

# Siyamemazin, Blonanserinin ve Nemonaprid'in Farelerde Vas Deferens Kasılmaları Üzerine Etkileri

## Effects of Cyamemazine, Blonanserinin and Nemonapride on Mice Isolated Vas Deferens Contractility

Mehmet Hanifi Tanyeri<sup>1</sup>, Mehmet Emin Büyükokuroğlu<sup>2</sup>, Pelin Tanyeri<sup>2</sup>,  
Rümeysa Keleş Kaya<sup>2</sup>, Şeyma Nur Basarır Bozkurt<sup>2</sup>, Oğuz Mutlu<sup>3</sup>, Füzüzan Yıldız Akar<sup>3</sup>,  
Bekir Faruk Erden<sup>3</sup>, Güner Ulak<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology, Yenikent Government Hospital, Sakarya/Turkey

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Sakarya University, Sakarya/Turkey

<sup>3</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli/Turkey

<sup>4</sup> Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Üsküdar University, İstanbul/ Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Pelin Tanyeri**

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Sakarya University, 54100 Sakarya-Turkey.

T: +90 530 512 55 90

E-mail : pelintanyeri@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 26.08.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 09.12.2021

Orcid :

Mehmet Hanifi Tanyeri <https://orcid.org/0000-0003-2654-2724>  
Mehmet Emin Büyükokuroğlu <https://orcid.org/0000-0002-1452-3879>  
Pelin Tanyeri, <https://orcid.org/0000-0002-2987-5834>  
Rümeysa Keleş Kaya <https://orcid.org/0000-0002-5554-1918>  
Şeyma Nur Basarır Bozkurt <https://orcid.org/0000-0002-2986-5089>

Oğuz Mutlu <https://orcid.org/0000-0003-0952-0742>  
Füzüzan Akar <https://orcid.org/0000-0003-0948-3857>  
Faruk Erden <https://orcid.org/0000-0002-2542-5158>  
Güner Ulak <https://orcid.org/0000-0002-6132-6712>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(4):933-939) DOI: 10.31832/smj.987376

### Öz

**Amaç** Antipsikotik ilaçların yaygın olarak cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak atipik antipsikotik ilaçların etkilerine ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, farelerde atipik antipsikotiklerin vas deferens kasılmaları üzerine etkilerini araştırmaktır.

**Yöntem ve Gereçler** Bu çalışmada 7 haftalık erkek BALB/c ByJ fareleri kullanılmıştır. Fareler randomize edilerek eşit sayıda olmak üzere (n=7) salin (%0,9, kontrol grubu) siyamemazin 0,25 mg/kg; siyamemazin 0,5 mg/kg; blonanserinin 0,5 mg/kg; blonanserinin 1 mg/kg; nemonaprid 0,5 mg/kg; nemonaprid 1 mg/kg olmak üzere 7 gruba ayrıldı. Farelere, ilaçlar intraperitoneal olarak 21 gün boyunca uygulandı. 21 günlük tedaviden sonra, ilaçların etkileri, fare vas deferensinin epididimal ve prostatik bölümlerine 5-HT, NA, ATP ve KCl'nin neden olduğu kasılma tepkileri araştırıldı.

**Bulgular** Siyamemazin ve blonanserinin ile tedavi edilen fare vas deferenslerinin hem epididimal ve hem de prostatik kısımlarında, 5-HT ile indüklenen kasılma tepkileri anlamlı bir şekilde arttı. Ayrıca, siyamemazin, blonanserinin ve nemonaprid uygulanan fare vas deferenslerinin prostatik ve epididimal kısımları; NA, ATP, KCl ile indüklenen kasılmaları önemli ölçüde değiştirmemi.

**Sonuç** Bu sonuçlar, vas deferens'in serotonin kaynaklı kasılmalarının, siyamemazin ve blonanserinin kronik tedavilerinden etkilendiğini, ancak nemonapridten etkilendiğini gösterdi. Ancak bu ilaçların NA, ATP ve KCl ile indüklenen kasılmalar üzerinde önemli bir etkisi yoktu. Serotonerjik reseptörlerin, kronik siyamemazin ve blonanserinin tedavisi gören farelerde gerçekleşen vas deferens kasılmalarındaki değişikliklerde rolü bulunabilir. Bu nedenle, sonuçlarımız, siyamemazin ve blonanserinin yol açtığı cinsel işlev bozukluğunun nedenlerinden birini açıklayabilir.

**Anahtar Kelimeler** siyamemazin; blonanserinin; nemonaprid; erektil disfonksiyon

### Abstract

**Introduction** It is known that antipsychotic drugs are commonly associated with sexual dysfunction. However, studies on the effects of atypical antipsychotic drugs are very limited. The aim of this study was to investigate the effects of atypical antipsychotics on vas deferens contractions in mice.

**Materials and Methods** Male inbred mice were used in this study. The mice were randomly divided into experimental groups (n=7) as follows: saline (0,9%, control group) cyamemazine 0,25 mg / kg; cyamemazine 0,5 mg / kg; blonanserinin 0,5 mg / kg; blonanserinin 1 mg / kg; nemonapride 0,5 mg / kg; nemonapride 1 mg / kg. Mice were treated by ip injection of drugs for 21 days. After 21 days of treatment, the effects of drugs were investigated on 5-HT, NA, ATP and KCl-induced contractile responses in the epididymal and prostatic portions of mice vas deferens strips.

**Results** 5-HT-induced contractile responses were significantly increased in both the epididymal and prostatic portions of mice vas deferens in cyamemazine and blonanserinin but not nemonapride-treated groups. In addition, NA, ATP and KCl-induced contractions did not significantly alter contractile responses of prostatic and epididymal portions of mice vas deferens in cyamemazine, blonanserinin, and nemonapride-treated groups.

**Conclusion** These results showed that serotonin-induced contractions of vas deferens were affected by the chronic treatments of cyamemazine and blonanserinin but not nemonapride. Serotonergic receptors may contribute to changes in vas deferens contractions in mice with chronic treatment of cyamemazine and blonanserinin. Thus, our results may explain one of the causes of sexual dysfunction of cyamemazine and blonanserinin

**Keywords** cyamemazine; blonanserinin; nemonapride; erectile dysfunction

## GİRİŞ

Cinsel işlev bozukluğu şizofreni hastalarında önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>1,2</sup> Antipsikotik ilaçların bir yan etkisi olan erektil disfonksiyonun etiolojisinde nörobiyolojik, fizyolojik ve psikolojik faktörler rol oynamaktadır. Cinsel işlev; beyindeki medial preoptik alan, paragigantosellüler retiküler çekirdek, beyincik, stria terminalis, amigdala ve talamus tarafından kontrol edilir.<sup>3</sup> Ejakulasyonun periferik kontrolünde T10-L2'den kaynaklanan sempatik sinirler ve S2-4'ten kaynaklanan parasempatik sinirler rol oynar. Bu süreçte serotonin, endotelin, oksitosin, GABA ve NO aktif rol oynayan nörotransmitterlerdir.

Medial preoptik alan 5-HT1A yoluyla boşalmayı uyarırken, paragigantosellüler retiküler çekirdek, 5-HT1B ve 5-HT2C reseptörleri aracılığıyla boşalmayı inhibe eder. Bu nedenle erken boşalma tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) kullanılmaktadır.

Yüksek prolaktin düzeyine bağlı olarak testosteron salgısının inhibisyonu cinsel işlevi etkiler.<sup>4</sup> Risperidon, paliperidon ve amisülpirid gibi birçok antipsikotik ilaç prolaktin düzeylerini yükseltir, dolayısıyla testosteron düzeylerini düşürür, testosteron düzeyinin düşmesi de cinsel istekte azalmaya neden olur. Aksi takdirde, hipotalamik dopamin prolaktin salınımı üzerinde engelleyici bir etkiye sahiptir.<sup>5</sup> Dopaminerjik aktiviteyi azaltan antipsikotik ilaçlar prolaktin düzeylerinde artışa neden olur. Dopaminin prolaktin üzerindeki baskılayıcı etkisinin aksine, serotonin aktivitesinde bir artış prolaktin salınımına neden olur.<sup>6</sup>

Boşalma; otonom ve somatik sinir sistemi tarafından kontrolü sağlanan, emisyon ve atılma olmak üzere iki aşamadan oluşur. Emisyon fazı; noradrenalin (NA), ATP, NO, vazoaktif bağırsak peptidi (VIP) ve nöropeptid-Y nöromediatörleri aracılığıyla sempatik sinir sisteminin kontrolü altında; atılma aşaması ise NA, asetilkolin, ATP, NO ve VIP nörotransmitterleri aracılığıyla otonom ve somatik sinir sisteminin etkisi altındadır.<sup>7</sup> Ayrıca vas deferens, seminal veziküller, prostat ve üretrada serotonerjik sinir

liflerinin varlığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> Boşalmanın, vas deferens de dahil olmak üzere ikincil seks organlarındaki ritmik kasılmalar nedeniyle meydana geldiği; artan motilite erken boşalmaya, azalmış motilite ise gecikmiş boşalmaya neden olur.<sup>9</sup>

Siyamemazin- (siyano-3 (dimetilamino-3 metil-2 propil)-10 fenotiyazin) D2, 5-HT2A, 5-HT2C ve 5-HT3 reseptör antagonistidir. Blonanserinin, diğer atipik antipsikotiklerin aksine, D2 reseptörlerine bağlanma afinitesi, 5-HT2A reseptörlerinden daha yüksektir.<sup>10</sup> Ayrıca, blonanserinin, dopamin D3 reseptörüne, D2 reseptörüne benzer şekilde yüksek afiniteye sahiptir.<sup>11</sup> Nemonaprid ise ([3H]YM-09151-2), D2, D3, D4 reseptör antagonistidir.<sup>12,13</sup>

Antipsikotik ilaçların yaygın olarak cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Antipsikotiklerin erektil disfonksiyona neden olan mekanizmaları net olarak ortaya konmamış, bu konuya ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu araştırmanın amacı, farelerde kronik siyamemazin, blonanserinin ve nemonaprid kullanımının vas deferens kasılmaları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Hayvanlar

Bu çalışmada 7 haftalık erkek BALB/c ByJ fareler (Hayvan Araştırma Merkezi, Bursa-Türkiye'den alınan) kullanıldı. Fareler deney süresince 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde (saat 20.00'de ışık açık), %60 bağıl nem ile 21 ± 1,5°C'de olacak şekilde laboratuvarında tutuldu. Bu süreçte tüm fareler her birinde 4-5 adet olacak şekilde şeffaf kafeslerde bulunduruldu, musluk suyu ve gıda peletleri ile beslendi. Hayvanlarla ilgili tüm işlemler 24 Kasım 1986 tarihli Avrupa Topluluğu Konseyi Direktifi ile uyumlu ve Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu tarafından etik onay alındı. (Onay tarihi: 22.07.2014, karar no: KOÜ HADYEK 7/4-2014 Kocaeli, Türkiye)

## İlaçlar

Siyamemazin, blonanserin, nemonaprid, serotonin, noradrenalin, adenosin trifosfat ve potasyum klorür kimyasalları Sigma'dan temin edildi Tüm ilaçlar %0,9 fizyolojik tuzlu su içinde çözüldü. Kontrol grubu olarak %0,9 fizyolojik tuzlu su kullanıldı. Siyamemazin, blonanserin ve nemonaprid, intraperitoneal (i.p.) olarak farelerin 10 g vücut ağırlığı başına 0.1 ml hacimde uygulandı. Siyamemazin, blonanserin ve nemonapridin dozlarını belirlemek için; siyamemazin, blonanserin ve nemonapridle yapılan önceki çalışmalardan yararlandı.<sup>14,15,16</sup>

## Deneyel Yöntem

Randomize kontrollü deneysel araştırmamızda; fareler rastgele deney gruplarına (n=7) şu şekilde ayrıldı: kontrol (salin); siyamemazin 0,25 mg/kg; siyamemazin 0,5 mg/kg; blonanserin 0,5 mg / kg; blonanserin 1 mg/kg; nemonaprid 0,5 mg / kg; nemonaprid 1 mg / kg. 21 gün boyunca her gün intraperitoneal yoldan ilaç uygulaması yapıldı. Kontrol grubu farelerine deney sırasında ip (%0,9 salin) verildi. 21 günlük tedaviden sonra hayvanlar dekapite edildi, ve her iki taraftan vas deferens dokuları alındı. Daha sonra her bir vas deferens 1-2 cm uzunluğunda prostatik ve epididimal bölümlere ayrıldı.

Vas deferensin epididimal ve prostatik kısımları çıkarıldıktan sonra 113 mM/L NaCl, 4,8 mM/L KCl, 2,5 mM/L CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM/L KH<sub>2</sub>P0<sub>4</sub>, 1,2 mM/L MgSO<sub>4</sub>, 25 mM/L NaHCO<sub>3</sub>, 11,7 mM/L glukoz içeren Krebs solüsyonu içeren 20 mL organ banyolarına asıldı. Çalışma sırasında organ banyolarınının 37°C'de %95 O<sub>2</sub>/%5 CO<sub>2</sub> içerecek şekilde olması sağlandı. Dokuların üst ucu, izometrik kuvveti ölçmek için bir izometrik kuvvet dönüştürücüsüne (FDT 10 A Commat İletişim, Ankara, Türkiye) bağlandı ve alt ucu sabitlendi. İzometrik gerilimdeki değişiklikler, verileri analiz edebilen yazılım (ACQ4.0 Biopac Systems Inc. Goleta) kullanılarak dört kanallı bir dönüştürücü veri toplama sistemi (MP150 Biopac Systems Inc. Goleta) aracılığıyla bir bilgisayara tüm çalışma boyunca kaydedildi.

Şeritler organ banyolarına asıldıktan sonra her bir vas deferens şeridi 1 saat boyunca 1 g bazal gerilime maruz bırakıldı. 1 saatin sonunda stripler, 80 mM KCl ile kasılmaları sağlandı, sonra dokular Krebs solüsyonuyla yıkandı ve 30 dakika dinlenmeye bırakıldı. Dokular Krebs Henseleit solüsyonu ile her 15 dakikada bir yıkandı. Dokuların dinlendirildikten sonra sırasıyla serotonin (10<sup>-8</sup> ila 3.10<sup>-4</sup> M), NA (10<sup>-8</sup> ila 3.10<sup>-4</sup> M) ve ATP'ye (10<sup>-8</sup> ila 3.10<sup>-4</sup> M) konsantrasyon-tepki eğrileri kümülatif olarak elde edildi. Her bir dozun plato olması beklendi ve bir sonraki ilaç dozu verildi. Bir ilacın konsantrasyon-cevap grafikleri tamamlandıktan sonra diğer ilaca geçmeden dokular 30 dakika yıkandı ve dinlendirildi.

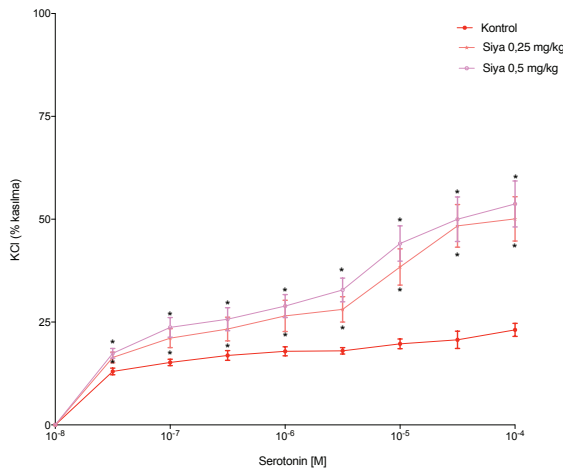
## Data Analizi

Sonuçlar ortalama ± S.E.M. (Standart Hata Ortalaması) olarak ifade edildi. Serotonin, noradrenalin ve ATP'ye verilen kasılma tepkileri, KCl'nin (80 mM) neden olduğu maksimum kasılmanın yüzdesi olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma, ANOVA post hoc Dunnett kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, <0,05 p değerinde ise anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Siyamemazin (0,25 ve 0,5 mg/kg) gruplarından elde edilen farelerin vas deferenslerinin hem prostat hem de epididimal kısmında serotonin kaynaklı kasılmalar kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttı, epididimal veriler şekilde gösterilmiştir (p<0,001; Şekil 1). Serotonin için Emax değeri, siyamemazin ile tedavi edilen gruplardan elde edilen farelerin vas deferenslerinin prostatik ve epididimal kısımlarında kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti (p<0,001; Tablo 1).

Ayrıca, blonanserin (0,5 ve 1 mg/kg) uygulanan farelerin vas deferenslerinin hem prostatik hem de epididimal kısmında serotonin kaynaklı kasılmaların kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmış, epididimal veriler şekilde gösterilmiştir ( $p<0,001$ , Şekil 2). Serotonin için Emax değeri, blonanserin ile tedavi edilen gruplardan elde edilen farelerin vas deferenslerinin prostat ve epididimal kısımlarında kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti ( $P<0,001$ ; Tablo 1).



Şekil 1: Siyamemazin uygulanan fare vas deferenslerinin epididimal kısımlarında serotonin ile indüklenen konsantrasyon-yanıt eğrileri. Serotonin kasılma tepkisi KCl'nin (80 mM) neden olduğu maksimum kasılmanın yüzdesi olarak ifade edildi ve ortalama  $\pm$  standart hata ortalaması (SEM) olarak verildi. Her gruptaki fare sayısı parantez içinde gösterilmiştir. ANOVA posthoc Dunnett test ( $* p<0,001$ )

Nemonaprid (0,5 ve 1 mg/kg) uygulanan gruplardan elde edilen farelerin vas deferensleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serotonin kaynaklı kasılmaların önemli ölçüde değişmediği gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Ayrıca nemonaprid ile tedavi edilen gruplardan elde edilen serotonin için Emax değeri, kontrol grubundan önemli ölçüde farklı değildi ( $p>0,05$ , Tablo 1).

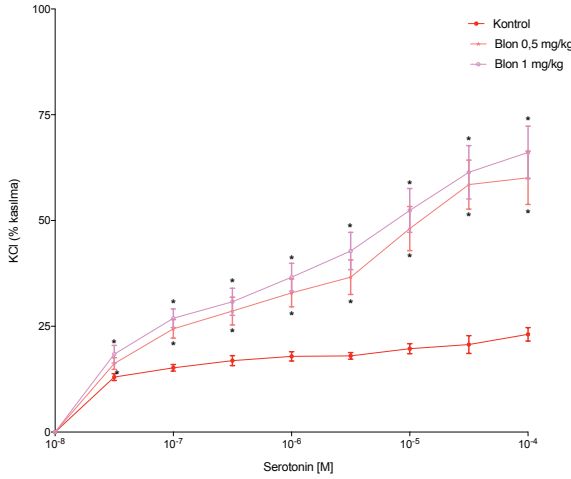
Çalışmamızın bulguları, siyamemazin (0,25 ve 0,5 mg/kg), blonanserin (0,5 ve 1 mg/kg) ve nemonaprid (0,5 ve 1 mg/kg) tedavilerinin noradrenalin kaynaklı kasılma etkisi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını açıkça göstermiştir. Buna ek olarak, noradrenalin için Emax değerinin tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir farkı yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 1)

Ayrıca, ATP'nin neden olduğu kasılmaların farelerin hem prostat hem de epididimal kısmında, siyamemazin 0,25 ve 0,5 mg/kg), blonanserin (0,5 ve 1 mg/kg) ve nemonapridten elde edilen vas deferens üzerinde önemli bir etkisi yoktur ( $p>0,05$ ). Noradrenalin için Emax değerinin tüm gruplarda kontrol grubuna göre etkisi yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 1)

Gruplar arasında KCl'nin neden olduğu kasılma tepkilerinde önemli bir fark yoktu.

**Tablo 1:** Siyamemazin, blonanserin ve nemonaprid tedavileri ve kontrol farelerinden (n=7) elde edilen vas deferenslerde; serotonin, noradrenalin ve ATP için Emax (80 mM KCl'nin %'si) değerleri. ANOVA post hoc Dunnett test ( $* p<0,001$ )

	Kontrol	Siya 0,25	Siya 0,5	Blon 0,5	Blon 1	Nemo 0,5	Nemo 1
<b>Epididimal</b>							
KCl	1446 $\pm$ 158	1492 $\pm$ 188	1386 $\pm$ 212	1466 $\pm$ 188	1396 $\pm$ 198	1298 $\pm$ 244	1462 $\pm$ 198
Serotonin	23 $\pm$ 2	52 $\pm$ 5*	56 $\pm$ 6*	60 $\pm$ 6*	68 $\pm$ 6*	25 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3
NA	43 $\pm$ 4	42 $\pm$ 4	41 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	38 $\pm$ 4	40 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4
ATP	39 $\pm$ 4	37 $\pm$ 4	36 $\pm$ 4	38 $\pm$ 4	37 $\pm$ 4	36 $\pm$ 4	35 $\pm$ 4
<b>Prostatik</b>							
KCl	1852 $\pm$ 174	1792 $\pm$ 232	1984 $\pm$ 246	1878 $\pm$ 214	1942 $\pm$ 182	1858 $\pm$ 194	1844 $\pm$ 202
Serotonin	15 $\pm$ 2	22 $\pm$ 2*	24 $\pm$ 2*	28 $\pm$ 3*	30 $\pm$ 3*	16 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2
NA	17 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2
ATP	26 $\pm$ 3	25 $\pm$ 3	24 $\pm$ 3	24 $\pm$ 2	23 $\pm$ 2	25 $\pm$ 3	23 $\pm$ 2



Şekil 2: Blonanserinin uygulanan fare vas deferenslerinin epididimal kısımlarında serotonin ile indüklenen konsantrasyon-yanıt eğrileri. Serotonin kasılma tepkisi KCl'nin (80 mM) neden olduğu maksimum kasılmanın yüzdesi olarak ifade edildi ve ortalama ± standart hata ortalaması (SEM) olarak verildi. Her gruptaki fare sayısı parantez içinde gösterilmiştir. ANOVA posthoc Dunnett test(\* p<0,001)

## TARTIŞMA

Eretil disfonksiyon; cinsel isteksizlik, orgazm bozuklukları, erken boşalma ve ağırlı boşalmayı içerir. Bunlar doğuştan veya kazanılmış, yaygın veya durumsal, psikolojik, organik veya kombine olabilir. Boşalma bozuklukları nörolojik (ör: otonom nöropati, Parkinson, omurilik travması, ameliyat sonrası), farmakolojik (ör: antihipertansif, antipsikotik, antidepresan ve alfa bloker ilaç kullanımı), mesane boynu hastalıkları ve prostat hastalıklarına bağlı olarak görülebilir.<sup>17</sup> Gecikmiş boşalma genellikle psikolojiktir ve SSRI kullanımı, nöropati ve spinal travma sonrası görülebilir. Eretil disfonksiyon tedavisinde psikoseksüel ve davranışsal terapi, topikal uygulamalar, antidepresanlar, alfa blokerler ve sildenafil kullanılmaktadır.

Erken boşalma erkeklerin %25-35'ini etkileyen en yaygın cinsel işlev bozukluğudur. Patogenezi hala açıklanamamıştır. Gecikmiş boşalma, tüm cinsel bozuklukların yaklaşık %3'ünü oluşturan boşalma bozukluklarının nadir

bir nedenidir. Etyopatogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte psikolojik, farmakolojik, travmatik ve hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Uzun yıllardır, erkek cinsel fonksiyonunun kontrolünde, özellikle penis gevşekliliğinin korunmasında ve detümesansın başlatılmasında serotonerjik yolların önemi üzerine spekülasyonlar olmuştur. Bununla birlikte, periferik serotonerjik iletim üzerine sadece birkaç in vivo çalışma yapılmıştır. Serotonin cinsel dürtünün kontrolünde engelleyici bir verici olduğuna inanılmaktadır.<sup>18</sup> Yüksek serotonin seviyeleri, boşalmanın inhibisyonu ile ilişkilidir.<sup>19</sup> Çalışmamızda, siyamemazin (0,25 ve 0,5 mg/kg) ve blonanserinin (0,5 ve 1 mg/kg) uygulanan fare vas deferenslerinin hem prostatik hem de epididimal kısımlarında serotonin ile indüklenen kasılmalar önemli ölçüde arttı, ancak nemonaprid (0,5 ve 1 mg/kg) grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmüştür.

Çalışmalar, serotoninin boşalma üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir; bunun nedeni serotonin reseptörlerinin artması ile omurilikteki erektil yolların bozulmasıdır.<sup>20</sup> Omurilik yaralanması olan sıçanlarda, amfetamin türevi p-kloroamfetamin kullanımı, sinaptik yarıklarda ani bir serotonin salınımına neden olarak boşalmaya neden olur.<sup>21</sup> İntratekal serotonin veya SSRI uygulanması, boşalmanın atılma fazının artmasına neden olur.<sup>22</sup> 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub> ve 5HT<sub>2C</sub> reseptör alt tipleri ejakülasyonla ilişkilidir ancak merkezi sinir sistemindeki yerlerine göre 14'e yakın serotonin reseptör alt tipi ejakülasyonun inhibe edilmesinde veya aktive edilmesinde rol oynar. Her bir reseptör alt tipinin etkisini belirlemek zordur; ancak 5-HT yolaklarının erkek cinsel fonksiyonunun kontrolünde önemi önceki yayınlarda gösterilmiştir.<sup>22,23</sup> 5-HT, cinsel dürtünün kontrolünde engelleyici bir vericidir ve yüksek düzeyde 5-HT, boşalma inhibisyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle, SSRI'lar erken boşalma için tercih edilen tedavi olabilir çünkü boşalmanın yavaşlamasına neden olabilirler.<sup>22</sup>

Vas deferensin epididimal ve prostat bölümlerindeki noradrenalin ve ATP konsantrasyon-yanıt eğrileri, deney gruplarının hiçbirinde önemli ölçüde farklılık göstermedi. Ayrıca Emax değerlerinde bir değişiklik olmadı. Siyamemazin, blonanserin ve nemonaprid tedavisinin noradrenalin ile uyarılan kasılmalar üzerine etkisinin olmaması postreseptör mekanizmalarla açıklanabilir.

### SONUÇ

Sonuç olarak, kronik siyamemazin ve blonanserin tedavileri, serotonin ile indüklenen vas deferens kasılmalarını önemli ölçüde arttırdı. Bu nedenle; bu iki ilaç serotonerjik nöronları uyarak boşalmayı uyardığı için gecikmiş boşalma tedavisinde kullanılabilir, ancak bu konuda detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bunların yanında kronik nemonaprid tedavisi serotonin ile indüklenen vas deferens kasılmalarını etkilemedi. Sonuçta; seksüel disfonksiyona neden olmadığı için antipsikotik olarak nemonaprid klinisyenler tarafından diğer antipsikotiklere tercih edilir.

### Etiksel Durum

**Hayvanlarla ilgili tüm işlemler 24 Kasım 1986 tarihli Avrupa Topluluğu Konseyi Direktifi ile uyumluydu ve Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu tarafından etik onay alındı. (Onay tarihi: 22.07.2014, karar no: KOÜ HAD-YEK 7/4-2014 Kocaeli, Türkiye)**

## References

1. El Kissi Y, Mannai J, Laroussi M, Gaabout S, Ayachi M, Hadj Ali B. P03-209- Sexual function in untreated then treated schizophrenic patients: a prospective study. *European Psychiatry* 2011;26:1378.
2. Nicolaou L. Sexual dysfunction in people with schizophrenia. *Mental Health Practice* 2012;15:20-24.
3. 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;91:1103-1116.
4. Chen CY, Lane HY, Lin CH. Effects of antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: gender differences. *Clinical Psychopharmacology Neuroscience* 2016;14:238-249.
5. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handbook of Clinical Neurology* 2015;130:469-489.
6. Clayton AH, Alkis AR, Parikh NB, Votta JG. Sexual dysfunction due to psychotropic medications. *Psychiatric Clinics of North America* 2016;39:427-463.
7. Giuliano F, Clément P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *European Urology* 2005;48:408-417.
8. El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology. *Asian Journal of Andrology* 2019;21:425-432.
9. Marrit KB, Castelein S, Wiersma D, Schoevers R, Knegtering H. The facts about sexual dysfunction in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. *Schizophrenia Bulletin* 2015;41:674-686.
10. Murasaki M, Nishikawa H, Ishibashi T. Dopamine-serotonin antagonist: receptor binding profile of a novel antipsychotic blonanserlin. *Japanese Journal of Psychopharmacology* 2008;11:845-854.
11. Baba S, Enomoto T, Horisawa T, Hashimoto T, Ono M. Blonanserlin extensively occupies rat dopamine D3 receptors at antipsychotic dose range. *Journal of Pharmacological Sciences* 2015;127:326-331.
12. Frank I, Tarazi, Sylva K, Yeghiayan, Ross J, Baldessarini, Nora S, Kula, John L, Neumeyer. Long-term effects of S(+)-N-n-Propylnorapomorphine compared with typical and atypical antipsychotics: differential increases of cerebrocortical D2-like and striatolimbic D4-like dopamine receptors. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:186-196.
13. Shunyu Li, Jin-Ho Song, Tae Im Kim, Won Gi Yoo, Moo-Ho Won, Fuhong Dai, et al. Chemotactic migration of newly excysted juvenile *Clonorchis sinensis* is suppressed by neuro-antagonists. *Plos Neglected Tropical Diseases* 2019;13:e0007573.
14. Takeuchi, S., Hida, H., Uchida, M., Naruse, R., Yoshimi, A., Kitagaki, S., et al. Blonanserlin ameliorates social deficit through dopamine-D3 receptor antagonism in mice administered phencyclidine as an animal model of schizophrenia. *Neurochemistry International* 2019;128:127-134.
15. Bourin M, Dailly E, Hascötet M. Preclinical and clinical pharmacology of cyamemazine: anxiolytic effects and prevention of alcohol and benzodiazepine withdrawal syndrome. *CNS Drug Reviews* 2004;10:219-229.
16. A.M. Deveney, J. L. Waddington. Pharmacological characterization of behavioural responses to SK&F 83959 in relation to 'D1-like' dopamine receptors not linked to adenylyl cyclase. *British Journal of Pharmacology* 1995;116:2120-2126.
17. World Health Organisation-DSM-IV, 2000.
18. Rocco SC, Cacciola A, Bruschetta D, Milardi D, Quattrini F, Sciarrone F, et al. Neuroanatomy and function of human sexual behavior: A neglected or unknown issue? *Brain and Behavior* 2019;9:e01389.
19. Gillman N, Gillman M. Premature ejaculation: aetiology and treatment strategies. *Medical Sciences* 2019;7:102.
20. Gray M, Zilliox J, Khouardaji I, Smith RP. Contemporary management of ejaculatory dysfunction. *Translational Andrology and Urology* 2018;7:686-702.
21. Murad Atmaca. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: current management perspectives *Neuropsychiatric Diseases and Treatment* 2020;16:1043-1050.
22. Clément P, Bernabé J, Gengo P, Denys P, Laurin M, Alexandre L, et al. Supraspinal site of action for the inhibition of ejaculatory reflex by dapoxetine. *European Urology* 2007;51:825-32.
23. Giuliano F. 5-hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends in Neurosciences* 2007;30:79-84.