

## Flibanserin ile uyarılmış partner etkileşimi dişi maymunlarda beyin metabolizmasını değiştirir

Converse AK, Aubert Y, Allers KA, Sommer B, Abbott DH.  
J Sex Med 2015;12:2256-2266.

Hipoaktif seksüel arzulama ve istek bozukluğu (HSDD), Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5)'de kadın seksüel bozukluklarında tekrar işlendi. HSDD kadınlarda öznel stres oluşturmaktadır. Hormonal ve sinirsel birçok faktör ile ilişkili olabilir. Halen tam mekanizması bilinmemektedir. Serotonin 5-HT reseptörleri agonistleri alt gruplardaki etkinliklerine göre agonist veya antagonist olarak görev yapabilmektedir. Lezyon çalışmaları ve lokal 5-HT1A reseptör agonisti R-(+)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) uygulamaları değişik beyin bölgelerinde presinaptik 5-HT1A reseptörlerinin önemini göstermiştir. Pre ve post sinaptik 5-HT1A reseptörleri kadınlarda seksüel davranışları kontrol eden serotonin regülasyonunda fonksiyon gösterirler. Şimdilerde bir post-sinaptik 5-HT1A reseptör agonisti ve 5-HT2 A reseptör antagonisti olan flibanserin dişi ratlarda seksüel hisleri stimüle ettiği ve HSDD'li postmenapozal kadınlarda seksüel arzulamayı arttığı gösterildi. Flibanserin depresyon üzerine etkili değildir.

Dişi ipek maymunları insanlara kolayca transfer edilebilen cinsel alakalı farmakolojik manüpülasyonların keşfi için kullanılmaktadır. Bunlar 5-HT1A/2A reseptörleri ve serotonin taşınması için genetik polimorfizm göstermezler; 5-HT düzenlenmesi ilişkili hisler için yeni bilgiler sağlarlar.

Bu çalışmada flibanserin tedavide aday olduğu mekanizmayı tam olarak anlayabilmek için flibanserin beyin glukoz metabolizması üzerine etkilerini kronik 8-OH-DPAT vererek beyin glukoz metabolizmasını belirledik. Flibanserin ile kronik tedavi beyinde serotonerjik fonksiyonları ve dişi seksüel hisleri değiştirebilir. Dişi ipek maymunlarındaki flibanserin etkinliği kadın cinsel disfonksiyonun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Bu çalışmanın hipotezi kronik flibanserin uygulamasının beyinde dorsal raphe, medial prefrontal korteks, hipotalamus medial preoptik alanı, hipotalamus ventromedial nükleus ve hipokampus boynuz 1'de serotonerjik fonksiyonlarını ve kadın seksüel hisleri-

nin etkileyeceğidir.

Sekiz erişkin adet overleri alınmış ve çalışmadan 4 hafta önce subkutan silastik kapsül implante edilmiş (4 tanesinde implantasyon içerisinde östrodiol verilerek mid follüküler faz elde edildi; diğer 4'ünde östrodiol verilmedi) ipek cinsi maymuna (yaşları 2-5 yıl arasında) günlük flibanserin veya plasebo uygulandı. Tedaviden 7-12 hafta sonra fluorodeoksiglukoz [18F] enjekte edildi ve 30 dk erkek primat ile ilişkileri sağlandıktan sonra anestezi altında MRI rehberliğinde pozitron emisyon tomografi ile görüntüledi. Tüm beyin ve özellikle anatomik olarak ilgili alanlar analiz edildi. Tüm beyin voksel haritalaması çıkartıldı, erkek ile etkileşim öncesi ve sonrası kıyaslandı.

Flibanserin ile ilgili değişimler dorsal raphe, medial prefrontal korteks, hipotalamusun medial preoptik alanı, hipotalamus ventromedial çekirdeği, ve hipokampusun 1. boynuzunda görüldü. Uzun süreli flibanserin alanlarda hipotalamusun medial preoptik alanında metabolizma azaldı ve bu azalma partner ile ilişkide arttı. Frontal kortiko-limbik bölgede sergilenen azalmış metabolizma flibanserin alındığında partner ile ilişkide artmaktadır. Hipotalamusun medial preoptik alanındaki azalmış metabolizma ve somatosensöryel korteksteki artma ile korelasyon göstermektedir.

Flibanserin verilen dişi ipek maymunların frontal kortiko limbik sisteminde azalmış glukoz metabolizması; erkek maymunlar ile ilişkideki fonksiyonel MRI'da sinirsel farklılıkları, HSDD'li ve HSDD'li olmayan kadınları anımsatmaktadır. Erotik sahneler görüntülerken, HSDD'li kadınlarda HSDD'li olmayanlara göre ön ventromedial prefrontal kortekste, lateral orbito-frontal korteks ve frontal girus medialde daha fazla nöral aktivite göstermektedirler. HSDD'li kadınlarda artan beyin aktivitesi yerleri göz önüne alındığında, HSDD cinsel durumlarda, kadınlarda cinsel uyarılma bozuklukları altında yatan bir sinir işleme farkı, artan kendine odaklı izleme ve değerlendirme, ki-

şisel performansa aşırı vurguyu içerebileceği öne sürülmüştür. Mevcut çalışmada benzer beyin bölgelerinde flibanserin ile ilişkili azalmış nöral aktivitenin spekülasyonu ilginçtir; voksel kesitler ile tespit edilen kortiko-limbik küme, azalmış benliğe odaklanan daha olumlu kadın duygusal angajmanını arttırabilir.

Tüm bunlar göz önüne alındığında, sonuçlar dışı may-

munlarda hipotalamusun medial preoptik alanında flibanserin ile oluşturulan azalmaların, erkek partnerleri ile ilişkide arttığı yönündedir.

**Çeviri**

**Doç. Dr. Yiğit Akın, Dr. Mirhikmat Giyasov,**

**Dr. İsmayıl Huseynov**

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**