



SSRI ve sildenafil kombinasyonlarının vaz deferens kasılması üzerine etkileri

The effects of SSRI's plus sildenafil combination on vas deferens contraction

Elif Aksöz^{*a}, S. Sırrı Bilge^b, Fatih İlkaya^b, B. Duygu Baş^b, Yüksel Kesim^b, Süleyman Çelik^b

^a Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir

^b Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun

MAKALE BİLGİLERİ

ÖZET

Makale Geçmişi:

Geliş 21 / 05 / 2010

Kabul 03 / 06 / 2010

* Yazışma Adresi:

Elif Aksöz

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Farmakoloji Anabilim Dalı,

Çağış Kampüsü, Balıkesir

e-posta: aksoz@balikesir.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

SSRI

Sildenafil

Ejakülasyon

Rat

Vaz Deferens

5-HTT

Key Words :

SSRIs

Sildenafil

Ejaculation

Rat

Vas Deferens

5-HTT

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) yan etki olarak gecikmiş ejakülasyon oluştururlar. Bu nedenle Prematür Ejakülasyon tedavisinde kullanılmaktadırlar. Son yayınlarda siklik GMP'ye özgü fosfodiesteraz tip 5 enziminin seçici inhibitörü sildenafilin, prematür ejakülasyon tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte; bazı çalışmalarda SSRI kullanımına bağlı olarak oluşan gecikmiş ejakülasyonun tedavisinde de kullanılabilceği gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, SSRI ve sildenafil kombinasyonlarının uygulamasının vaz deferens kasılması üzerine etkilerini sıçan izole vaz deferensinde araştırdık. Kontrol grubundaki sıçanlara 15 gün boyunca 10ml/kg serum fizyolojik (SF) intaperitoneal (i.p) olarak uygulandı. SSRI gruplarına 14 gün boyunca fluoksetin (20mg/kg), sertralın (10mg/kg) ya da sitalopram (10mg/kg) i.p. olarak verildi ve 15. gün 10ml/kg SF uygulandı. Kombinasyon gruplarında, 14 gün boyunca SSRI, 15.gün sildenafil (10mg/kg) uygulandı. Sildenafil grubuna ise 14 gün boyunca SF, 15. gün sildenafil i.p. olarak uygulandı. Sıçanlar zorunlu yüzdürme testine tabi tutuldu. Testi takiben vaz deferensleri çıkarılarak organ banyosuna yerleştirildi ve elektriksel alan stimülasyonu (EAS) uygulanarak kasılma yanıtları kaydedildi. SSRI'lar EAS sonucu oluşan vaz deferens kasılma yanıtlarını baskıladı. Sildenafil, fluoksetin ve sitalopram ile birlikte verildiğinde bu baskılanma azalırken; sertralın ile birlikte verildiğinde azalmadı. Sonuçlar, sildenafilin, serotonerjik taşıyıcı moleküllere bağlanma gücü daha düşük olan fluoksetin ve sitalopramın sinaptik aralıkta 5-HT artırıcı etkilerini sınırlamış, fakat daha güçlü bağlandığı için sertralının bu etkisini sınırlayamamış olabileceğini düşündürdü. Biz, sildenafil ve SSRI kombinasyonlarının vaz deferens kasılmaları üzerine etkilerinin farklılığında 5-HTT'nin rolü olabileceğini düşünüyoruz.

J. Exp. Clin. Med., 2009; 26:173-179

ABSTRACT

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) induced delayed ejaculation as an adverse effect. Cause of this they have been used to treat Premature Ejaculation. Recent studies have suggested that sildenafil, a selective inhibitor of cyclic GMP specific phosphodiesterase type 5, could be beneficial in the treatment of PE. However, some studies demonstrated that sildenafil is helpful in the treatment of SSRI induced delayed ejaculation. In the present study, we examined the effects of administration of the SSRIs plus sildenafil combination on vas deferens contractions on isolated rat vas deferens. Saline (10ml/kg) was administered to the control group rats for 15 days intraperitoneally (i.p). Fluoxetine (20 mg/kg), sertraline (10 mg/kg) or citalopram (10mg/kg) were administered to the SSRI groups for 14 days i.p and 10 ml/kg saline was administered at 15th day. SSRIs were administered to the combination groups for 14 days i.p. and 10 ml/kg sildenafil was administered at 15th day. Saline (10ml/kg) was administered to the sildenafil group for 14 days i.p and at 15th day, 10 mg/kg sildenafil was administered. Rats were exposed to the forced swimming test. After the test rats vas deferens were removed and placed in organ baths and the contraction responses induced by electrical field stimulation (EFS) were recorded. The contraction responses induced by EFS were inhibited by SSRIs. This inhibition effect was antagonized by sildenafil when administered with fluoxetine or citalopram but not with sertraline. The results thought that sildenafil could have limited the 5-HT increasing effects of fluoxetine and citalopram, having lower potency for binding to the 5-HTT in synaptic cleft, whereas could not have limited this effect of sertraline, having more potency for binding to the

5-HTT. We suggest that 5-HTT may have a role on differantiated effects of SSRIs plus sildenafil combination on vas deferens contractions.

J. Exp. Clin. Med., 2009; 26:173-179

© 2009 OMÜ Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

İlk seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) fluoksetinin antidepresan olarak kullanılmaya başlanmasından bu yana SSRI'lar, depresyon tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Trisiklik antidepresanlar ve Monoamin oksidaz inhibitörlerine (MAOI) göre daha az yan etkiye sahip olmakla birlikte, SSRI kullanan hastalar arasında %40-70 oranında seksüel işlev bozuklukları bildirilmiştir (Nurnberg, 2008). Bu yan etkiler arasında en sık bildirilenlerden biri de ejakülasyondaki gecikmedir. İntravajinal ejakülasyon latensinin artması ile karakterize olan gecikmiş ejakülasyonun, SSRI tedavisi alan hastaların en az dörtte birinde gözlemlendiği bildirilmektedir (Seidman, 2006). SSRI'lar bu yan etkilerinden dolayı prematür ejakülasyon (PE) tedavisinde de kullanılmaktadırlar (Waldinger ve Olivier, 2004).

Ejakülasyon, emisyon ve ekspulsiyon olmak üzere iki faza ayrılır (Giuliano ve Clement, 2005). Emisyon fazında, seminal veziküller, prostat ve vaz deferensde, içeriklerinin prostatik üretraya doğru gidişini sağlayan peristaltik düz kas kasılmaları meydana gelir ve mesane boynu kapanır. Ekspulsiyon fazında ise bulbospongios ve bulbokavernöz kasın ritmik kasılması ile semen üretra dışına atılır. Normal bir ejakülasyon, tüm bu yapıların koordineli hareketini gerektirmektedir. Emisyon fazında önemli bir rol oynayan vaz deferensin kasılmalarında oluşacak bir anormalliğin, ejakülasyon fonksiyonunda da bozukluğa neden olabileceği bildirilmektedir (Tambaro ve ark., 2005).

Eretil disfonksiyon (ED) tedavisinde kullanılan sildenafil, siklik guanozin monofosfat (cGMP)'a özgü fosfodiesteraz (PDE) 5'in seçici inhibitörüdür. Sildenafil PDE5 inhibisyonu ile cGMP derişimini yükselterek korpus kavernosum düz kasında gevşemeye neden olur ve ereksiyonun sürdürülmesini sağlar (Bilge ve ark., 2005). Klinik araştırmalarda sildenafilin, PE'nin tedavisinde SSRI'ların ejakülasyon geciktirici etkisini artırmak amacı ile de kullanılabilceği bildirilmektedir (Rosen ve ark., 1999; Chen, 2007). Fakat bununla çelişen şekilde; sildenafilin SSRI kullanımına bağlı olarak oluşan gecikmiş ejakülasyonun tedavisinde de yararlı olabileceği öne sürülmektedir (Damis ve ark., 1999; Nurnberg, 2001; Seidman, 2006). Ne yazık ki bu konudaki araştırmalar klinik çalışmalarla sınırlıdır. Cinsel yaşam gibi hassas bir konuda klinik çalışmaların en büyük dezavantajı psikolojik faktörlerin ekarte edilememesidir. Bu nedenle bu çalışma, sıçanlarda sertralin, fluoksetin ve sitalopramın sildenafil ile birlikte kullanımının ejakülasyonda önemli rolü olan vaz deferens üzerine etkisini izole sıçan vaz deferensinde araştırmak amacıyla planlanmıştır.

2. Araştırma Yöntemi

2. 1. Deney Hayvanları

Çalışmada, ağırlıkları 200-300 gram arasında değişen, standart yem ve çeşme suyu ile beslenen, sıcaklığı ve bağıl nemi sabit aynı odada 12 saat gece, 12 saat gündüz ortamında tutulan erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'na ve Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü (USA NIH) tarafından bildirilen Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına ve Bakımına İlişkin Rehber'e uygun olarak gerçekleştirildi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Etik Kurulu'nun 04.02.2005 tarih ve DHEK/04 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra deneylere başlandı.

2. 2. Lokomotor aktivite ölçümü ve Zorunlu yüzdürme testi (ZYT)

Lokomotor aktivite ölçümünde zemini 3 mm çapında, 11 mm aralıklarla dizilmiş paslanmaz çelik çubuklardan oluşan 39 x 28 x 26 cm boyutlarındaki lokomotor aktivite cihazı (Ugo Basile, 7430-Varese, İtalya) kullanıldı. Her bir hayvanın hareketi kafesin zeminindeki çubuklarla bağlantılı bir elektriksel düzenek vasıtasıyla 5 dakika süreyle kaydedildi.

ZYT için, 20 cm çaplı plexiglasss bir silindir kap, sıcaklığı 23-25 0C arasında, 25 cm suyla dolduruldu. Böylece sıçanların tabana değerek destek almaları önleildi. Hayvanın ortama alışabilmesi için ZYT iki aşamada yapıldı. 14 günlük tedavi öncesinde 15 dakikalık öntest ve 15. gün 5 dakikalık test olmak üzere iki yüzme periyodu uygulandı. Hayvanlar çabalımayı bırakıp, sadece başları suyun üzerinde, ekstremiteleri hareketsiz olarak durduklarında immobil kabul edildi. Dış uyaranlardan etkilenme olasılığını en az düzeye indirmek amacıyla 5 dakikalık test periyodu videoya kaydedildi ve daha sonra sıçanların immobilitate süreleri ölçüldü.

2. 3. İn-vitro deneyler

Sıçanlar eter ile uyutularak median kesi ile abdominal kaviteye girildi. Skrotum içeriği dışarıya alınarak vaz deferens çıkarıldı. Çevresindeki yağ ve fasyalardan temizlendi ve orta 1/3'lük kısmı alınarak preparatlar hazırlandı. İçinde Krebs Henseleit solüsyonu (NaCl: 6,9 g/L, KCl: 0,35 g/L, CaCl2: 0,28 g/L, MgSO4: 0,14 g/L, NaHCO3: 2,09 g/L, KH2PO4: 0,16 g/L, Glukoz: 1,09 g/L.) bulunan, 370C sabit sıcaklıkta % 95 O2 + % 5 CO2 karışımı ile gazlandırılan 20 ml'lik cam organ banyolarına bir ucu izometrik transdusere bağlı olacak şekilde ring elektrod- lar yardımıyla asıldı. Preparatlara 2 gram istirahat gerilimi

uygulandı. 60 dakikalık dengelenme periyodundan sonra deney protokolleri uygulandı.

Preparatlardan elde edilen yanıtlar QuadBridge amplifier (ML118, ADInstruments, UK) aracılığı ile, bilgisayara bağlı PowerLab veri kayıt analiz sistemi (PowerLab/4SP, ADInstruments, UK) tarafından kaydedildi.

2. 4. Elektriksel alan stimülasyonu (EAS)

Grass S88 stimulator (Grass, USA)'den sağlanan elektrik akımı sayesinde 3 mm çaplı ring elektrodlar (MLA0305/8, ADInstruments, UK) yardımıyla preparatlara alan stimülasyonu yapıldı. Stimülasyon parametreleri 100V, 5ms süre, 5-80 Hz (5, 10, 20, 40, 60, 80 Hz) olarak belirlendi.

2. 5. İlaçlar

Sertralin hidroklorür (Fako, Türkiye), Fluoksetin hidroklorür (Abdi İbrahim, Türkiye), Sitalopram hidrobromür (Abdi İbrahim, Türkiye), Sildenafil sitrat (Fako, Türkiye). Kullanılan tüm ilaçlar serum fizyolojik (SF) ile çözüldü ve 1ml/kg dozunda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

2. 6. Deney protokolleri

Her birinde en az 7 adet Sprague Dawley sıçan bulunan deney grupları şu şekilde oluşturuldu. Tüm gruplarda ZYT'nin 15 dakikalık öntestini takiben i.p injeksiyonla ilaçlar uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlara 14 gün boyunca serum fizyolojik (SF) (10ml/kg) ve 15. gün yine SF (10ml/kg) uygulandı. SSRI gruplarına 14 gün boyunca fluoksetin (20mg/kg), sertralin (10mg/kg) ya da sitalopram (10mg/kg) verildi ve 15. gün SF (10ml/kg) uygulandı. SSRI ve sildenafil kombinasyon gruplarında, 14 gün boyunca SSRI, 15.gün sildenafil (10mg/kg) uygulandı. Sildenafil grubuna ise 14 gün boyunca SF, 15. gün sildenafil (10mg/kg) uygulandı.

Son injeksiyondan 20 dakika sonra sıçanlar lokomotor aktivite kafesine konularak spontan motor aktiviteleri ölçüldü. 30. dakikada ZYT'ye tabi tutuldu. Testi takiben vaz deferensleri çıkarılarak organ banyosuna yerleştirildi ve elektriksel alan stimülasyonu (EAS) uygulanarak kasılma yanıtları kaydedildi (Şek. 1).

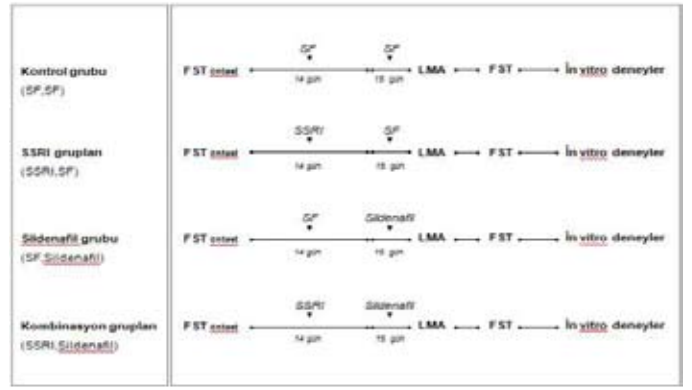
2. 7. İstatistiksel analiz

Tüm değerler ortalama \pm standart hata şeklinde verildi. Kasılma yanıtları miligram gerilim olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılımının tespitinden sonra çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü varyans analizini takiben Bonferoni post-hoc test kullanıldı. Anlamlılık için $p < 0.05$ düzeyi esas alındı.

3. Sonuçlar

3. 1. Lokomotor aktivite

Sertralin, sitalopram ve sildenafil uygulandığı



Şek. 1. Deney protokolleri.

da, lokomotor aktivitede kontrol grubuna göre değişiklik görülmezken, fluoksetin grubunda anlamlı olarak azaldı ($p < 0,05$) (Tablo 1).

Sildenafil, sertralin ya da sitalopramla birlikte uygulandığında, lokomotor aktivitede kontrol grubuna, tek başına SSRI uygulama grubuna ve sildenafil grubuna göre anlamlı değişiklik saptanmadı. Sildenafil fluoksetin ile birlikte uygulandığında ise lokomotor aktivite kontrol grubuna ve sildenafil grubuna göre anlamlı olarak azalırken, fluoksetin grubuna göre anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 1).

3. 2. Zorunlu yüzdürme testinde immobilite süresi ölçümü

Sertralin, fluoksetin ve sitalopram uygulandığında, immobilite süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0,05$). Sildenafil uygulandığında, immobilite süresinde, kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 1).

Sildenafil sertralin ya da sitalopramla birlikte uygulandığında, immobilite süresinde kontrol grubuna, sildenafil grubuna ve tek başına SSRI uygulama grubuna göre anlamlı değişiklik saptanmadı. Sildenafil, fluoksetin ile birlikte uygulandığında ise immobilite süresi kontrol grubuna ve sildenafil grubuna göre anlamlı olarak azalırken, tek başına fluoksetin uygulama grubuna göre anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 1).

3. 3. Elektriksel alan stimülasyonu (EAS) nun vaz deferensteki etkisi

100 V, 5 ms süre, artan frekansta (5, 10, 20, 40, 60, 80 Hz) EAS uygulanarak kasılma yanıtları alındı (Şek. 2). Sertralin, fluoksetin ve sitalopram uygulanan sıçanlarda vaz deferens kasılmaları kontrol grubuna göre tüm frekanslarda anlamlı olarak baskılandı ($p < 0,05$) (Şek. 2, 3). Sildenafil uygulanan sıçanlarda, vaz deferens kasılmaları kontrol grubuna göre değişiklik oluşturmadı (Şek. 4,5,6).

Sildenafil sertralinle birlikte uygulandığında, vaz deferens kasılmaları kontrol ve sildenafil grubuna göre tüm frekanslarda anlamlı olarak baskılandı ($p < 0.05$) (Şek.

Tablo 1. SSRI ve sildenafil kombinasyonlarının uygulamasının lokomotor aktivite ve FST'de immobilité süresi üzerine etkileri.

İlaç uygulaması	Doz (i.zi)	Lokomotor aktivite (Saniye)	İmmobilité süresi (saniye)
Kontrol (sr. sf)	10ml/kg, 10ml/kg	120,60±14,76	100,11±4,13
Sertralin (sertralin, sf)	10mg/kg, 10ml/kg	114,57±16,2	109,50±13,57 *
Fluoksetin (fluoksetin, sf)	20mg/kg, 10ml/kg	55,50±1,4 *	100,50±12,40 *
Sitalopram (sitalopram, sf)	10mg/kg, 10ml/kg	132,85±6,02	144,71±10,05 *
Sildenafil (sr. sildenafil)	10ml/kg, 10mg/kg	145,16±20,78	174,83±10,24
Sertralin, Sildenafil	10mg/kg, 10mg/kg	129,71±15,77	169,28±16,06
Fluoksetin, Sildenafil	20mg/kg, 10mg/kg	57,85±16,02 **	133,71±12,75 **
Sitalopram, Sildenafil	10mg/kg, 10mg/kg	162,14±9,86	162,00±24,79

Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. (*p<0,05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, **p<0,05 sildenafil grubu ile karşılaştırıldığında).

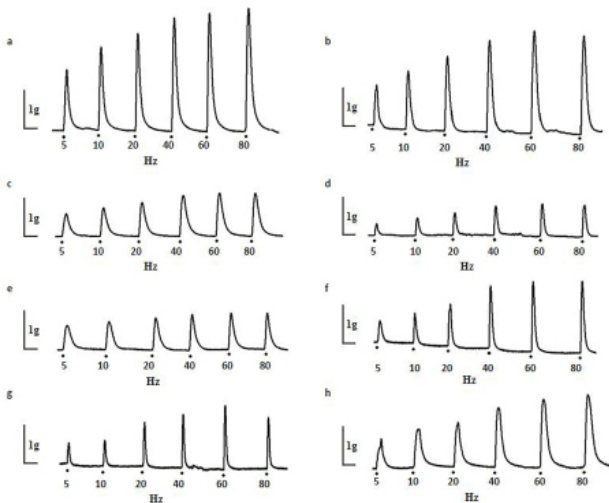
4). Sertralin grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik oluşturmadı.

Sildenafil fluoksetinle birlikte uygulandığında, vaz deferens kasılmaları kontrol grubuna göre tüm frekanslarda baskılandı. Meydana gelen kasılmadaki azalmalar 20, 40, 60 ve 80 Hz frekanslarında anlamlı bulundu ($p<0,05$). Fluoksetin grubuna göre, tüm frekanslarda kasılmalarda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,05$). Sildenafil grubuna göre ise kasılmalar tüm frekanslarda baskılandı. Meydana gelen kasılmadaki azalmalar 60 ve 80 Hz frekanslarında anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şek. 5).

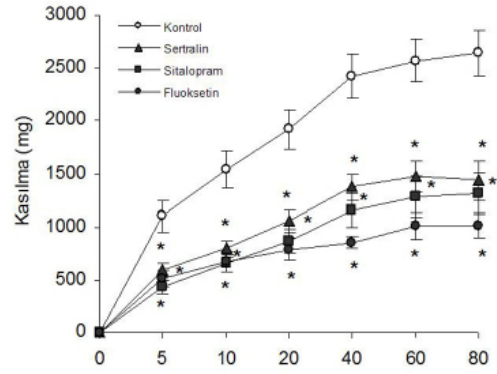
Sildenafil sitalopramla birlikte uygulandığında, vaz deferens kasılmaları kontrol grubuna göre tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0,05$). Sitalopram grubuna göre, tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$). Sildenafil grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermedi (Şek. 6).

4. Tartışma

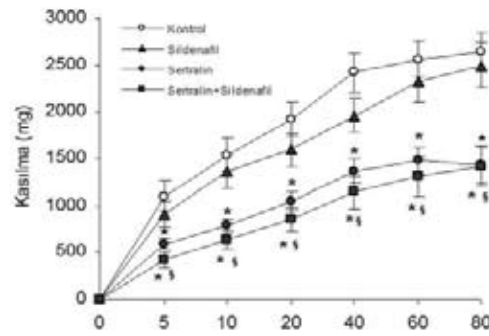
Çalışmamızda, sıçanlarda sertralin, fluoksetin ve sitalopramın sildenafil ile birlikte kullanımının, ejakülasyonda önemli rolü olan vaz deferens üzerine etkisi, izole sıçan vaz deferensinde araştırıldı. Sertralin, fluoksetin ve sitalopramın kronik uygulamasının, EAS'ye bağlı oluşan



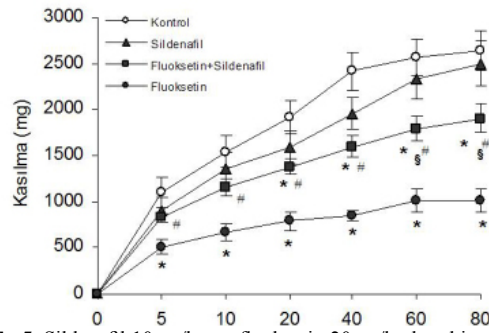
Şek. 2. İzole sıçan vaz deferensinde 100 V, 5 ms süre, artan frekansta (5, 10, 20, 40, 60, 80 Hz) elektriksel yanıt stimülasyonuna yanıt trasesi: (a) 10ml/kg SF, 10ml/kg SF uygulaması; (b) 10ml/kg SF, 10mg/kg sildenafil uygulaması; (c) 10mg/kg sertralin, 10ml/kg SF uygulaması; (d) 10mg/kg sertralin, 10mg/kg sildenafil uygulaması (e) 20mg/kg fluoksetin, 10ml/kg SF uygulaması; (f) 20mg/kg fluoksetin, 10mg/kg sildenafil uygulaması; (g) 10mg/kg sitalopram, 10ml/kg SF uygulaması; (h) 10mg/kg sitalopram, 10mg/kg sildenafil uygulaması.



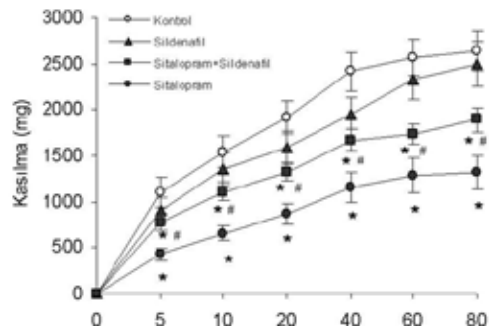
Şekil 3. Sertralin 10mg/kg, fluoksetin 20mg/kg ya da sitalopram 20mg/kg uygulanan sıçanların vaz deferens preparatlarının, EAS'ye bağlı kasılma yanıtları. Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir (n=7). *p<0,05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.



Şek. 4. Sildenafil 10mg/kg ve sertralin 10mg/kg kombinasyonu uygulanan sıçanların vaz deferens preparatlarının, EAS'ye bağlı kasılma yanıtları. Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir (n=7). *p<0,05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, #p<0,05 sildenafil grubu ile karşılaştırıldığında.



Şek. 5. Sildenafil 10mg/kg ve fluoksetin 20mg/kg kombinasyonu uygulanan sıçanların vaz deferens preparatlarının, EAS'ye bağlı kasılma yanıtları. Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir (n=7). *p<0,05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, #p<0,05 sildenafil grubu ile karşılaştırıldığında, §p<0,05 fluoksetin grubu ile karşılaştırıldığında.



Şek. 6. Sildenafil 10mg/kg ve sitalopram 10mg/kg kombinasyonu uygulanan sıçanların vaz deferens preparatlarının, EAS'ye bağlı kasılma yanıtları. Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir (n=7). *p<0,05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, #p<0,05 sitalopram grubu ile karşılaştırıldığında.

vaz deferensin kasılmalarını azalttığı görüldü. Sildenafil tek başına uygulandığında vaz deferensin EAS'ye bağlı kasılmalarında anlamlı değişiklik oluşturmazken; fluoksetin ve sitaloprama bağlı olarak azalan vaz deferens kasılma yanıtını anlamlı düzeyde artırdı. Sertraline bağlı olarak azalan vaz deferens kasılma yanıtını kontrol grubuna ve sildenafil grubuna göre daha da azaltırken, sertralin grubuna göre ise değiştirmede.

Antidepresan ilaçların, FST'de immobilitye azaltmaları, LMA' da ise artış oluşturmamaları beklenir (Porsolt ve ark., 1977; Cryan ve ark., 2005). Bu çalışmada kullandığımız SSRI dozlarının antidepresan benzeri aktivitesini kanıtlamak için FST'deki immobilitye sürelerine bakıldı. Her üç grupta da antidepresan-benzeri etkiyle tutarlı şekilde immobilitye süreleri azaldı. Bu immobilityedeki azalmanın nonspesifik bir lokomotor aktivite artışına bağlı olmadığını kanıtlamak için de LMA'larına bakıldı ve hiçbir grupta artış gözlenmedi. Fluoksetin uygulanan grupta LMA'da azalma görülmesine rağmen, bu FST'de immobilitye azalmasını engellemedi.

SSRI'ların ve sildenafilin hem santral, hem de periferik etkileri konusunda birçok muhtemel mekanizma öne sürülse de, henüz ejakülasyondaki etki mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. SSRI'lara bağlı ejakülasyon inhibisyonunun periferik mekanizmalarını araştıran Kalyoncu ve ark., 10-4 M sertralinin, izole sıçan vaz deferensinin noradrenalin (NA), potasyum klorür (KCl), 5-HT ve EAS'ye bağlı kasılmalarını inhibe ettiğini ve ejakülasyondaki gecikmenin buna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Kalyoncu ve ark., 1999). Özyavuz ve ark.'da sıçanlara kronik olarak uygulanan sertralinin de izole sıçan vaz deferensinin kasılmalarını inhibe ettiğini göstermişler; sertralinin periferik etkilerinde, santral etkilerinden sorumlu tutulan serotonin geri alımının inhibisyonundan başka, kalsiyum girişinin ya da noradrenalin geri alım inhibisyonunun da etkili olabileceğini bildirmişlerdir (Özyavuz ve ark., 2004). Medina ve ark., elektif vazektomi vakalarından temin edilen insan vaz deferens preparatlarında, sertraline ve fluoksetinin 10-5 M dozda, NA'ya ve KCl'ye bağlı kasılmaları zayıflattığını ve KCl polarize preparatlarda ise kalsiyum klorürün indüklediği kasılmaları azalttığını; bu etkinin adrenerjik reseptörlerden bağımsız, kalsiyum girişi inhibisyonu sonucu oluştuğunu öne sürmüşlerdir (Medina ve ark., 2000).

Sildenafil, etkilerini nitrik oksit/siklik GMP (NO/cGMP) yoluyla üzerinden göstermektedir. PDE5 inhibisyonu ile cGMP'yi artırarak korpus kavernozum düz kasında gevşemeye neden olan sildenafilin, noradrenerjik transmisyonu inhibe ettiği, ama bu inhibisyonu cGMP birikiminden bağımsız şekilde, potasyum kanallarını inhibe ederek oluşturduğu öne sürülmüştür (Medina ve ark., 2000). Bilge ve ark. ise sildenafilin, sıçan vaz deferens preparatlarında EAS ile oluşturulan kasılmaları inhibe ettiğini ve bu

inhibisyonunda ATP'ye bağlı mekanizmaların rolü olduğunu bildirmişlerdir (Bilge ve ark., 2005)

SSRI'lar serotonerjik taşıyıcıları (5-HTT) inhibe ederek sinaptik aralıkta serotonin seviyesini artırır. Seksüel fonksiyon bozukluğu oluşturmalarında, serotonin seviyesindeki bu artışın önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Rosen ve ark., 1999; Sukoff Rizzo ve ark., 2009). Ejakülasyonun düzenlenmesinde, serotonin (5-HT) inhibitör özelliği ile en önemli nörotransmitterdir (Hull ve ark., 2004). Beyin ve spinal kord'un çeşitli bölgelerinde ejakülasyonu düzenleyen çok sayıda serotonin reseptörü bulunmaktadır. 5-HT1A reseptör aktivasyonunun ejakülasyonu hızlandırdığı; 5-HT1B ve 5-HT2C reseptörlerinin aktivasyonunun ise ejakülasyonda inhibe edici rol oynadıkları bildirilmektedir (Giuliano ve Clement, 2005).

SSRI'lara bağlı gecikmiş ejakülasyonda, 5-HT reseptörlerinin ejakülasyon süresinin regülasyonunda önemli rol oynadığı vurgulansa da, son yayınlarda santral serotonin nörotransmisyonunu sağlayan 5-HTT'nin de bu regülasyonda önemli etkileri olabileceğine işaret edilmektedir (Abdel-Hamid ve ark., 2009). 5-HTT, sinaptik aralıkta serotoninin kalış süresini, kullanılabilirliğini ve ileti kapasitesini kontrol eden, hücre membranında yerleşik spesifik bir taşıyıcıdır. Aynı zamanda ejakülasyonda gecikmeye neden oldukları bilinen SSRI'ların da ana hedefidir (Giuliano ve Clement, 2006). Uzun dönem PE problemi olan erkeklerdeki genetik yatkınlığı araştıran iki ayrı çalışmada, 5-HTT'nin genetik polimorfizminin ejakülasyon latensini önemli oranda etkilediği görülmüştür (Janssen ve ark., 2009; Ozbek ve ark., 2009). Farmakogenetik çalışmalarda da, 5-HTT'nin genetik varyasyonlarının, SSRI'ların klinikte oluşturdukları yanıtları ve yan etkileri etkilediği ortaya konulmuştur (Perlis ve ark., 2003; Arias ve ark., 2005). SSRI tedavisi alan hastalarda 5-HTT'nin yaygın bir genetik varyasyonunun, seksüel disfonksiyon ile birlikteliği de rapor edilmiştir (Bishop ve ark., 2009)

SSRI'ların 5-HTT'yi inhibe ederek sinaptik serotonin düzeyini artırdığı bilinmektedir. Sildenafil ise cGMP seviyesini artırarak 5-HTT'nin aktivasyonunu konsantrasyona ve zamana bağımlı olarak artırdığı gösterilmiştir (Zhu ve ark., 2004). Bu durum sildenafilin ve SSRI'ların serotonin nörotransmisyonunda 5-HTT üzerinde birbirine zıt etkileri olduğunu göstermektedir. Bütün SSRI'ların 5-HTT'ye bağlanma güçleri birbirinden farklıdır. 5-HTT afinitelerine göre IC50 değerleri sıçanlarda; sertraline, fluoksetin ve sitalopram için sırasıyla 0,3, 2 ve 0,8'dir (Lenox ve Frazer, 2002).

Güçlünden zayıfa doğru sıralarsak “sertralin>sitalopram>fluoksetin” olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda sildenafilin, fluoksetin ve sitaloprama bağlı olarak baskılanan vaz deferens kasılma yanıtlarında baskılanmayı azalttığı görülmüştü. Ejakülasyon regülasyonunda ve SSRI'lara bağlı oluşan seksüel yan etkilerde 5-HTT'nin rolü olabileceğini gösteren çalışmalar ile, SSRI'larla sildenafilin 5-HTT üzerindeki zıt etkilerini bildiren çalışmalar göz önüne alınırsa; sildenafilin, 5-HTT'ye bağlanma güçleri daha düşük olan fluoksetin ve sitalopramın vaz deferensin kasılma yanıtlarındaki etkisini engelleyerek baskılanmayı azalttığı, fakat daha kuvvetli bağlanan sertralinin etkisini engelleyemediği düşünülebilir. Sildenafilin farklı SSRI'larla farklı sonuçlar oluşturmasının nedeni, SSRI'ların 5-HTT'ye bağlanma güçlerinin farklılığı olabilir.

Kaynaklar

- Abdel-Hamid, I.A., Jannini, E.A., Andersson, K.E., 2009. Premature ejaculation: focus on therapeutic targets. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 13,175-193.
- Arias, B., Catalán, R., Gastó, C., Gutiérrez, B., Fañanás, L., 2005. Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT(1A) receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram. *J. Psychopharmacol.* 19,166-172.
- Bilge, S.S., Kesim, Y., Kurt, M., Aksoz, E., Celik, S., 2005. Possible role of sildenafil in inhibiting rat vas deferens contractions by influencing the purinergic system. *Int. J. Urol.* 12,829-834.
- Bishop, J.R., Ellingrod, V.L., Akroush, M., Moline, J., 2009. The association of serotonin transporter genotypes and selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)-associated sexual side effects: possible relationship to oral contraceptives. *Hum. Psychopharmacol.* 24,207-215.
- Chen, J., Keren-Paz, G., Bar-Yosef, Y., Matzkin, H., 2007. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur. Urol.* 52,1331-1339.
- Cryan, J.F., Valentino, R.J., Lucki, I., 2005. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29,547-569.
- Damis, M., Patel, Y., Simpson, G.M., 1999. Sildenafil in the Treatment of SSRI-Induced Sexual Dysfunction: A Pilot Study. *Prim. Care Companion. J. Clin. Psychiatry.* 1, 184-187.
- Giuliano, F., Clement, P., 2005. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu. Rev. Sex. Res.* 16, 190-216.
- Giuliano, F., Clement, P., 2006. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur. Urol.* 50, 454-466.
- Hull, E.M., Muschamp, J.W., Sato, S., 2004. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol. Behav.* 83, 291-307.
- Janssen, P.K., Bakker, S.C., Réthelyi, J., Zwinderman, A.H., Touw, D.J., Olivier, B., Waldinger, M.D., 2009. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J. Sex. Med.* 6, 276-284.
- Kalyoncu, N.I., Ozyavuz, R., Karaoglu, S., 1999. Sertraline inhibits the contractile responses to noradrenaline, KCl and electrical field stimulation of rat isolated vas deferens. *J. Auton Pharmacol.* 19, 365-369.
- Lenox, R.A., Frazer, A., 2002. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. In: Davis KL et al, editors. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.* Nashville, TN: 1139-1163.
- Medina, P., Segarra, G., Ballester, R., Chuan, P., Domenech, C., Vila, J.M., Lluch, S., 2000. Effects of antidepressants in adrenergic neurotransmission of human vas deferens. *Urology.* 55,592-597.
- Medina, P., Segarra, G., Torondel, B., Chuan, P., Domenech, C., Vila, J.M., Lluch, S., 2000. Inhibition of neuroeffector transmission in human vas deferens by sildenafil. *Br. J. Pharmacol.* 131, 871-874.
- Nurnberg, H.G., 2001. Managing treatment-emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil. *J. Psychiatr. Pract.* 7, 92-108.
- Nurnberg, H.G., 2008. An evidence-based review updating the various treatment and management approaches to serotonin reuptake inhibitor-associated sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc).* 44, 147-168.

Bu sonuçlara göre, sildenafilin, fluoksetin ve sitaloprama bağlı oluşan ejakülasyon gecikmesinde, vaz deferens motilitesini artırarak normal ritmik vaz deferens kasılmalarının oluşmasını sağladığı ve sonuç olarak ejakülasyondaki gecikmeyi azaltmakta etkili olabileceği düşünüldü. Fakat aynı zamanda sertralinle birlikte kullanıldığında vaz deferens motilitesini artıramadığı da saptandı. Daha önce farklı SSRI'larla yapılmış klinik çalışmalardaki çelişkili sonuçlarda bildirildiği gibi, bizim bulgularımız da sildenafilin bazı SSRI ilaçlara bağlı gelişen ejakülasyon gecikmesinde yararlı olabileceğini, bazılarında ise olamayacağını düşündürmektedir. SSRI ve sildenafil kombinasyonlarının ejakülasyon üzerine etkilerinin mekanizmasının net olarak ortaya konabilmesi için daha ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır.

- Ozbek, E., Tasci, A.I., Tugcu, V., Ilbey, Y.O., Simsek, A., Ozcan, L., Polat, E.C., Koksal, V., 2009. Possible association of the 5-HTTLPR serotonin transporter promoter gene polymorphism with premature ejaculation in a Turkish population. *Asian. J. Androl.* 11, 351-355.
- Ozyavuz, R., Kalyoncu, N.I., Karaoglu, S., 2004. Long-term use of sertraline leads to alterations in contractility of rat isolated vas deferens. *Urol. Res.* 32, 20-24.
- Perlis, R.H., Mischoulon, D., Smoller, J.W., Wan, Y.J., Lamon-Fava, S., Lin, K.M., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 2003. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol. Psychiatry.* 54,879-883.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M., 1977. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 266,730-732.
- Rosen, R.C., Lane, R.M., Menza, M., 1999. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J. Clin. Psychopharmacol.* 19, 67-85
- Salonia, A., Maga, T., Colombo, R., Scattoni, V., Briganti, A., Cestari, A., Guazzoni, G., Rigatti, P., Montorsi, F., 2002. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J. Urol.* 168, 2486-2489.
- Seidman, S., 2006. Ejaculatory dysfunction and depression: pharmacological and psychobiological interactions. *Int. J. Impot. Res.* 18, 33-38.
- Sukoff Rizzo, S.J., Pulicicchio, C., Malberg, J.E., Andree, T.H., Stack, G.P., Hughes, Z.A., Schechter, L.E., Rosenzweig-Lipson, S., 2009. 5-HT(1A) receptor antagonism reverses and prevents fluoxetine-induced sexual dysfunction in rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 1045-1053.
- Tambaro, S., Ruiu, S., Dessi, C., Mongeau, R., Marchese, G., Pani, L., 2005. Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: relevance to ejaculation delays. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312, 710-717.
- Waldinger, M.D., Olivier, B., 2004. Utility of selective serotonin reuptake inhibitors in premature ejaculation. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 5, 743-747.
- Zhu, C.B., Hewlett, W.A., Francis, S.H., Corbin, J.D., Blakely, R.D., 2004. Stimulation of serotonin transport by the cyclic GMP phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil. *Eur. J. Pharmacol.* 504, 1-6.