism and Premature Ejaculation' *The Journal of Urology*, Vol 181.000-000 February, 2009
97. Francois Giuliano, 5-hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends in Neurosciences* Vol.30 No.2
98. Waldinger, M.D. et al. (1998) Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav. Brain Res.* 92, 111–118
99. de Jong, T.R. et al. (2006) Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30, 893–907
100. 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
101. Henley WN, Bellush LL, Tressler M. Bulbosplinal serotonergic activity during changes in thyroid status. *Can J Physiol Pharmacol*; 76(12): 1120–31, 1998
102. Sandrini M, Vitale G, Vergoni AV, et al A. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain. *Life Sciences*; 58(18): 1551–1559, 1996
103. Jacoby JH, Mueller G, Wurtman RJ. Thyroid state and brain monoamine metabolism. *Endocrinology*; 97: 1332–1335, 1975
104. Mason GA, Bondy SC, Nemeroff CB, et al. The effects of thyroid state on beta-adrenergic and serotonergic receptors in rat brain. *Psychoneuroendocrinology*; 12(4): 261–70, 1987
105. Natarov VV, Rom-Bugoslavskaja ES, Ozerova MR. Various aspects of serotonin metabolism in thyrotoxicosis. *Probl Endokrinol (Mosk)*; 27(1): 16–20,1991
106. Gur E, Lifschytz T, Lerer B, et al. Effects of triiodothyronine and imipramine on basal 5-HT levels and 5-HT(1) autoreceptor activity in rat cortex. *Eur J Pharmacol*; 13; 457(1): 37–43, 2002
107. Gur E, Lifschytz T, Van De Kar LD, et al. Effects of triiodothyronine on 5-HT(1A) and 5-HT(1B) autoreceptor activity, and postsynaptic 5-HT(1A) receptor activity, in rat hypothalamus: lack of interaction with imipramine. *Psychoneuroendocrinology*; 29(9): 1172–83, 2004

108. Lifschytz T, Gur E, Lerer B. Effects of triiodothyronine and fluoxetine on 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptor activity in rat brain: regional differences. *J Neurosci Methods*. 30; 140(1–2): 133–9, 2004
109. Tikhonova MA, Kulikov AV, Lebedeva EI, et al: On association between cortical 5-HT_{2A} receptors and behavior in rats with experimental thyroid disturbances. *Pharmacol Biochem Behav.*; 82(3): 506–14. 2005
110. M Bauer, A Heinz, PC Whybrow. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Molecular Psychiatry* (2002) 7, 140–156
111. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72: 165–229.
112. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development—current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14: 94–106.
113. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 390–398
114. Schwartz HL, Oppenheimer JH. Nuclear triiodothyronine receptor sites in brain: probable identity with hepatic receptors and regional distribution. *Endocrinology* 1978; 103: 267–273.
115. Ruel J, Faure R, Dussault JH. Regional distribution of nuclear T₃ receptors in rat brain and evidence for preferential localization in neurons. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 343–348.
116. Campos-Barros A, Hoell T, Musa A, Sampaolo S, Stoltenburg G et al. Phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentrations in the human central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2179–2185
117. Blier P, Chaput Y, de Montigny C. Long-term 5-HT reuptake blockade, but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: an electrophysiological study in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1988; 337: 246–54.
118. Harrison TS. Adrenal, medullary, and thyroid relationships. *Physiol Rev* 1964; 44: 161-185
119. Whybrow PC, Prange AJ Jr. A hypotheses of thyroid-catecholamine- receptor interaction. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 106–113
120. Tejani-Butt SM, Yang J, A time course of altered thyroid states on the noradrenergic system in rat brain by quantitative autoradiography, *Neuroendocrinology*. 1994 Mar;59(3): 235-44

121. Rozanov CB, Dratman MB. Immunohistochemical mapping of brain triiodothyronine reveals prominent localization in central noradrenergic systems. *Neuroscience* 1996; **74**: 897–915
122. Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, Dratman MB. Evidence that 3,3',5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport. *Neuroscience* 1999; **93**: 943–954
123. Fox AW, Juberg EN, May JM, Johnson RD, Abel PW, Minneman KP. Thyroid status and adrenergic receptor subtypes in the rat: comparison of receptor density and responsiveness. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985 Dec; 235(3): 715-23
124. Jänig W, McLachlan EM. Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol Rev.* 1987 Oct;67(4):1332-404