



**T.C  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HÜNNAP MEYVESİNİN BİLATERAL KAVERNÖZ SİNİR HASARI  
YAPILMIŞ RATLARDA OLUŞTURULAN VENO-OKLUZİF  
EREKTİL DİSFONKSİYONDA KAVERNÖZ DOKU ÜZERİNDE  
ANTİOKSİDAN ETKİSİ VE FİBROZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. EYÜP KOLUŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. SEFA RESİM**

**KAHRAMANMARAŞ 2017**



**T.C  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HÜNNAP MEYVESİNİN BİLATERAL KAVERNÖZ SİNİR HASARI  
YAPILMIŞ RATLARDA OLUŞTURULAN VENO-OKLUZİF  
EREKTİL DİSFONKSİYONDA KAVERNÖZ DOKU ÜZERİNDE  
ANTİOKSİDAN ETKİSİ VE FİBROZİS ÜZERİNE ETKİSİ**


**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. EYÜP KOLUŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. SEFA RESİM**

**KAHRAMANMARAŞ 2017**

## K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Arş. Gör. Dr. Eyüp KOLUŞ tarafından hazırlanan 'Hünnap Meyvesinin Kastrasyon Yapılmış Yada Bileteral Kavernozal Sinir Hasarı Yapılmış Ratlarda Oluşan Veno-Okluziv Erektile Diskfonksiyonda Kavernöz Doku Üzerinde Antioksidan Etkisi ve Fibrozis Üzerine Etkisi' adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

  
Prof. Dr. Sefa RESİM  
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliğiyle ile Tıp Fakültesi **Üroloji Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak 7/03/2017 tarihinde kabul edilmiştir.

### Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:

### İmza

		İmza
Başkan Prof. Dr. Sefa RESİM	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı	
Üye Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı	
Üye Prof. Dr. Faruk YAĞCI	Gaziantep Üniversitesi Üroloji AD. Öğretim Üyesi	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih 07/03/2017

  
DEKAN V.

Prof. Dr. Tufan MERT

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca bana bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, tezimin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda danışmanlık yapan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım hocam Sayın Prof. Dr. Sefa RESİM'e,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, yeni güncel yaklaşımlarla eğitime büyük katkısı olan zorlu anlarda biz asistanların yanında olarak özgüvenimizi kazanmamıza destek olan hocam Sayın Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT'a

Uzmanlık eğitimi programı sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam Yard. Doç. Dr. Faruk KÜÇÜKDURMAZ' a Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr.M. Remzi BAHAR'a, Dr.B. Beşir BULUT'a ve Dr. Nazım KANKILIÇ'a, Dr. Caner ÖLMEZ' e, Dr. B. Türkay DEMİR' e teşekkür ederim. Cerrahi ekibinde yer alan hemşire, ameliyathane personeli ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, Hayatımın her aşamasında bana yol gösteren, dualarını benden esirgemeyen annem, babam ve tüm aileme Ve en zor zamanlarımda yanımda olan, tarifsiz fedakarlıklar göstererek her zaman beni destekleyen, en büyük mutlulukları paylaştığımız biricik eşime, ailemize en son katılıp sevgimizden en büyük payı alan neşe kaynağımız kızımıza sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eyüp KOLUŞ

**HÜNNAP MEYVESİNİN BİLATERAL KAVERNÖZ SİNİR HASARI  
YAPILMIŞ RATLARDA OLUŞTURULAN VENO-OKLUZİF  
EREKTİL DİSFONKSİYONDA KAVERNÖZ DOKU ÜZERİNDE  
ANTIOKSİDAN ETKİSİ VE FİBROZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Eyüp KOLUŞ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**Mart 2017**

**ÖZET**

**Amaç:** Erektile disfonksiyonun nedenleri arasında vasküler, nörojenik, anatomik/yapısal, hormonal, psikojenik ve ilaçlar bulunmaktadır. Kavernoöz sinir hasarı özellikle radikal pelvik cerrahiler sonrası geri dönüşümsüz bir şekilde erektil disfonksiyona yol açmaktadır. Kavernoöz sinir hasarı penis korporal düz kaslarının kaybına ve ekstraselüler matriks proteinlerinin aşırı depolanmasına neden olmaktadır. Sinir hasarı sonrasında, korpus kavernoözlerde progresif fibrotik süreçle oluşmaktadır. Hünnap meyvesinin ise anti kanser, anti-inflamatuar, immünmodülatör, antioksidan, hepatoprotektif, etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hünnap meyvesinin veno-oklüziv erektil disfonksiyonda korpus kavernoöz hasarını ve fibrozis gelişimini engelleyerek ve antioksidan özelliği sayesinde serbest radikallerle reaksiyona girerek, endotel hücrelerine zarar vermelerini önlemek suretiyle erektil fonksiyonlar üzerinde koruyucu bir etkisinin olabileceğini deneysel olarak göstermeyi amaçladık.

**Materyal ve metod:** Toplam 48 adet Wistar Albino türü erişkin erkek rat kullanıldı. Grup 1; sham grubu, Grup 2; sham + düşük doz(200mg/kg) hünnap ekstraktı, Grup 3; sham + yüksek doz(400mg/kg) hünnap ekstraktı, Grup 4; bilateral kavernoöz sinir hasarı + distile su, Grup 5; bilateral kavernoöz sinir hasarı + düşük doz(200mg/kg) hünnap ekstraktı, Grup 6; bilateral kavernoöz sinir hasarı + yüksek doz (400mg/kg) hünnap ekstraktı

grubu olmak üzere toplam 6 grup oluşturuldu. Anestezi intraperitoneal yoldan ksilazin hidroklorid 10mg/kg + ketamin hidroklorür 60 mg/kg uygulandı. Daha sonra batın açılarak kavernoöz sinirler ve majör pelvik ganglion, prostatın posterolateral tarafında tespit edildi. Majör pelvik ganglionu 2-3 mm distalden ince damar klempli (No.7) konuldu. Bilateral kavernoöz sinirlere no.7 avasküler klempli konularak 3 dakika beklenecek şekilde "crush injury" modeli oluşturuldu. Sham grubunda ise bilateral kavernoöz sinirler bulundu ve bir işlem yapılmadan tekrar kapatıldı. 2 hafta hünnap ekstraktı cerrahinin yapıldığı günden itibaren belirtilen dozlarda ikinci, üçüncü, beşinci ve altıncı gruplara oral gavaj yolu ile verildi. 2 haftanın sonunda tüm ratlardan intrakardiyak kan alındıktan sonra sature potasyum klorid'in intrakardiyak enjeksiyonu ile sakrifiye edildi ve penis dokusu çıkarıldı. Ratların korpus kavernoöz dokusu alınıp patoloji laboratuvarına gönderildi ve fibrozis oranına ve kollajen yoğunluğuna bakıldı. Biyokimyasal inceleme için fibroziste rol oynayan transforming growth factor-beta1(TGF-  $\beta$ 1), kollajen tip I, kollajen tip 3, fibronektin,  $\alpha$  ve  $\beta$  aktin değişkenleri bakıldı. Aynı zamanda penis dokusunda TGF- $\beta$ 1, kollajen tip I, fibronektin,  $\alpha$  ve  $\beta$  aktin değişkenleri bakıldı. Yine alınan kanda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz(CAT), Malondialdehit (MDA) ve prolidaz düzeylerine bakıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında Tek Yönlü varyans analizi (Anova), ikili karşılaştırmalar için çoklu karşılaştırma testlerinden ise Tukey HSD ve Tamhane T2 testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalarda çoklu karşılaştırma testlerinden Nemenyi testi uygulanmıştır.

**Bulgular:** Dokuların histopatolojik incelemesinde fibrozis oranının en yüksek olduğu grup hünnap ekstraktı verilmeyen bilateral kavernoöz sinir hasarı (BCNI) yapılan grup iken en az olan ise 400mg/kg'dan hünnap ekstraktı verilen BCNI grubu olduğu tespit edildi. Serumdaki kollajen 1, kollajen 3, alfa aktin, beta aktin ve fibronektin hepsi gruplar arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Yine korpus kavernoöz dokusunda bakılan kollajen 1, alfa aktin, fibronektin ve TGF- $\beta$ 1 hepsi gruplar arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Anti-oksidan olarak bakılan SOD, CAT, MDA, prolidaz hepsinin gruplar arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bilateral kavernoöz sinir hasarı sonrası penis kavernoöz dokularda belirgin kollajen birikimi sonucunda fibrozis artmaktadır. Hünnap meyvesinin yaptığımız çalışmada antioksidan etkisinin ve antifibrotik etkisinin olduğu penis kavernoöz dokuda gösterilmiştir. Bu etkisini, fibrozise neden olan kollajen 1, kollajen 3, alfa aktin, beta aktin,

fibronektin miktarlarını azaltmak suretiyle göstermiştir. Elde ettiğimiz veriler ışında, penisteki fibrozise yol açan maddelerin bilateral kavernözal sinir hasarı sonrasında erektil fonksiyonlarda azalmaya yol açabileceğini söyleyebilmekteyiz. Hünnap meyvesinin bu etkilerin zıddı yönünde bir aktiviteye sahip olduğu ve penil fibrozis ile sonuçlanan hastalıklarda erektil fonksiyonu koruyucu yönde etki gösterebileceğine inanmaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Erektile disfonksiyon, kavernöz sinir, hünnap, fibrozis

**Sayfa Adedi:** 83+XIV

**Danışman:** Prof. Dr. Sefa RESİM



**THE EFFECT OF ZİZİPHUS FRUIT ON ANTIOXIDANT EFFICACY  
AND FIBROSIS ON CAVERNOUS TISSUE IN VENO- OCCLUSION  
ERECTILE DYSFUNCTION CONCERNED WITH BILATERAL  
CAVARNOSIS NERVE INJURY**

**(Specialization Thesis)**

**MD. Eyüp KOLUŞ**

**KAHRAMANMARAS SUTÇU IMAM UNIVERSITY**

**FACULTY OF MEDICINE**

**March 2017**

**ABSTRACT**

**Purpose:** The causes of erectile dysfunction include vascular, neurogenic, anatomic / structural, hormonal, psychogenic, and medicinal. Cavernous nerve damage leads to irreversible erectile dysfunction, especially after radical pelvic surgery. Cavernous nerve injury causes penile corporal smooth muscle loss and excessive storage of extracellular matrix proteins. After nerve injury, the corpus occurs in the progressive fibrotic process in the cavernosum. Ziziphus fruit has been shown to have anti-cancer, anti-inflammatory, immunomodulator, antioxidant, hepatoprotective effects. We intend to experimentally demonstrate that jujube fruit may have a protective effect on erectile function by inhibiting corpus cavernosum damage and fibrosis development in veno-occlusive erectile dysfunction and by inhibiting endothelial cell damage by entering antioxidant-mediated reaction with free radicals.

**Materials and Methods:** A total of 48 adult Wistar Albino male rats were used and total 6 groups divided, Group 1; Sham group, Group 2; Sham + low dose (200mg / kg) jujube extract, Group 3; Sham + high dose (400mg / kg) jujube extract, Group 4; Bilateral cavernous nerve injury + distilled water, Group 5; Bilateral cavernous nerve injury + low dose (200mg / kg) jujube extract, Group 6; Bilateral cavernous nerve injury + high dose (400mg / kg) jujube extract group. Anesthesia was administered intraperitoneally with xylazine hydrochloride 10 mg / kg + ketamine hydrochloride 60 mg / kg. Then, the



abdomen was opened and cavernous nerves and major pelvic ganglion were detected on the posterolateral side of the prostate. The major pelvic ganglion was placed 2-3 mm distal to the fine vessel clamp (No. 7). No.7 avascular clamp was placed in the bilateral cavernous sinuses and a "crush injury" model was created by waiting for 3 minutes. In the sham group, bilateral cavernous nerves were found and closed again without any treatment. From the day that the jujube extract was made by the surgeon for 2 weeks, the doses were given to the second, third, fifth and sixth groups by oral gavage. After intracardiac blood was taken from all rats at the end of 2 weeks, the rat was sacrificed by intracardiac injection of potassium chloride and the penile tissue was removed. The corpus cavernosum tissue of the rats was removed and sent to the pathology laboratory and the fibrosis rate and collagen density were measured. For biochemical examination, transforming growth factor-beta1 (TGF- $\beta$ 1), collagen type I, collagen type 3, fibronectin,  $\alpha$  and  $\beta$  actin variants were examined. In addition, TGF- $\beta$ 1, collagen type I, fibronectin,  $\alpha$  and  $\beta$  actin variants were examined in the penile tissue. Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA) and prolidase levels were measured in rats' blood. One way analysis of variance (ANOVA) was used to compare normal distribution groups, and Tukey HSD and Tamhane T2 test was used for multiple comparison tests for binary comparisons. The Kruskal Wallis H test was used to compare groups with no normal distribution. Nemenyi test was applied to multiple comparison tests in binary comparisons.

**Results:** Histopathological examination of the tissues revealed that the group with the highest fibrosis was the group with bilateral cavernous nerve injury (BCNI) without jujube extract and the group with BCNI with jujube extract had the least amount of 400 mg / kg. Serum collagen 1, collagen 3, alpha actin, beta actin and fibronectin all showed statistically significant differences between the groups ( $p < 0.05$ ). There were statistically significant differences between the groups in terms of collagen 1, alpha actin, fibronectin and TGF- $\beta$ 1 in corpus cavernosum ( $p < 0.05$ ). The differences between the groups of SOD, CAT, MDA and prolidase as antioxidants were statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Fibrosis increases as a result of significant collagen accumulation in penile cavernosal tissues following bilateral cavernous nerve injury. In our study of jujube fruit, the antioxidant effect and the antifibrotic effect were shown in the penile cavernous tissue. This effect has been shown by reducing amounts of fibrosis-causing collagen 1, collagen 3, alpha actin, beta actin, fibronectin. We can say that the substances that lead to fibrosis in the penis may lead to a decrease in erectile function after bilateral cavernous

nerve injury. We believe that the jujube fruit has an activity opposite to these effects and that it can act to prevent erectile function in diseases that result in penile fibrosis.

**Key Words:** Erectile dysfunction, cavernous nerve, jujube, fibrosis

**Page Number:** 83+XIV

**Advisor:** Prof. Dr. Sefa RESİM



## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT .....	V
İÇİNDEKİLER .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ VE TABLOLAR DİZİNİ .....	X
GRAFİKLER DİZİNİ VE RESİMLER DİZİNİ .....	XI
KISALTMALAR LİSTESİ .....	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. PENİS .....	2
2.1.1. Penis Anatomisi .....	2
2.2. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ.....	7
2.2.1. Ereksiyonun Hemodinamisi.....	8
2.2.2. Ereksiyonun Santral Mekanizması:.....	8
2.2.3. Ereksiyonun Periferal Mekanizması: .....	9
2.3. Eretil Disfonksiyon.....	10
2.3.1. Eretil Disfonksiyonun Tanımı.....	10
2.3.2. Eretil Disfonksiyonun Epidemiyolojisi ve Prevalans.....	11
2.3.3. Eretil Disfonksiyonun Sınıflandırılması.....	11
2.3.4. Eretil Disfonksiyon İçin Risk Faktörleri .....	12
2.3.5. Eretil Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri .....	16
2.3.6. Eretil Disfonksiyonun Tedavisi .....	22
2.4. HÜNNAP .....	27
3. MATERYAL METOD .....	32
3.1. Deney Hayvanları.....	32
3.2. Çalışma Grupları .....	32
3.3. Hünnap ekstraktın hazırlanışı ve verilişi.....	33
3.4. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi .....	33
3.5. Cerrahi İşlem .....	34
3.6. Parametreler .....	37
3.6.1. Biyokimyasal Parametreler.....	37
3.6.2. Anti-oksidan parametreleri .....	40
3.6.3. Histopatolojik Parametreler .....	42

3.7. İstatistik.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Histopatolojik Bulgular.....	44
4.2. Biyokimyasal Bulgular .....	48
4.2.1 Kollajen Tip 1 değerleri (ng/ml) .....	48
4.2.2. Kollajen Tip 3 değerleri (ng/ml) .....	49
4.2.3. $\alpha$ -aktin değerleri (ng/ml).....	51
4.2.4. $\beta$ -aktin değerleri (ng/ml).....	52
4.2.5. Fibronektin değerleri (ng/ml).....	54
4.2.6. TGF- $\beta$ 1 değerleri (ng/ml) .....	56
4.3. Penil Doku sonuçları.....	57
4.3.1 $\alpha$ -aktin değerleri (ng/mg).....	57
4.3.2. $\beta$ -aktin değerleri (ng/mg).....	58
4.3.3. Fibronektin değerleri (ng/mg).....	60
4.3.4. TGF- $\beta$ 1 değerleri (ng/mg) .....	61
4.3.5. Kollajen Tip 1 değerleri (ng/mg) .....	62
4.4. Antioksidan sonuçları .....	64
4.4.1. SOD değerleri (U/ml) .....	64
4.4.2. CAT değerleri (U/mL).....	65
4.4.3. MDA değerleri(nmol/ml) .....	67
4.4.4. Prolidaz değerleri (mmol /L) .....	68
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ .....	73
7. KAYNAKLAR .....	74

## ŞEKİLLER DİZİNİ VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1. Penis anatomisi, kavernöz cisimler ve venlerin ilişkisi.....	2
Şekil 2. Penis anatomisi .....	3
Şekil 3. Penisin arteriel beslenmesi .....	4
Şekil 4. Penisin venöz drenajı .....	5
Şekil 5. Penil inervasyon.....	7
Şekil 6. Penis düz kas kontraksiyon mekanizması .....	10

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Erektile fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan, Uluslararası Ereksiyon İşlev Değerlendirme Formu (International index of erectile function (IIEF-6)) (62).....	17
Tablo 2. IIEF-6 skoruna göre erektil disfonksiyonun derecelendirilmesi.....	19
Tablo 3. Penil Dopler Sonuçlarına göre değerler .....	22
Tablo 4. Ziziphus jujuba' nın sistematikteki yeri (88).....	29
Tablo 5. Taze Hünnap içeriği, (Ulusal Besin Veritabanı, 2011'den uyarlanmıştır) (112) ...	31
Tablo 6. Prolidaz ölçülmesinde 2. Aşama.....	41
Tablo 7. Prolidaz ölçülmesinde 3. aşama.....	42
Tablo 8. Sham ve BCNI gruplarının fibröz doku yüzdelerinin karşılaştırması.....	44
Tablo 9. Sham ve BCNI gruplarında Kollajen 1 değerinin karşılaştırılması .....	48
Tablo 10. Sham ve BCNI gruplarında Kollajen-3 değerinin karşılaştırılması .....	50
Tablo 11. Sham ve BCNI gruplarında $\alpha$ -Aktin değerlerinin karşılaştırması.....	51
Tablo 12. Sham ve BCNI gruplarının $\beta$ -Actin değerinin karşılaştırması .....	53
Tablo 13. Sham ve BCNI gruplarının fibronektin değerlerinin karşılaştırması .....	55
Tablo 14. Sham ve BCNI gruplarının TGF- $\beta$ 1 değerleri değerlerinin karşılaştırması .....	56
Tablo 15. Sham ve BCNI gruplarının $\alpha$ -aktin değerinin karşılaştırması .....	57
Tablo 16. Sham ve BCNI gruplarının $\beta$ -Actin değerinin karşılaştırması .....	59
Tablo 17. Sham ve BCNI gruplarının fibronektin değerinin karşılaştırması .....	60
Tablo 18. Sham ve BCNI gruplarının TGF- $\beta$ 1 değerinin karşılaştırması.....	61
Tablo 19. Sham ve BCNI gruplarında Kollajen 1 değerinin karşılaştırılması .....	63
Tablo 20. Sham ve BCNI gruplarının SOD değerinin karşılaştırması.....	64
Tablo 21. Sham ve BCNI gruplarının CAT değerinin karşılaştırması.....	66
Tablo 22. Sham ve BCNI gruplarının MDA değerinin karşılaştırması .....	67
Tablo 23. Sham ve BCNI gruplarının Prolidaz değerinin karşılaştırması .....	68

## GRAFİKLER DİZİNİ VE RESİMLER DİZİNİ

Grafik 1. Sham ve BCNI gruplarının fibröz doku yüzdelерinin karşılaştırması.....	45
Grafik 2. Sham ve BCNI gruplarında Kollajen 1 değeri nin karşılaştırılması .....	49
Grafik 3. Sham ve BCNI gruplarında Kollajen-3 değeri nin karşılaştırılması.....	51
Grafik 4. Sham ve BCNI guplarında $\alpha$ -Aktin değeri nin karşılaştırması.....	52
Grafik 5. Sham ve BCNI gruplarının $\beta$ -Actin değeri nin karşılaştırması. ....	54
Grafik 6. Sham ve BCNI gruplarının fibronektin değeri nin karşılaştırması.....	55
Grafik 7. Sham ve BCNI gruplarının TGF- $\beta$ 1 değeri ni karşılaştırması.....	57
Grafik 8. Sham ve BCNI gruplarının $\alpha$ -aktin değeri ni karşılaştırması .....	58
Grafik 9. Sham ve BCNI gruplarının $\beta$ -Actin değeri nin karşılaştırması .....	59
Grafik 10. Sham ve BCNI gruplarının fibronektin değeri nin karşılaştırması .....	61
Grafik 11. Sham ve BCNI gruplarının TGF- $\beta$ 1 değeri nin karşılaştırması.....	62
Grafik 12. Sham ve BCNI gruplarında Kollajen 1 değeri nin karşılaştırılması .....	64
Grafik 13. Sham ve BCNI gruplarının SOD değeri ni karşılaştırması .....	65
Grafik 14. Sham ve BCNI gruplarının CAT değeri nin karşılaştırması .....	66
Grafik 15. Sham ve BCNI gruplarının MDA değeri nin karşılaştırması .....	68
Grafik 16. Sham ve BCNI gruplarının Prolidaz değeri nin karşılaştırması .....	69

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Hünnap meyvesinin taze görüntüsü .....	28
Resim 2. Hünnap meyvesinin kurutulmuş görüntüsü .....	29
Resim 3. Hünnap meyvesinin Ekstraktı.....	33
Resim 4. Ratlara oral gavaj uygulması .....	33
Resim 5. Ratların sedasyonunda kullanılan anestezi k ilaçlar ve intraperitoneal ilaç veril i ş i . .....	34
Resim 6. Rat cerrahi pozisyonu .....	35
Resim 7. Rat mesanesi dolu şekilde gösterili ş i .....	35
Resim 8. Rat mesanesi ve rat prostatı .....	35
Resim 9. Rat prostatı üzerindeki sol kaverno z arasındaki ili ş ki.....	35
Resim 10. Bilateral kavernoza sinirlere hemostatik klemp konulması.....	36
Resim 11. Rat batınının kapatılması .....	36
Resim 12. Rattan kardiyak kan alınması.....	37
Resim 13. Rat penis dokusu .....	37

Resim 14: Sham su grubu H&E .....	45
Resim 15: Sham su grubu Masson trikom .....	45
Resim 16. İkinci grup H&E.....	46
Resim 17. İkinci grup Masson trikom.....	45
Resim 18. Üçüncü grup H&E.....	46
Resim 19. Üçüncü grup Masson trikom boyası.....	46
Resim 20. Dördüncü grup H&E .....	47
Resim 21. Dördüncü grup Masson trikom boyası .....	47
Resim 22. Beşinci grup H&E .....	47
Resim 23. Beşinci grup Masson trikom boyası .....	47
Resim 24. Altıncı grup H&E .....	48



## KISALTMALAR LİSTESİ

ATP	: Adenozin trifosfat
BCNI	: Bilateral cavernoz nerve injury
cAMP	: Siklik adenozin mono-fosfat
CAT	: Katalaz
cGMP	: Siklik guenozin mono-fosfat
CIS	: İtrakavernoz enjeksiyon ve stimülasyon
Col 1	: Kollajen 1
Col 3	: Kollajen 3
DD	: Düşük doz
DM	: Diyabetes mellitus
EAU	: European Association of Urology
ED	: Eretil disfonksiyon
EDH	: End diyastolik hız
EDV	: End diastolic velocity
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
GTP	: Guenozin trifosfat
HE	: Hünap eksraktı
HRP	: Horse Radish Peroxidase
HT	: Hipertansiyon
H&E	: Hemotoksilen Eozin
IIEF	: Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme İndeksi
IKB	: İtrakavernözal basınç
INT	: p-iyodonitrotetrazolium viyolet
KAH	: Koroner arter hastalığı
MDA	: Malondialdehyde
MMAS	: Massachusett Male Aging çalışması
MPOA	: Mediyal preoptik alan



MUSE	: Medicated urethral system for erection
NANK	: Nonadrenerjik nonkolinerjik
NO	: Nitrik oksit
nNOS	: Nörojenik NOS
O.D	: Ortanca değer
NPT	: Noktürnal penil tñmesans
PDE	: Fosfo diesteraz
PDUS	: Penil renkli dopler ultrason
PGE-1	: Prostaglandin E-1
PGF2 $\alpha$	: Prostaglandin F2 $\alpha$
PSH	: Pik sistolik hız
PSV	: Peak systolic velocity
PVN	: Paraventriküler nükleus
REM	: Rapid eye movement
RI	: Resistif indeks
RP	: Radikal prostatektomi
SOD	: Superoxide dismutase
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TGF- $\beta$ 1	: Transforming growth factor-beta1
TBA	: Tiyobarbitürük asitle
US	: Ultrason
VIP	: Vazoaktif intestinal peptit
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YD	: Yüksek doz
ZJ	: Zizyphus jujuba
$\alpha$ -aktin	: Alpha aktin

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Eretil disfonksiyon (ED), erkek cinsel fonksiyon bozukluklarının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Eretil disfonksiyon tanım olarak, penetrasyonu sağlayacak penil ereksiyonun oluşturulamaması ve sürdürülememesi olarak ifade edilmektedir(1).

European Association of Urology (EAU) 2016 kılavuzunda Eretil disfonksiyon nedenleri vasküler, nörojenik, anatomik/yapısal, hormonal, psikojenik ve il açlara bağlı olmak üzere altı ana başlıkta bildirilmiştir(2).

Organik eretil disfonksiyonun etyolojisine (nörojenik, travmatik, hormonal, vasküler, vs.) bakılmaksızın venöz kaçağın, düz kas atrofisi oluşumunda şart olduğu bilinmektedir (3). Massachusetts Male Aging çalışmasında (MMAS) çalışmasına göre genel ED prevalansı %52 olduğu bulunmuştur. ED' un prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, travma, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı ile ilişkilidir(4).

Hünnap, yaygın olarak geleneksel Çin tıbbında birçok kronik hastalıkta, kanser hastalıklarında, kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stresi azalttığı için kullanılmaktadır (5).Hünnap meyvesinin anti kanser, anti-inflamatuvar, obezite tedavisinde immünmodilatör, antioksidan, hepatoprotektif, gastrointestinal protektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (6-8). Hünnap içeriğinde; flavonidler, saponinler, taninler, vitaminler polisakkaritler, multiple aminoasitler bulunmaktadır(9).

Biz de bu çalışmamızda, antioksidan özelliği, eNOS etkisini arttırıcı etkisi ve yüksek siklik adenzin monofosfat (cAMP) ile guanozin siklik monofosfat (cGMP) gibi nükleozid içeriği olan Hünnap meyvesinin, bilateral kavernoöz sinir hasarı yapılan ratlarda oluşturulan veno oklüziv eretil disfonksiyondaki korpus kavernozum hasarını ve fibrozis gelişimini engelleyerek eretil disfonksiyon oluşumunun önüne geçip geçemeyeceğini deneysel olarak göstermeyi amaçladık.

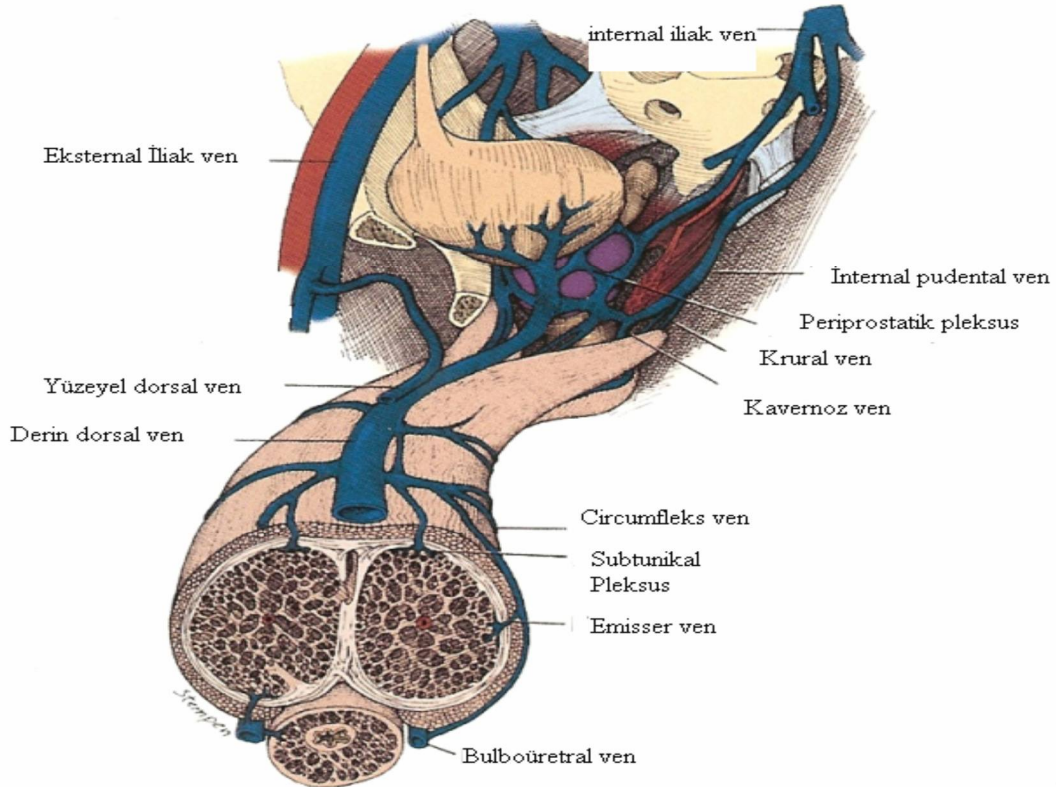
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. PENİS

#### 2.1.1. Penis Anatomisi

Penis iki adet korpus kavernozumlar, erektil dokular ve bir adet ventral yüzde bulunan spongiöz cisimden oluşur. Penis shaftı, iskiopubik ramusun altında ayrı ayrı bulunan korpus kavernozumların, pubisin penil hilum bölgesinde birleşmesiyle oluşur. Kavernöz cisimler ince, gevşek ve gözenekli bir septumla birbirinden ayrılır. Septumun yapısından dolayı her iki kavernoöz cisim içindeki vasküler yapılar birbiri ile yakın temas halindedir.

Korpus kavernozumların parankimi; endotel hücreleri, fibroblastlar, düz kas lifleri ve elastik liflerle çevrili trabeküler bir yapıdır (10). Kavernöz cisimler iç kısmı endotel ile kaplı bunlar birbiri ile bağlantılı sinüslerden oluşur. Bu sinüs yapıları orta kısımda daha geniş, periferde daha dardır ve böylece süngerimsi görünüm kazanmaktadır. Düz kas lifleri, erektil dokuya çapraz bir şekilde dağılarak kavernöz sinir lifleri ve heliks arterler ile yakın bir ilişki halinde bulunmaktadır(11) (şekil 1).

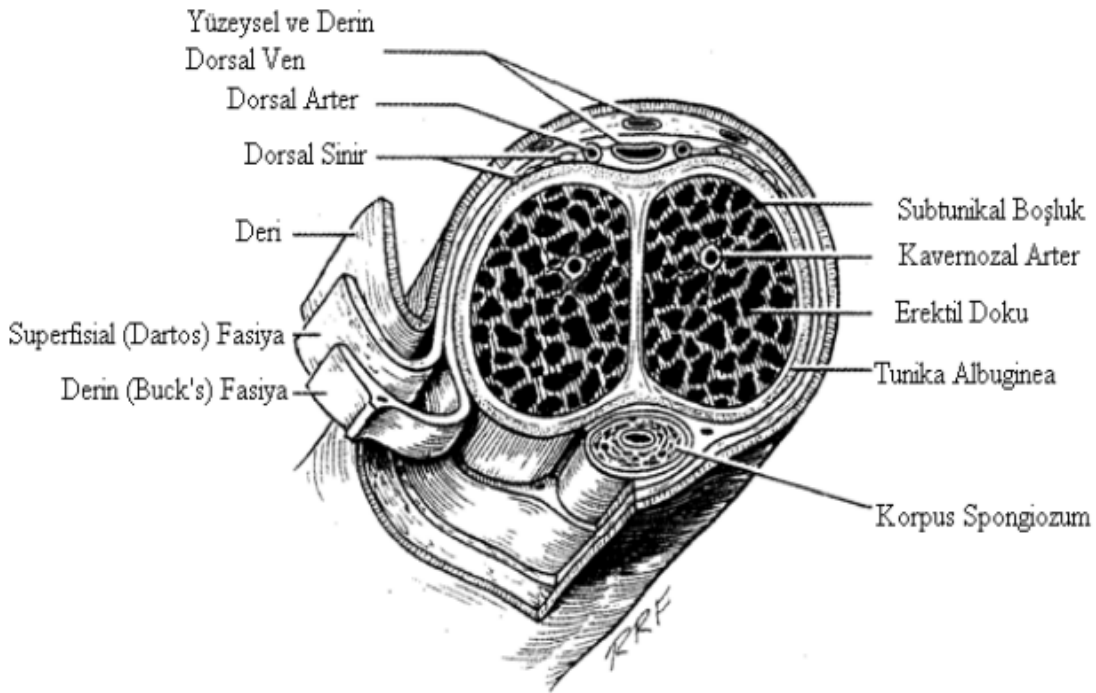


**Şekil 1.** Penis anatomisi, kavernöz cisimler ve venlerin ilişkisi (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p. 722).

### 2.1.1.1 Penisin Tabakaları

Penisin tabakaları dıştan içe doğru katları (şekil 2)

1. Deri
2. Süperfisiyal tabaka (Dartos tabakası)
3. Buck fasyası
4. Tunika albuginea
5. Korpus kavernozum ve korpus spongiozum' dan oluşmaktadır .



**Şekil 2.** Penis anatomisi (James D. Brooks. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p.70).

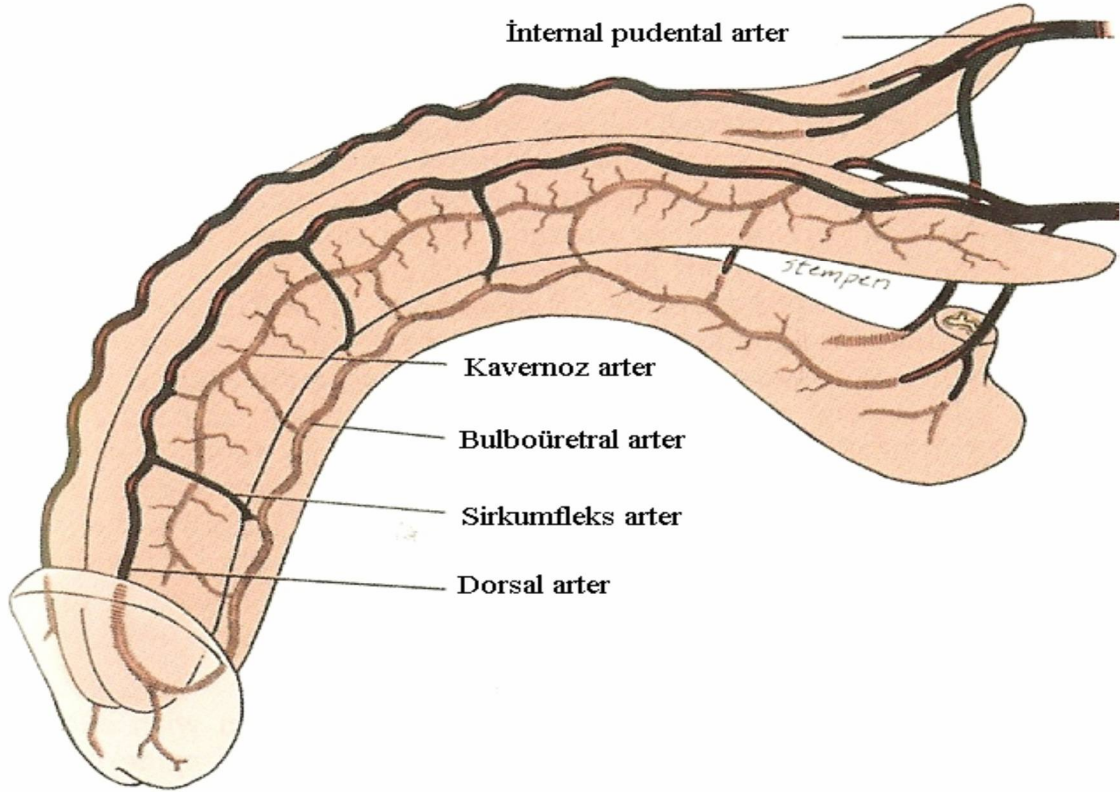
### 2.1.1.2. Penisin Arterleri

Penisin kan akımı internal iliak arterden ayrılan internal pudental arter bir dalı olan penil arter tarafından sağlanmaktadır. İnternal pudental arter sakrospinal ligamentin altında, sakrotuberoz ligamentin ise üstünden geçtikten sonra perineal ve penil dallarını vermektedir. Penil arter, Alcock kanalından geçtikten sonra, perineal membranın üzerinde erektil yapıları besleyen bulbouretral, kavernoözal ve dorsal arterlere ayrılmaktadır (12) (Şekil 3).

**1-Bulbo-uretral arter;** perineal membrandan geçtikten sonra korpus spongiozuma posterolateral kenardan girer. Uretrayı, korpus spongiozumu ve glansı besleyen kısa ve geniş bir arterdir. Üretrektomi ameliyatlarında bulunması ve kontrolü zordur.

**2-Kavernözal arterler;** korpus kavernoza tunika albuginayı delerek penis hilum bölgesinde girer sonrada erektil dokunun orta kısmında ilerler. Sinüzoidal boşluklara ayrılan birçok heliksin arterlere ayrılarak, sinüzoidleri ve trabeküler dokuyu besler.

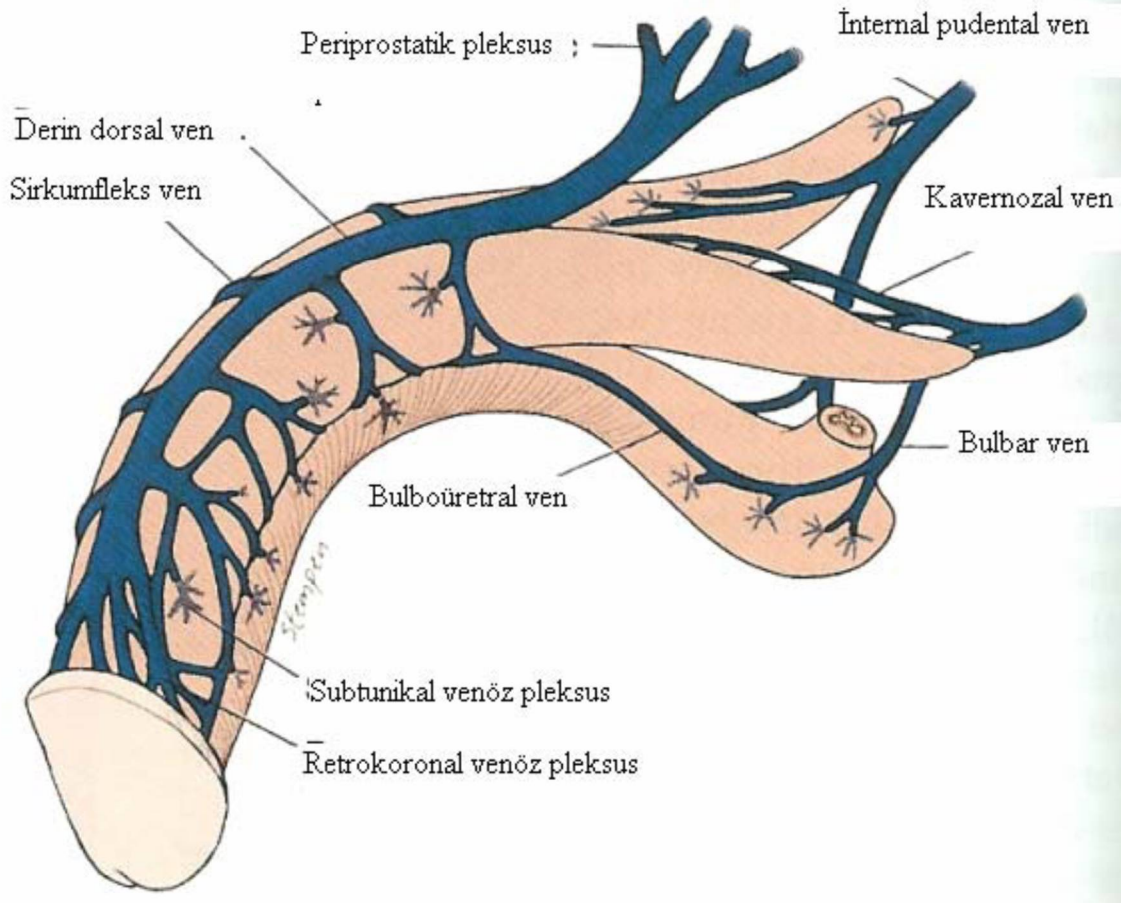
**3-Dorsal arter;** tunika albugina ve Buck fasyası arasında derin dorsal penil ven ve dorsal sinir ile birlikte seyrederek Pubis ile penis krusları arasından geçerek, korpus kavernoza dorsaline ulaşmaktadır. Dorsal arterin glansa kadar olan seyirinde, korpus spongiozum ve uretraya giden sirkumfleks dallar ve kavernözal dallar vermektedir. Distalde ise spongiosal arter ile anastomoz yaparak, glansın kanlanmasını sağlayan zengin bir ark oluşturmaktadır(13) (şekil 3).



**Şekil 3.** Penisin arteriel beslenmesi (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p. 721).

### 2.1.1.3. Penisin Venleri

Penisin venöz dönüşü 3 yolla olmaktadır; yüzeysel, orta ve derin. Korpus kavernozumun sinüzoidal boşlukları venöz pleksusuları oluşturan küçük venüller tarafından drene olmaktadır. Bu subtunikal pleksusların bazıları birleşerek emisser venlere drene olur. Emisser venler penisin 1/3'lük proksimal bölümünü drene etmektedir. Emisser venler dorsomedial yüzeyde birleşerek kavernoöz venleri oluşturmaktadır. Kavernoöz venlerde bulbus arasında birleşerek internal pudental vene dökülmektedir. Penisin venöz kan akımı; distalde emisser venlere, lateralde sirkümfleks venlere, dorsalde dorsal venlere ve ventralde ise uretral venlere drene olmaktadır. Derin dorsal ven buck fasyası altındanda bulunan korpus kavernozumların 1/3 ön kısmını drene ederek preprostatik pleksususa dökülülen tek bir vendir (14) (Şekil 4).



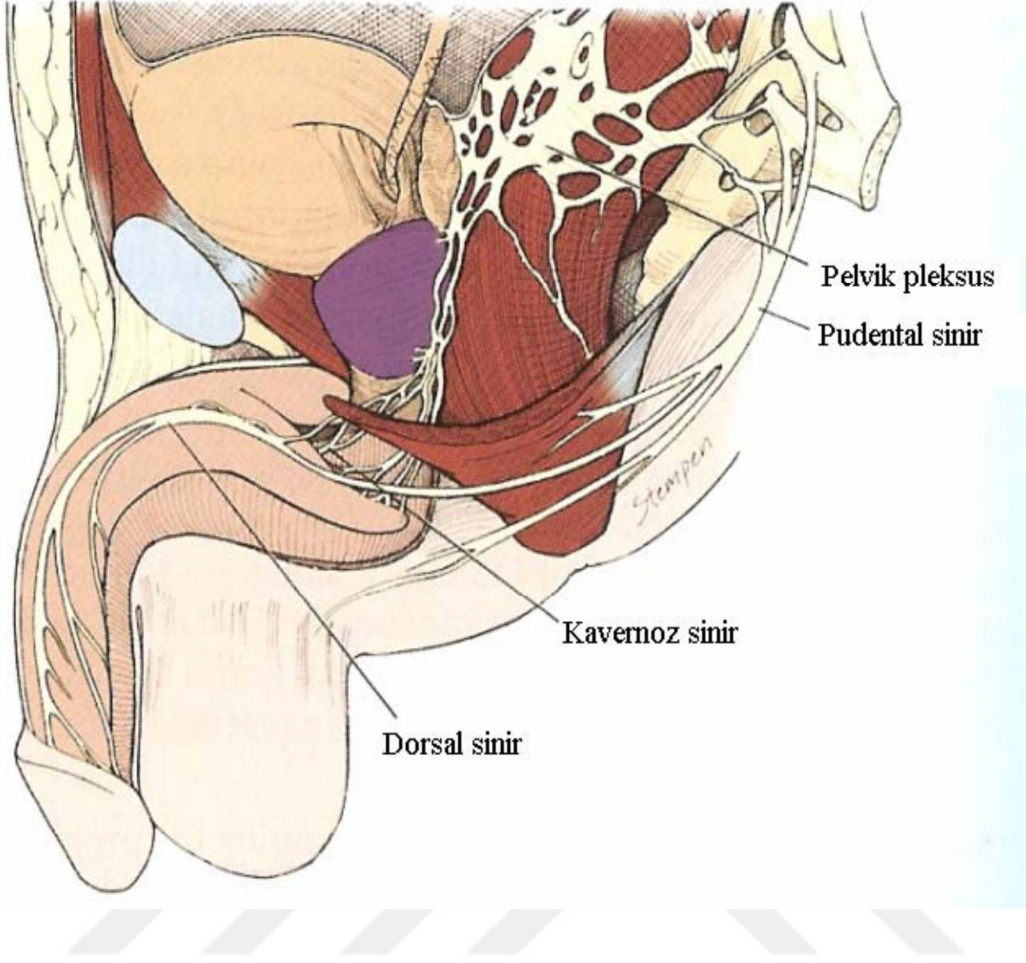
**Şekil 4.** Penisin venöz drenajı (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p.722).

#### 2.1.1.4. Penisin Sinirleri

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatik sinir sistemi ile olmaktadır. Spinal kord ve periferik ganglionlardan çıkan sempatik ve parasempatik lifler, kavernöz sinir içinde korpus kavernozum ve korpus spongiozuma gelir. Somatik sinirler ise bulbokavernoz ve iskiokavernoz kasların kasılmasını sağlamaktadır ve penil duyuyu iletmektedir (15). Sempatik sinir lifleri ereksiyonun inhibisyonundan sorumludur ve medulla spinalisin T11-L2 bölgesinden çıktıktan sonra retroperitoneal olarak seyretmektedir. Superior hipogastrik pleksus (Presakral sinir) sempatik liflerin aortik bifürkasyonun altında yoğunlaşmasıyla oluşmaktadır. Inferior hipogastrik pleksus (pelvik pleksus) ise superior hipogastrik pleksusdan çıkan sempatik liflerin rektumun yan kenarlarında birleşmesiyle oluşmaktadır. Pelvik pleksus S2-S4 spinal korddan olan parasempatik nöronlardan da lifler almaktadır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılmaktadır (14). Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumu innerve etmektedir.

Pelvik pleksustan sonra kavernöz sinir adını alan lifler korpus kavernozumun innerve etmektedir. Kavernöz sinir sağ ve sol olmak üzere iki adettir. Bunlar uretra ve rektum arasından uretranın komşuluğunda ilerleyerek ürogenital diyaframı, uretral sfinkterin 4–7 mm uzağından delerek, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yapar. Bu lifler daha sonrada kavernöz doku içine ise korpus kavernozumların dorsomedialinden girmektedir.

Penisin somatik lifleri; glans, penis cildi, uretra ve korpus kavernozumdan başlamaktadır. Glans peniste ince miyelinli A-delta ve demiyelinize C lifleri ve korpusküler reseptörler vardır (16). Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Diğer sinir lifleri de eklenerek pudental sinir adını alır. Pudental sinir ile ağrı, ısı ve dokunma duyuları iletilmektedir. Pudental sinir otonomik sinir liflerini de içermektedir. Pudental sinir, iskiorektal fossada pudental artere eşlik ederek medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşır. Aynı zamanda iskiokavernöz kasları ve bulbokavernöz kasları da kontrol etmektedir (Şekil 5).



**Şekil 5.** Penil inervasyon (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p. 724).

## 2.2. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Ereksiyonun fizyolojisinde ilk gerçekleşen olay penil arterlerin (kavernözal ve helisin arter) dilatasyonudur. Görsel, kokusal, işitsel, dokunsal ve imgesel cinsel uyarıların santral mekanizmalarla bütünleştirilmesi ve işlenmesi sonrasında Ereksiyon gerçekleşmektedir. Ereksiyonun gerçekleşmesi için nöral, vaskülo-endotelyal, hormonal ve yapısal faktörlerin birlikte uyumlu bir şekilde çalışması gerekmektedir. Uyarının şekline göre, penisteki vasküler ve kavernöz düz kaslar kasılarak detümesansı, gevşeyerek ise ereksiyonu (tümesansı) sağlar. Bu iki olayın uyumlu şekilde çalışması ereksiyonun temelini oluşturmaktadır (11, 17, 18).



### **2.2.1. Ereksiyonun Hemodinamisi**

Cinsel uyarı ile ereksiyon süreci başlamaktadır. Bu uyarı parasempatik sistemi aktive ederek kavernöz sinir uçları ve endotelden nörotransmitter salınımına yol açmaktadır. İlk safha olarak arteriyol dilatasyon olur sonra trabeküler düz kasların gevşemesi ile süreç devam eder. Daha sonra ise subtunikal venüllerde elongasyon, çapta azalma ve rezistansta artış ve laküner boşlukların dilatasyonu gerçekleşmektedir. Sempatik sistem ise arteriyolları ve düz kası kontraksiyon durumunda tutarak penisin flask hale dönmesini sağlamaktadır. Ereksiyonun 5 fazı bulunmaktadır.

**1-Flask faz:** İstirahat halindeki bu faz sempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Düz kas kontraktektir. Sinüzoidlerde az miktarda kan bulunur. Kan gazları venöz sistemdekine benzerdir.

**2-Dolum ve Tümesans fazı:** Parasempatik uyarı kavernöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur böylece arter ve arteriyollerde dilatasyon oluşur. Düz kas gevşer, sinüzoidler dolmaya başlar. İntrakavernözal basınç (IKB) yükselmeye başlar. Diyastolde ve sistolde kan akımı artarak devam eder. Genişleyen sinüzoidler subtunikal venleri sıkıştırmaya başlar. Bu fazda penisin boyu uzar.

**3-Tam ereksiyon fazı:** IKB sistolik kan basıncının yaklaşık %90'ına ulaşır. Penis koitus için yeterli sertliktedir. Kan gazları arteriyel kan gazı özelliğindedir.

**4-Rijit ereksiyon fazı:** İskiyokavernöz kasların kasılmasıyla birlikte İKB sistolik kan Basıncının üzerine çıkar. Arteriyel ve venöz akım tamamen durur.

**5-Detümesans fazı:** Orgazım veya cinsel uyarının sona ermesi sonucu sempatik sistem aktive olur. Düz kas ve arteriyoller kasılır. Venöz dışı akım artar ve detümesans oluşur (11, 19, 20).

### **2.2.2. Ereksiyonun Santral Mekanizması:**

Beyinde cinsel fonksiyonun sağlanmasında rol oynayan anatomik merkezler arasında; diensefalonda yer alan mediyal preoptik alan (MPOA), paraventriküler nükleus (PVN), periakuaduktal gri alan ve ventral tegmentum bulunmaktadır. Bu bölgelerden gelen uyarı, medulla spinalisteki majör periferel kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-S4), buradan da pudental sinir ve nevri erigentes aracılığıyla genital bölgeye gelir.

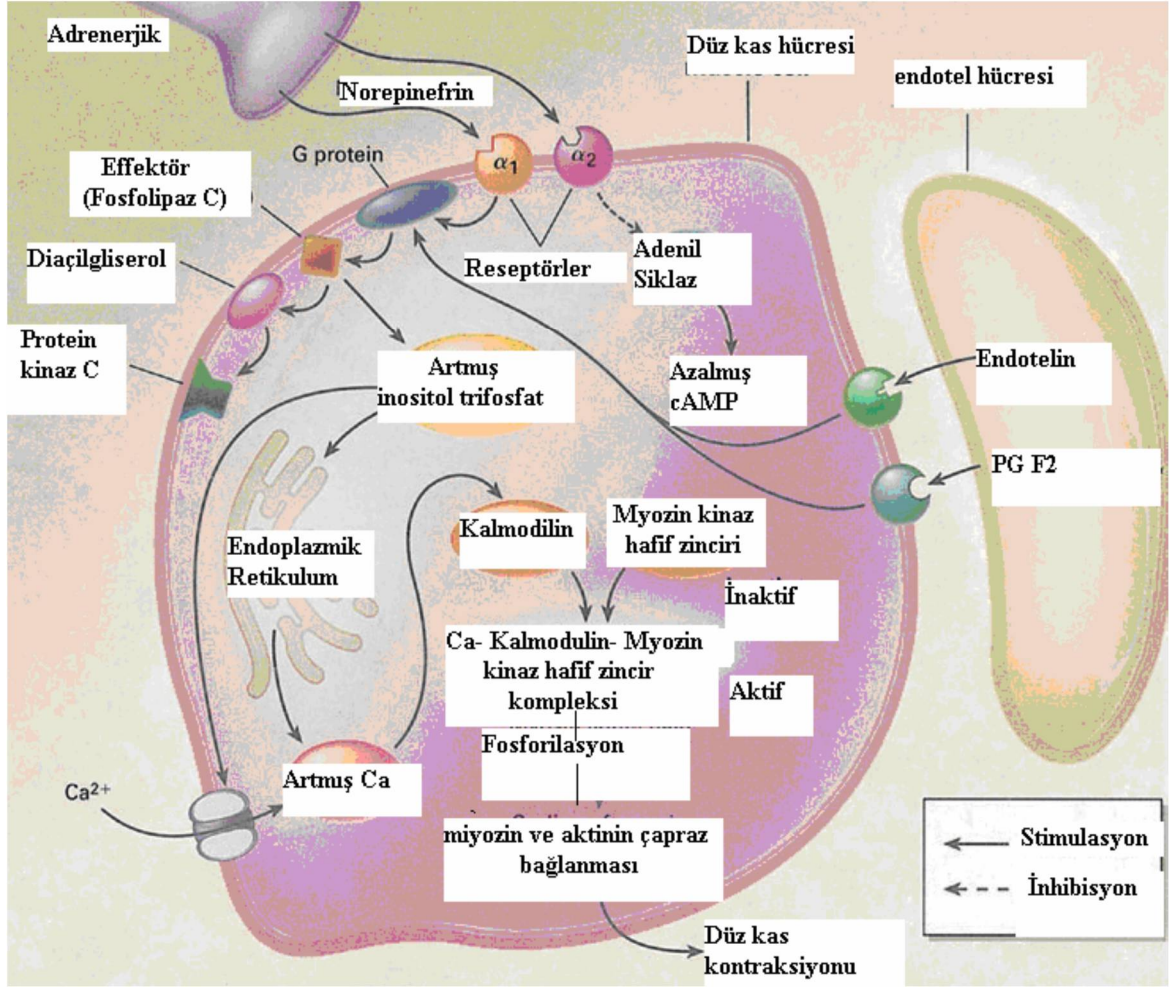
Ereksiyonun nörofizyolojisinde spinal ve supraspinal yollar rol oynamaktadır. T11-L2dermatomlarındaki duyuşal fonksiyonun korunması, spinal kord hasarı olan erkeklerdeki psikojenik kaynaklı ereksiyonun idamesinde önemli görev görmektedir. Bu

mekanizmadaki bazı nörotransmitter moleküller cinsel fonksiyonu sağlarken, bazı nörotransmitterler ise inhibe edici olarak fonksiyon görmektedir (21).

### **2.2.3. Ereksiyonun Periferal Mekanizması:**

Penil ereksiyonu başlatan ve yöneten temel nöromedyatör nitrik oksittir. Başlatılmasında nörojenik NOS (nNOS), sürdürülmesinde ise endotelial NOS'tan (eNOS) salgılanan NO temel rolü oynamaktadır. Asetilkolin, ganglionik ileti (nikotinik reseptörler aracılığıyla) ve vasküler düz kas gevşemesi (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir (47). Asetilkolin, ereksiyon esnasında endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı olarak da düz kasların gevşemesine yol açmaktadır (48). Nitrik oksit, vasküler endoteliumda NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenmektedir(49).

Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazodilatör intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin trifosfatı (GTP), siklik guanozin monofosfat (cGMP) dönüştürmektedir (50, 51). Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltmaktadır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E1 de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturmaktadır. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A'yı aktive etmektedir ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azaltmaktadır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşmektedir (18, 52). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernoözal düz kaslar ve intrakavernoözal damarlar gevşemektedir. Buna bağlı olarak kavernoözal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernoözal sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon oluşur (Şekil 6).



**Şekil 6.** Penis düz kas kontraksiyon mekanizması (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p. 731).

## 2.3.Eretil Disfonksiyon

### 2.3.1. Eretil Disfonksiyonun Tanımı

Eretil Disfonksiyon (ED), erkek cinsel fonksiyon bozukluklarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. ED, 6 aydır devam eden, penetrasyonu sağlayacak penil ereksiyonun oluşturulamaması ve sürdürülememesi olarak ifade edilmektedir (1). ED, benign bir hastalık olmakla birlikte fiziksel ve psikososyal sağlıkla ilişkili olup erkeğin, partnerinin ve ailelerinin yaşam kalitesinde sorunlar oluşturabilen bir patolojidir (1).

### **2.3.2. Eretil Disfonksiyonun Epidemiyolojisi ve Prevalans**

ED' ye yönelik olarak 1994 yılında 40 ile 70 yaş arasındaki erkeklerde gerçekleştirilen Massachusetts Male Aging çalışmasında (MMAS), 40 yaşından büyük erkeklerde hafif ED oranı %17.2; orta ED %25.5; şiddetli ED ise %9.6 olarak saptanmış ve genel ED prevalansının ise %52 olduğu bulunmuş (1). Ülkemizde ise 2002 yılında Akkuş ve arkadaşlarının 40 ile 70 yaş arasındaki 1982 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada ise ED oranı %69.2 olarak saptanmıştır (22). Bu çalışmada, ED yaş ile arttığı ve özellikle doğu bölgelerinde düşük eğitim seviyesi, işsizlik, diyabet, hipertansiyon, depresyon ve alt üriner sistem semptomlarının artması ile de doğru ilişkili olduğu bulunmuştur. Ülkemizin batı bölgesinde ise, fiziksel aktivitenin artışı ve gelir düzeyinin yüksekliği ile ED' nin ters orantılı olduğu tespit edilmiş (22).

### **2.3.3. Eretil Disfonksiyonun Sınıflandırılması**

En sık kullanılan ED sınıflaması, ED organik, psikojenik ve karma etyolojilerini kapsamakta ve Uluslararası Empotans Araştırma Derneği tarafından desteklenmektedir (23). A-Organik ED

- 1- Vaskülojenik; Arteriyel, Kavernoözal (Venojenik), Miks
- 2- Nörojenik
- 3- Anatomik
- 4- Hormonal

B-Psikojenik ED

C-Karma Tip (organik ve psikojenik)

#### **2.3.3.1. Organik ED**

Vaskülojenik, nörojenik, hormonal veya kavernoözal anormallikler ya da lezyonlara bağlıdır. %78 oranında ED bulunan erkeklerin etyolojisinde bulunan patoloji, psikojenik faktörlerle birlikte veya tek başına organik faktörlerdir(24).

#### **2.3.3.2. Psikojenik ED**

Organik bir bozukluk olmadan ereksiyon mekanizmalarının merkezi inhibisyonuna bağlıdır. Geçmişte ED şikayetleri ile başvuran hastaların çoğunda, psikojenik faktörlerin ED' ye yol açtığına inanılmaktaydı(25). Ancak, tanısal yöntemlerin gelişmesi ile birlikte

ED bulunan erkeklerin sadece %10-30' unda nedenin psikojenik olduğu saptanmıştır (26). Psikojenik ED, genç hastalarda daha çok görülmektedir. Genel olarak 40 yaşın altında görülmektedir. Psikojenik ED bulunan erkeklerin sadece %10' u 50 yaşın üzerindedir. Psikojenik ED sebepleri: Depresyon, önceki travmatik cinsel deneyimler, performans anksiyetesi, kendine olan güvensizlik, eşler arasında çekiciliğin kaybı, eşler arasında iletişim bozukluğu, yetersiz cinsel bilgi gibi nedenler yanında sosyoekonomik faktörlerde olabilmektedir (27, 28).

#### 2.3.3.3. Karma (organik/psikojenik) ED

Organik ve psikojenik ED bazen bir arada bulunabilmektedir. Burada etken, kronik hastalıkların hem organik ED' ye neden olurken hem de hastalığın kendisinin ve eşlik eden ED' nin hastaya getirdiği anksiyete ve ruhsal çöküntü' dür (21, 24).

#### 2.3.4. Erektile Disfonksiyon İçin Risk Faktörleri

Morales, ED prevalansı ve risk faktörlerine yönelik yaptığı çalışmada; diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyi, periferik damar hastalıkları, akciğer hastalığı, prostat hastalıkları, kalp hastalıkları, romatizmal hastalıklar, alerji, anti-psikotik ilaç kullanımı, uyku ilaçları, tütün kullanımı ve alkol alımının ED ile anlamlı ilişkisi olabileceğini göstermiştir (29). Yaşlanma, kronik hastalıklar, DM, periferik damar hastalıkları, kalp hastalıkları, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara ED' ye yol açan hastalıklar aşağıda özetlenmiştir.

##### 2.3.4.1. Yaşlanma

Yaşam süresinin gelişmiş toplumlarda artması ED' nin görülme sıklığını artırmaktadır. ED prevalansı yaşla birlikte artmasına rağmen yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir (4). Sinir sisteminin yaşlanmadaki doğal seyri nedeniyle kimyasal ve fonksiyonel değişimler olmaktadır (30). Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemler de kişinin cinsel aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmaktadır (31).

Yapılan çalışmalarda erektil disfonksiyon sıklığının yaşla birlikte artmakta olduğu saptanmıştır. Diokno ve arkadaşları, 60 yaş ve üzeri erkeklerde ED prevalansını %39,8; Laumann ve arkadaşları ise 18-59 yaş arasındaki kişilerde % 31 olarak bildirmiştir (32, 33). ED' ye yönelik ilk yapılan toplum temelli olan Massachusetts erkek yaşlanma

çalışmasında 40 yaş grubundaki kişilerde komplet ED oranı %5,1 iken 70 yaşındaki kişilerde bu oran %15 olarak bildirilmiştir (1).

#### 2.3.4.2. Kronik Hastalıklar

Hemen hemen tüm kronik hastalıklar, doğrudan sinir, damar veya hormonal sistemleri etkilemekte ya da sinüzoidal düz kaslarda mikroskobik düzeyde değişikliklere yol açmaktadır. Dolaylı olarak ise, hastanın psikososyal yapısını etkileyip anksiyete, stres ve depresyonunu arttırarak ED oluşmasına sebep olmaktadır (4).

#### 2.3.5.3. Hipertansiyon

Ülkemizde hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada ED prevalansı %64,7 olarak bulunmuştur (22). Hipertansiyon ile ED arasındaki ilişki hipertansiyonun meydana getirdiği vasküler patolojilere ve aynı zamanda hipertansiyon nedeni ile alınan ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir (34). Antihipertansif ilaçların libido azalması, prolaktin yükselmesi veya santral sinir sistemi depresyonu yaparak ED' ye yol açtıkları düşünülmektedir(24).

#### 2.3.5.4. Diyabetes Mellitus

ED ile ilişkisi en çok gösterilen hastalık, diyabetes mellitus'tur (DM). Diyabetli hastaların en az yarısında 10 yıl içinde ED oluştuğu gösterilmiştir. Hatzichristo, diyabetli hastalarda ED prevalansının %35-75 olduğunu saptamıştır(35). Türkiye de yapılan bir çalışmada, diyabetik hastalardaki ED prevalansı %64,7 olarak kaydedilmiş (22).

Diyabet hastalığının süresi, diyabetin tipi, insülin tedavisi alıp almadığı, kontrolsüz metabolizma ve periferel vaskülopatinin ED gelişme riskini artırır. Kan şekeri regüle olsa bile, nörovasküler komplikasyonlar ileri dönemde ED oluşumuna sebep olmaktadır(36). Ereksiyon, nörovasküler bir olay olduğundan, DM arterielleri, sinüzoidal düz kasları, kavernoöz sinir uçlarını ve endoteli etkileyerek hem nörolojik hem de vasküler sistem üzerinden ED oluşumunu kolaylaştıran önemli bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada, DM hastalığının ED riskini yaklaşık olarak 3 kat arttırdığı vurgulanmıştır(1).

#### 2.3.4.5. Kronik Renal Yetmezlik

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalarda ise ED insidansının %80, tam erektil disfonksiyon insidansının ise %55 olduğu belirtilmiştir (37). Diyaliz öncesi veya diyaliz başladıktan sonraki dönemde ED ortaya çıkabilmektedir. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliği bu hastalarda etken olduğu düşünülmektedir(38).

#### 2.3.4.6. Nörolojik Hastalıklar

Serebrovasküler olaylar, beyin ve spinal kord tümörleri, epilepsi, multipl skleroz (MS), parkinson gibi nörolojik hastalıklarda sıklıkla ED görülmektedir. Serebrovasküler olaylar sonrası %86, multiple sklerozlu hastalarda %71 oranında ED görüldüğü tespit edilmiştir (39). MS tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin de ED neden olduğu bilinmektedir. Yaklaşık %35 oranında Parkinsonlu hastalarında ereksiyon güclüğü görülmektedir(40, 41).

#### 2.3.4.7. Peyronie Hastalığı

Peyronie hastalığının kronik döneminde tunika albuginea da kollajen birikimi sonucu tunika albugineadaki subalbugineal venlerin sıkışmaması sonucu venöz yetmezlik oluşmakta, böylece ED'ye neden olmaktadır. Schwarzer ve arkadaşları Peyronie hastalığının prevalansını araştırdıkları çalışmalarında, palpable plağı olan 142 hastanın %41'inde ED olduğunu tespit etmişler. ED sebebinin ise ağırlı ve vajinal penetrasyona ulaşmada yetersizlik olduğunu kaydetmişler (42). Peyronie hastalığında ED insidansı, hastalığın derecesine bağlı olmakla beraber %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir (43).

#### 2.3.4.8. Obezite

Obezite ve ED ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. MMAS çalışmasında, takipteki kilo kaybı ne olursa olsun başlangıçtaki obezite ile ED arasında ilişkili olduğu bildirilmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ) 25-30kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda 1,5 kat, 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki hastalarda 3 kat daha yüksek ED riski olduğu saptanmıştır (44). Esposito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, iki yıl süre ile hayat tarzı değişiklikleri,

düzenli egzersiz ve kilo verme sonrasında obez hastaların %33'ünde cinsel fonksiyonun normaleştiği görülmüş (45).

#### 2.3.4.9. Diğer Kronik Hastalıklar

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ED oranı %50 olarak bildirilmektedir (46). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) bildirilen oran ise %30'dur (47). 2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre de KOA'lı hastalarda ED oranı %78,6'dır (48). Ayrıca lösemi, anemi gibi beslenme bozukluğuna yol açan kronik hastalıklarda da ED görülebilmektedir (24).

#### 2.3.4.10. Travma

Şiddetli pelvik travma geçiren erkeklerde, ED gelişme riski yüksektir. Prostatik uretra rüptür onarımından sonra %54 oranında ED görülmeye devam etmektedir. ED sebebinin cerrahiden ziyade travmanın kendisi olduğu düşünülmektedir (49).

#### 2.3.4.11. Cerrahi Girişimler

Sinir sisteminde yaralanmaya sebep olan ya da penisin kan akımını bozan cerrahiler iyatrojenik olarak ED'ye neden olmaktadır. %5-8 oranında suprasakral spinal kord yaralanmalarında ED görülürken sakral veya infrasakral lezyonlarda ise %60-80 oranında ED görülmektedir (50). Aorto-femoral by-pass sonrası yaklaşık %30 oranlarında ED olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (50).

Ürolojik cerrahide, kavernoza sinir yaralanmasına bağlı ED yüksek oranda görülmektedir. Radikal prostatektomi, radikal sistektomi ve kolorektal cerrahilerin tümünde kavernoza ya da pudental sinir hasarına bağlı olarak ED gelişebilmektedir (51). Sinir koruyucu radikal prostatektomilerden sonra %15-80 oranlarında ED görülürken çift taraflı sinir korunmayanlarda %90-100 oranında ED bildirilmiştir (52-54). Benign prostat hiperplazisi tedavisinde uygulanan transuretral prostat rezeksiyonu sonrası %4-12 ve uretral darlık tedavisinde uygulanan internal üretrotomi sonrası ise %2 oranında ED geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (24, 55).

#### 2.3.4.12. İlaçlar

Diüretikler, ilaca bağlı ED'un en sık sebebidir. İlaçlara bağlı ED görülme prevalansı %25 civarındadır. Antihipertansifler, diüretikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, hormonal



ilaçlar, H2 reseptör antagonistleri ED' ye neden olduğu bilinen ilaçlar arasında bulunmaktadır (4, 24). Erdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede 5 alfa rektütaz inhibitörlerinin (5ARI) kullanımına bağlı en sık görülen istenmeyen cinsel etkinin ED olduğunu ve bunu ejakülasyon bozukluğu ve libido azalmasının takip ettiğini belirtmiştir(56).

#### 2.3.4.13. Sigara, Alkol Kullanımı

ED risk faktörlerinden biri de Sigara kullanımıdır. Sigara içme, endotelde oluşturduğu hasar ve kan akımında azalma nedeniyle düz kas gevşemesini inhibe etmektedir. Sigara içenlerde ED, 2 kat daha fazla görülmektedir (57).

Alkol kullanımı ile ED arasındaki ilişki, kullanım süresi ve miktarı ile değişmekle beraber uzun süreli kullanımının penisteki sinir iletim mekanizmasına zarar verdiği düşünülmektedir (58). Alkol kullanımına bağlı gelişen ED prevalansı %54' tür(59). Alkol tüketimi bağlı karaciğer yetmezliği sonucu, karaciğerde yıkılan östrojen düzeyinin de artması, ED riskini arttırmaktadır (46, 60).

#### 2.3.5. Eretil Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri

Öykü ve fizik muayene, ED'nin değerlendirilmesindeki ilk ve en önemli basamaktır. Doğru alınan öykü ve detaylı bir fizik muayene, birçok gereksiz tetkikin yapılmasını önleyebileceğinden oldukça önemlidir.

##### 2.3.5.1. Temel Değerlendirme

###### 2.3.5.1.1. Öykü

Eretil disfonksiyonu olan bir hastaya, konunun hassasiyeti de dikkate alınarak yeterli zaman ayrılması gerekmektedir. Hasta şikayetlerini anlatırken kendini rahat hissetmesi gerekmektedir bu yüzden gerekli ortam sağlanmalıdır. Öykü, sabah sertliği olup olmadığı, sertleşmenin süresi ve kalitesi, ejakülasyon durumu, cinsel arzunun düzeyi, psikolojik durumu, kadın partnerinin cinsel fonksiyonlarının sorgulanmasını içermelidir. Kişinin özgeçmişinde ED' ye neden olabilecek cerrahi girişimler (prostat, mesane, rektum cerrahileri, pelvik ve uretral cerrahiler), sigara, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, depresyon, ateroskleroz, hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, nörojenik hastalık, ED' na yol açabilen ilaçların kullanımı gibi durumların varlığı sorgulanmalıdır.

Uluslararası Erektel Fonksiyon Formu (IIEF), hastaların şikayetlerini daha somut verilere dayandırmak için kullanılan bir semptom skorlama formudur. IIEF; ED' nin tanı ve tedavi sonuçlarının klinik değerlendirilmesinde çabuk, güvenilir, çok farklı boyutlarda, hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir ölçü modelidir (61). On beş sorudan oluşan IIEF, cinsel işlevin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar erektel fonksiyon (6 soru), orgazmik fonksiyon (2 soru), cinsel istek (2 soru), cinsel ilişki tatmini (3 soru), ve genel tatmindir (2 soru). Pratikte ED' nin değerlendirilmesi için bu formun ED ile ilgili olan 6 sorusu yaygın olarak kullanılmakta ve IIEF-6 olarak isimlendirilmektedir (62, 63)(Tablo 1).

**Tablo 1.** Erektel fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan, Uluslararası Ereksiyon İşlev Değerlendirme Formu (International index of erectile function (IIEF-6)) (62)

<p>Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?</p> <p>5 Tam 4 Tama yakın 3 Orta derecede 2 Az 1 Çok az</p>
<p>Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?</p> <p>5 Hemen hemen hepsinde (her zaman) 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 2 Nadiren (yarısından çok daha azında) 1 Hiç ya da hemen hemen hiç</p>
<p>Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?</p> <p>5 Hemen hemen hepsinde (her zaman) 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 2 Nadiren (yarısından çok daha azında) 1 Hiç ya da hemen hemen hiç</p>
<p>Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar</p>

zorlandınız?

- 5 Aşırı zorlandım
- 4 Çok zorlandım
- 3 Zorlandım
- 2 Biraz zorlandım
- 1 Hiç zorlanmadım

Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerin ne kadarlık bir kısmı sizin için tatmin edecek düzeydeydi?

- 5 Hemen hemen hepsi (her zaman)
- 4 Çoğunluğu (yarısından çok daha fazlası)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısı)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azı)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

- 5 Tam
- 4 Tama yakın
- 3 Orta derecede
- 2 Az
- 1 Çok az

**-Cinsel ilişki:** Eşin haznesine giriş (duhul)

**-Cinsel faaliyet:** Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler

**-Cinsel uyarılma:** Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar

Skorlama sonucunda toplam skoru 26'in altında olan hastalar ED kabul edilir. 26-30 arası puanlar normal erektil fonksiyon olarak kabul edilir. IIEF-6 skoruna göre ED derecelendirilmesi yapılır (Tablo 2).

**Tablo 2.** IIEF-6 skoruna göre erektil disfonksiyonun derecelendirilmesi

Erektil Disfonksiyonun Derecesi	IIEF Skoru
ED yok	26-30
Hafif	22-25
Hafif – Orta	17-21
Orta	11-16
Ağır	0-10

#### 2.3.7.1.2. Fizik Muayene

ED Őikayeti olan bir hastada spesifik ürogenital muayene öncesi genel sistem muayenesinin yapılması önemlidir. Tansiyon ölçülmesi, kalp seslerinin dinlenmesi, periferik nabızların tespiti ED muayenesinin parçası olmalıdır çünkü ED yakınması, ciddi kardiyovasküler patolojilerin ilk bulgusu olabilmektedir. Sekonder seks karakterleri, hormonal durum hakkında bilgi vermektedir. Penis muayenesinde; konjenital anomaliler, erektil deformite, penis yapısı, Peyronie plağı ve olası tümöral oluşumlara dikkat edilmelidir. Penis cildi ve glans penis duyusunda hassasiyet bozukluğu periferik nöropati bulgusu olabilir. Testis muayenesi ile androjenik aktivite hakkında fikir edinilebilir. BPH bulgularının ED riskini arttırdığı bildirilmiştir (64). Alt üriner sistem semptomları sorgulanmalı ve rektal tuşe ile prostat muayenesi yapılmalıdır.

#### 2.3.5.1.3. Psikiyatrik Değerlendirme

Primer ED' li genç hastalar (<40 yaş) için herhangi bir organik değerlendirmeye yapmadan önce yapılacak psikiyatrik değerlendirme tedavide yardımcı olabilmektedir. Psikiyatrik hastalığı bulunan ED' li hastalar ED konusunda tecrübeli bir psikiyatriste yönlendirilmelidir (24).

#### 2.3.5.1.4. Penil Anormallikler

Hipospadias, konjenital kurvatur ile birlikte peyronie hastalığı gibi penil anormallikler nedeniyle ED sorunu olan hastalara, yüksek başarı oranları olan cerrahi düzeltmeler gerekebilir.

#### 2.3.5.1.5. Laboratuvar Tetkikleri

Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ile kan sayımı, kan şekeri, lipid profili böbrek ve karaciğer fonksiyonları, hakkında bilgi edinilmelidir. Plazma testosteron ve prolaktin düzeyi, öyküsünde libido eksikliği olan ve muayenesinde hipogonadizm bulguları olan hastalarda istenmelidir.

#### 2.3.5.2. Özel Tanısal Testler

Kürativ vasküler cerrahiden fayda görebilecek pelvik veya perineal travmalı hastalar, cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformitel hastalar, kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluğu olan hastalar, kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar, medikolegal sebepler (penil protez implantasyonu, cinsel suistimal olguları) durumlarında ED' li hastalara özel tanısal testler uygulanabilmektedir.

- Nokturnal penil tümesans
- İntrakavernözal vazoaktif ilaç enjeksiyonu
- Kavernöz arterlerin doppler ultrasonu
- Dinamik infüzyon kavernoziometri veya kavernoziyografi
- İnternal pudental arteriyografi

#### 2.3.5.2.1. Nokturnal Penil Tümesans (NPT) Testi

NPT testi 1960' lı yıllarda nokturnal ereksiyon ve erektil fonksiyon arasında ilişkinin bulunmasıyla önem kazanmıştır (65). NPT testinin organik ve psikojenik ED' nin ayırıcı tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (66). Bu amaçla pul testi, Snap-Gauge testi ve Rigiscan monitörü gibi yöntemler kullanılmıştır.

Günümüzde ise Rigiscan cihazı hem penis çevresini hem de ereksiyonun rijiditesini yüzde cinsinden ölçen ve penisin kök ve uç kısmından ayrı ayrı kayıt yaparak test yapılmaktadır. Gece ereksiyonlarının süresi, rijiditesi ve penis çap değişikliği ayrı ayrı grafik ve sayısal olarak bilgisayar tarafından işlenmekte ve veriler elde edilmektedir. Rigiscan ile normal ereksiyon tanımı, penis çevresinin kök kısmında >3 cm, uç kısmında >2 cm olması, rijiditenin >%70 olması ve ereksiyon süresinin > 10 dk sürmesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu değerler standart olarak kabul edilmiş değildir. Daha düşük

değerleri normal olarak kabul eden merkezlerde mevcuttur (67). NPT değerleri, vasküler nedenli organik ED'li kişilerde genellikle düşük olarak bulunmaktadır, ancak arteriyel ve veno-oklüziv disfonksiyon ayırımını yapmada yeterli olamamaktadır. Psikojenik ED'li hastalarda gece ereksiyonlarının normal değerlerde olması beklenmektedir. Bu hastaların değerlendirilmesinde NPT'nin, penil doppler Ultrasonla ile karşılaştırılması gerekmektedir (68). Nörojenik kökenli ED'li hastaların NPT ile değerlendirilmesi her zaman doğru sonuç alınmamaktadır. Kirby ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MS'li 26 hastanın %42'sinde normal NPT değerleri tespit edilmiştir (69). Negatif NPT olgularında test tekrarlanmalıdır çünkü hasta REM uykusuna girmemiş olabilir ve bu nedenle rijidite/tümesans saptanmamış olabilmektedir. NPT testi Psikojenik ED ve organik ED ayırımında yardımcı olmasına rağmen kesin sonuç vermemektedir.

#### 2.3.5.2.2. CIS (İntrakavernöz Enjeksiyon + Stimülasyon Testi)

CIS testi, invaziv bir işlem olmasına rağmen vasküler durum hakkında sınırlı bilgi vermektedir. Penisin dorsolateralinden 90 derece açı ile vazodilatör ajanlar (papaverin, prostaglandin E1 (PGE-1) v.s) enjekte edilirler. İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap olması pozitif bir test olarak tanımlanmaktadır.

#### 2.3.5.2.3. Penil Doppler Ultrasonografi

ED tanısında sıkça uygulanan minimal invaziv tetkiklerden birisidir. Penisin vasküler yapısı, kavernöz doku ve tunika albuginea'nın yapısı hakkında bilgi edinilmekte, penil damar kan akım hızları ise doppler ölçümü ile yapılmaktadır. İnceleme, hastanın konsantrasyonunu sağlamasını kolaylaştırmak için izole, sessiz ve yarı karanlık odalarda yapılmalıdır. Kan akımının doğru değerlendirilebilmesi için kavernöz düz kasın ereksiyonda olduğu gibi gevşemesini sağlamak amacıyla, papaverin ve PGE-1 gibi ilaçlar intrakavernöz olarak uygulanmaktadır. İlk ölçümler, intrakavernöz ilaç kullanımından önce yapılarak kaydedilir. Daha sonra ilacın verilmesini takiben 5., 10. ve 20. dakikalarda kavernöz arterden spektral akım örneklemeleri yapılır. Elde edilen spektral akım dalga formları üzerinden pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks ( $RI = \frac{PSH - EDH}{PSH}$ ) değerleri ölçülür. Normal değerler çok kesin olmamakla birlikte, genel olarak kavernöz düz kas gevşemesi sağlandıktan sonra 5 dakikadan uzun süreyle PSV'nin  $>35$  cm/sn ve EDV'nin  $<5$  cm/sn olması beklenmektedir (70). Arteriyel yetmezlik

tanısı için, PSH<35 cm/s, kavernöz venookluziv yetmezlik için PSH  $\geq$ 35 cm/s, EDH  $\geq$  5 cm/s ve RI < 0.9; kombine yetmezlik için PSH < 35 cm/s, EDH  $\geq$  5 cm/s ve RI < 0.9 olarak belirlenmiştir (71) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Penil Dopler Sonuçlarına göre değerler

	PSH cm/s	EDV cm/s
Normal	>35	<5
Arteriyel Yetmezlik	<35	<5
Kavernöz venookluziv yetmezlik	$\geq$ 35	$\geq$ 5
Kombine Yetmezlik	<35	$\geq$ 5

#### 2.3.5.2.4. Arteriografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernözometri veya Kavernözografi

Arteriografi ve dinamik infüzyon kavernözometri veya kavernözografi (DIKK) sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi için potansiyel aday olarak düşünülen hastalarda uygulanmalıdır (72).

#### 2.3.6. Eretil Disfonksiyonun Tedavisi

Eretil disfonksiyonda en az invaziv olandan başlanıp daha invaziv olan seçeneklere doğru ilerlenilerek, basamaklı bir tedavi yöntemi uygulanması tercih edilmektedir. ED tedavisi 4 kategoride ele alınmaktadır:

- 1-Psiko-seksüel yaklaşım ve eğitim
- 2-Farmakolojik tedaviler
- 3-Mekanik tedaviler
- 4-Cerrahi tedavilerdir.

İlk basamak ED tedavi yöntemleri; oral farmakoterapi, vakum uygulaması ve psikoterapidir.

İkinci basamak tedavi, intrakavernözal enjeksiyonlar ve intrauretral ilaç uygulamalarını içermektedir.

Üçüncü basamak ED tedavisi ise, penil revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır.

ED' nin geriye döndürülebilir nedenlerinin modifikasyonu da önemlidir.

1. Eğer sigara içimi varsa bırakılması önerilmelidir.
2. Beraberinde diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklar varsa hastalığın tedavi ile kontrol altında tutulması gerekmektedir.
3. ED' ye neden olabilecek ilaç kullanımı mevcutsa tedavinin tekrar değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir.
4. Obez olan hastalar kilo kaybı ve fiziksel egzersiz önerilmelidir.
5. Hiperkolesterolemi gibi lipid metabolizması bozuklukları tedavi edilmelidir.

#### 2.3.8.1. Psiko-seksüel Danışmanlık

Psikojenik ED organik ED' ye oranla daha nadir görülmesine rağmen tüm hastalarda psikolojik bir komponent bulunmaktadır. Bu nedenle psiko-seksüel danışmanlık, özellikle problemi daha karmaşık hale getiren ilişki zorluklarının olduğu pek çok olguda yararlı olabilmektedir. Psiko-seksüel danışmanlıkta genellikle sadece hastadan değil, eğer mümkünse eşinden de detaylı öykü alınmaktadır.

Psiko-seksüel danışmanlık, tekniğe bağlı problemlerde, eşlerden biri veya her ikisinde gerçekçi olmayan beklentilerin bulunduğu durumlarda daha etkili olmaktadır. Masters ve Johnson tarafından 1970'de tanımladıkları yöntemlere göre; problemi anlamak, cinsel davranışın tekrar öğrenilmesini sağlamak, anksiyeteyi ortadan kaldırmak ve iletişim becerilerini öğretmek amaçlanmaktadır (73).

Psiko-seksüel danışmanlık, yararlı olabilmekle beraber sonuçları değerlendirebilecek çok az randomize çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bu tedaviyi destekleyecek kanıtlar çok azdır. Yine de medikal tedavi ile birlikte kullanılabilir.

#### 2.3.8.2. Medikal tedaviler

##### 2.3.8.2.1. Oral ajanlar

Günümüzde, ED ile başvuran hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak genelde oral ajanlar kullanılmaktadır. Hastalar da çoğunlukla oral tedavileri, psiko-seksüel danışmanlık ve daha invaziv tedavi seçeneklerine tercih etmektedir.

**$\alpha$ -adrenoseptör antagonistleri: Yohimbin,** penis arterlerinde alfa 2 reseptörleri bloke ederek penis kan akımını artırır böylece korporal vazodilatasyonu artırarak ereksiyonları oluşturur. Yapılan çalışmalar organik ED' de yohimbinin plaseboya göre



daha üstün olduğunu göstermemektedir. Psikojenik ED tedavisindeki etkinliği organik ED' a göre daha yüksek bulunmuş. Aynı zamanda erken arteriyojenik ED'li hastalarda bir miktar etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (74).

**Fentolamin**,  $\alpha$ 1- adreseptör blokeridir. Alfa 1- adreseptör antagonistleri güçlü vazodilatatörlerdir bundan dolayı ED için etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Bukkal formu %30-40 başarı ile kullanılmıştır. Ancak ilacın güvenliği ile ilgili endişeler, yönetim organları tarafından onaylanmasını önlemektedir (75).

**Dopamin agonistleri: Apomorfin**, bir D2 dopamin reseptör agonistidir. İnsanlarda cinsel fonksiyonların kontrol merkezi olan paraventriküler nükleusta dopaminergic yolların bulunması, dopamin agonistlerinin ED' de kullanımını mantıklı hale getirmektedir. Subkutan enjeksiyon sonrası psikojenik ED' li erkeklerde %60 oranında yanıt oranı gözlenmiştir. Transbukkal formunda %70 başarı oranının yanında, bu hastalarda cinsel istekte de artış gözlenmiştir. Esneme, bulantı-kusma ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkilerini olabilmektedir(76).

**Serotonin agonistleri: Trazodon**, etkinliği konusunda karşıt görüşler olmasına rağmen yapılan çalışmalara göre ED' de bir miktar etkisinin olduğunu göstermektedir. Trazdon santral etkili serotonin agonisti aynı zamanda periferik sempatotik bir ajandır. Hipotansiyon, sersemlik ve bulantı-kusmayan etkileri arasında bulunmaktadır (75).

**Fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) inhibitörleri:** ED tedavisinde oral yoldan uygulanan etkili ve güvenli bir tedavi şeklidir(77). Kavernozal ve arteriyel düz kas içinde guanilat siklazenziminin NO ile aktivasyonu sonucu oluşan siklik guanozin monofosfat(cGMP), siklik nukleotid fosfodiesteraz (PDE) izoenzimleri tarafından guanozin 5' monofosfata (GMP) yıkılarak hidrolize olmaktadır (78). Bundan dolayı cGMP hidrolizini baskılayan ajanlar korpus kavernozumda gevşemesine, dolayısıyla penil ereksiyona katkıda bulunurlar. Korpus kavernozumda fosfodiesteraz tip 2, tip 3 ve tip 5 izoenzimleri olmakla beraber PDE5'in diğerlerine oranla daha yoğunlukta olduğu saptanmıştır (79). Günümüzde klinik kullanımda 5 farklı PDE5 inhibitörü bulunmaktadır: Sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil ve udenafil.

**1-Sildenafil:** Etkinliği alındıktan 30-60 dakika sonra başlar ancak ağır yağlı yemek yenmesi bu etkiyi azaltmaktadır. Dozları 25, 50 ve 100 mg şeklindedir. Önerilen başlangıç dozu 50 mg' dır. En kısa yarı ömürlü PDE5 inhibitörüdür. Etkinliği 12 saate kadar devam edebilmektedir (80).

**2-Vardenafil:** Etkinliği alındıktan sonra 30 dakikadan itibaren başlar ve etkinliği sildenafil gibi ağır yağlı yemeklerden sonra azalmaktadır. 5, 10 ve 20 mg' lik dozları

mevcuttur. Önerilen başlangıç dozu 10 mg' dır (105). PDE5 enzimini inhibeetmede sildenafil'e göre 10 kat daha potent bulunmuştur(81).

**3-Tadalafil:** Yarılanma ömrü en uzun olan ve yüksek selektivitesi olan PDE5 inhibitörüdür. Aldıktan sonra 30 dk içinde etkinliği başlar ve 36 saate kadar etkinliği sürebilmektedir. Yiyeceklerden etkilenmez. 5, 10 ve 20 mg' lık dozları mevcuttur. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır(80).

**4-Udenafil:** PDE5inhibitörüdür. Maksimum plazma konsantrasyonuna 1-1,5 saat sonra ulaşmakta, etkinliği 24 saate kadar devam edebilmektedir. Baş ağrısı yan etkisi en düşük olan PDE5 inhibitörüdür. Bir PDE5 inhibitörünü etkisiz olarak değerlendirmeden önce ilaç en az 6-8 defa kullanılmalıdır.

Tüm PDE5 inhibitörleri NO/siklik GMP yolağı üzerine aynı yolla etki etmektedir ve bu nedenle benzer bir yan etki profilleri vardır(80). PDE5 inhibitörlerinin ortak yan etkileri baş dönmesi, dispepsi, başağrısı, nazal konjesyon, görme bozukluğu, yüzde kızarıklık, sırt ağrısı ve myaljidir. PDE5 inhibitörlerinin tümü, nitrat içeren ilaçlar alan hastalarda mutlak kontrendikedir. Ayrıca, aktif koroner iskemisi ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalara verilmemelidir.

#### 2.3.8.2.2. İntrauretral tedaviler

Korpus spongiosum ile korpus kavernozum arasında bağlantının olduğu ortaya konulduktan edildikten sonra, bu vasküler bağlantılar ile ilacın uretradan kavernoza boşluklara geçebileceği gösterilmiştir. Prostaglandin E1' den (PGE1-alprostadi) den oluşan katı bir pellet içermektedir. İlacın uygulanmasından sonra yaklaşık 5-10 dk içinde ereksiyon gerçekleşmekte ve yaklaşık olarak 30-60 dk sürmektedir. Padma ve arkadaşlarının yaptığı 1511 erkeğin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada %64 oranında başarı tespit edilmiştir. Ancak diğer çalışmalarda daha düşük başarı oranları bulunmuştur(82).

#### 2.3.8.2.3. İntrakavernözal enjeksiyon tedavileri

Günümüzde intrakavernözal olarak kullanılan ajanlar; VIP, NO ve PGE1, fenoksibenzamin, papaverin kombinasyonlarıdır (83).Başarı oranı yaklaşık %65 civarındadır. İlaç korpus kavernozumlarından birinin içine enjeksiyon ile yapılmaktadır. Korpus kavernozumlar arasında inkomplet septum olduğundan ilaç diğer tarafa da geçmektedir. En sık görülen intrakavernözal enjeksiyonun yan etkiler; priapizm, penil ağrı,

uzamış ereksiyon, ağrılı ereksiyon ve erektil dokunun fibrozisi' dir. Hastalara tedaviye başlamadan önce sakıncaları anlatılmalı ve ereksiyonun 4 saatten fazla sürmesi durumunda yapılması gerekenler hakkında yazılı bilgi formları verilmelidir

**Papaverin:** Klinik olarak kullanılan ilk ajandır. Non-selektif olarak fosfodiesteraz enzim (tip 1-10) inhibisyonu yaparak, cAMP veya cGMP' yi artırmaktadır L tip kalsiyum kanallarını kapatarak hücre içi kalsiyum düzeyini düşürmektedir. Ayrıca, anjiotensin II sekresyonunu inhibe ederek düz kas tonusunu da azaltmaktadır (83). **Fentolamin:** Non-selektif alfa1-2 adreno reseptör blokleri olan fentolamin, preve post-sinaptik alfa adreno reseptörleri etkilemektedir.

**Prostoglandin E1:** Kavernoöz düz kas hücresinde adenilat siklazı uyararak, ATP'den cAMP oluşumunu artırır. Pre-sinaptik prostaglandin reseptörleri yolu ile de alfa-1 adreno reseptörde noradrenalin salgılanmasını bloke etmektedir.

#### 2.3.8.3. Vakum cihazları

Vakum sistemleri; saydam bir silindir, negatif basınç oluşturmaya yarayan bir pompa ve konstriktor halkadan oluşmaktadır. ED için vakum cihazlarının kullanımının altında yatan temel kural, vakumun emici etkisi ile (negatif basınç ile) arteriyel dolum ve korpuslarda depolanmayı sağlamaktır. Rijiditenin devam ettirilmesi bir sıkıcı halka ile sağlamaktadır. Uygulama sırasında penis silindirin içine yerleştirilir, ardından elle veya elektrikselle sistemle silindirin içerisinde negatif basınç oluşturulur. Ereksiyon sağlandıktan sonra sıkıcı halka penis köküne yerleştirilir. Yöntem invaziv olmayıp, ucuzdur ve diğer medikal tedavi yöntemleri ile beraber kullanılabilir .

Yan etkileri olan peteşiyel kanamalar ve ekimoz nadiren görülmektedir. Dezavantajı, hastaların yöntemi doğal bulmamaları, penis distalinde soğukluk ve ejakülasyon sırasında sıkıcı halkanın neden olduğu rahatsızlıktır. Tatminkar ereksiyon sağlama oranları % 60-94 arasında bildirilmiştir (84, 85).

#### 2.3.8.4. Cerrahi Tedaviler

ED için uygulanan cerrahi tedaviler arasında venöz kaçağın düzeltilmesi, arteriyel revaskülarizasyon ve penil protez yerleştirilmesi bulunmaktadır. Bunlardan sadece penil protezlerde, tatmin edici sonucun elde edilebildiği söylenebilir.

#### 2.3.8.4.1. Venöz Kaçağın Düzeltilmesi

ED nedenlerinden olan venöz kaçığın, derin dorsal venin ve kollateralleri ile krural venlerin de ligasyonu ile tedavi edilmesidir. Ancak fonksiyonlarda düzelme genelde sadece geçicidir (86).

#### 2.3.8.4.2. Arteriyel Revaskülarizasyon

Arteriyel revaskülarizasyonun amacı, penise gelen kan akımını arttırmaktır. Major pelvik travma nedeni ile internal arterlerin lokalize olarak bloke olduğu genç hastalarda bir seçenek olabilmektedir. Verici damar genellikle inferior epigastrik arter'dir. Mobilize edilip dorsal arter veya dorsal arter ile derin dorsal venin kombinasyonuna anastomoz edilmektedir. Uzun dönemde sıklıkla başarısızlık gözlenmektedir (86).

#### 2.3.8.4.3. Penil Protez Yerleştirilmesi

Penil protez uygulaması, birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda hastalara son seçenek olarak sunulmaktadır. Protezler, 3 temel formda bulunmaktadır: a. semirijid (malleabl, bükülebilir), tek parçalı, sınırlı gevşeklik ve rijiditeye sahip cihazlar, b. iki parçalı şişirilebilir cihazlar c. üç parçalı normale en yakın olan şişirilebilir cihazlar. Cerrahi olarak her iki korpusun insizyonunu ve dilatasyonunu takiben silikon protezler yerleştirilmektedir. Üç parçalı protezlerde pompa skrotuma, rezervuar mesane antero-lateraline ekstrapitoneal olarak yerleştirilmektedir. Postoperatif dönemde enfeksiyon, mekanik sorunlar (inflatable protezlerde) ve erozyon gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Penil protez implantasyonu uygulanan hastaların yaklaşık %90'ı tam memnuniyeti, partner memnuniyeti de %80 dolaylarında bildirilmiştir (87).

### **2.4. HÜNNAP**

Hünnap, geleneksel Çin tıbbında en eski ve en çok önerilen meyveler arasında yer almaktadır ve binlerce yıldan beri yaygın olarak çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Hünnap türleri geleneksel tıpta sindirim bozuklukları, halsizlik, karaciğer şikayetleri, obezite, üriner sıkıntılar, diyabet, cilt enfeksiyonları, iştahsızlık, ateş, farenjit, bronşit, anemi, ishal, uykusuzluk gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (8).

Hünnap, Çin'de 4000 yıldan beri yetiştirilmektedir. Rhamnaceae familyasındadır(88) (Tablo 4). Hünnap meyvesi taze ve kurutulmuş şekilde tüketilmektedir(Resim 1,2). Türkiye'de Colletia, Frangula, Hovenia, Paliurus, Rhamnus ve Ziziphus olmak üzere 6 cins ve bunlara bağlı 25 türü doğal olarak yayılış göstermektedir (89). Hünnap türleri içerisinde Ziziphus jujuba ve Z. mauritiana meyveleri için yetiştirililmektedir.



**Resim 1.**Hünnap meyvesinin taze görüntüsü



**Resim 2.** Hünnap meyvesinin kurutulmuş görüntüsü

**Tablo 4.** Ziziphus jujuba' nın sistematikteki yeri (88)

Alem	Plantae
Őube	Spermatophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Alt sınıf	Rosidae
Takım	Rhamnales
Familya	Rhamnaceae
Cins	Ziziphus
T�r	Ziziphus jujuba

Akdeniz bölgesi, Afrika, Avustralya ve tropikal Amerika'da yaygın olarak bulunmaktadır(90). Kuzey Afrika ve Suriye' den Hindistan'a ve Çin'e yayıldığı düşünülmektedir. Birçok iklime uyum sağlamakla birlikte iyi meyve vermesi için sıcak yazlara ihtiyaç duymaktadır. Ülkemizde Batı ve Güney Anadolu'da doğal ortamlarda veya bahçelerde üretilen hünnap Isparta, Hatay, İskenderun, Antalya, Kayseri, Bursa,Balıkesir ve Çanakkale illerinde yaygın olarak yetiştirilmektedir (88).

Ziziphus' un yaklaşık 40 cinsi bulunmaktadır. Ziziphus lotus' un anti  lserojenik etkisi bulunmaktadır(91).

Ziziphus jujube'nin melanom hücrelerinde antiproliferatif etkisi gösterilmiŐti (92). Ziziphus oenoplia 'nın hepatoprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (93). Ziziphus cinsinin de birçok tıbbi özelliği bulunmaktadır Bunlar; hipoglisemik, hipotansif,

antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, antitümör, karaciğer koruyucu ve bağışıklık sistemini uyarıcı etkileri olduğu bilinmektedir.

Zizyphus jujuba(ZJ), Hindistan halk tıbbında sakinleştirici, analjezik ve antikonvülsan olarak kullanılmıştır(8). Asya'da geleneksel tıpta uykusuzluk ve anksiyete tedavisi için reçete edilmiştir(94). Yapılan çalışmalar, onun sedatif, yatıştırıcı ve ratlarda hipnotik etkilerini göstermiştir (95, 96). ZJ' nin antibakteriyal, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antisteroidojenik antioksidan etkileri bulunmuştur (6, 7). Hipnotik sedatif ve anksiyolitik etkileri ve yara iyileşmesi aktivitesi artırıcı etkileri de saptanmıştır(6).

Zizyphus jujube (ZJ) içeriğinde flavonidler, saponinler, taninler, vitaminler polisakkaritler, multiple aminoasitler bulunmaktadır(9). ZJ' nin aynı zamanda, oksijen radikallerini temizlediği ve iltihaplanmayı ve iNOS etkisini azalttığı ve eNOS etkisini arttırdığı da görülmüştür (97). Buna ek olarak, siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve guanozin siklik monofosfat (cGMP) gibi nükleozidleri içerdiği ve diğer tüm meyvelerle karşılaştırıldığında cAMP içeriğinin çok yüksek olduğu bulunmuştur(98-100). Yayımlanan veriler, bitkisel polisakkaritlerin, oksidatif, immünobiyolojik, anti-viral, anti-tümör ve diğer biyolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir(101, 102).

Tüm fenoliklerin, fakat özellikle flavonoidlerin, antioksidan aktivite, anti-inflamatuar etki, trombosit agregasyonu inhibisyonu, mast hücre histamin salınımının inhibisyonu ve antimikrobiyal faaliyetleri gibi çoklu biyolojik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir(103-107).

Meyvenin antioksidan kapasitesi, fenolik bileşikler ve C vitamini gibi etkili oksijen radikal temizleyicilerinin varlığı ile yakından ilişkilidir(108).

Bilindiği üzere C vitamini vücuttaki serbest radikal hasarını azaltmaya yardımcı olan ve bağışıklık sistemini güçlendiren güçlü bir antioksidandır. San ve Yıldırım, hünnap meyvesinde antioksidan özelliği bilinen E vitamini  $\alpha$ -tokoferol ve A provitami  $\beta$ -karoten olduğu göstermiştir(109).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oksidatif stresin ve inflamatuvar yanıtın down regülasyonu yoluyla, hünnap meyvesinin karaciğer hasarını etkili bir şekilde önlediği gösterilmiş ve serum malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerinin de yüksek olduğu görülmüştür(110).

ZJ' de, yüksek miktarda C vitamini içeriği nedeniyle, vitaminin önemli bir kaynağı olarak büyük ilgi uyandırmaktadır. Dahası, thiamin, riboflavin, niasin, vitamin B-6 ve A vitamini gibi diğer birçok vitamin kaynağıdır ve daha yüksek miktarda fenolik

üretebilmektedir ve daha yüksek antioksidan aktiviteler sergilemektedir(111) (Tablo 5). Glikoz, fruktoz, sukroz, ramnoz ve sorbitol Hünnap meyvesinin en önemli şekerlerdir(5).

**Tablo 5.**Taze Hünnap içeriği, (Ulusal Besin Veritabanı, 2011'den uyarlanmıştır) (112) .

Tipi	Besin maddeleri (birimler)	100g'da
Besin	Su(g)	77.86
	Enerji(kcal)	79
	Protein(g)	1.20
	Yağ(g)	0.20
	Karbonhidrat(g)	20.23
MİNERAL	Kalsiyum(mg)	21
	Demir(mg)	0.48
	Magnezyum(mg)	10
	Fosfor(mg)	23
	Potasyum(mg)	250
	Sodyum(mg)	3
	Çinko(mg)	0.05
VİTAMİNLER	Vitamin C(mg)	69.0
	Tiamin(mg)	0.02
	Riboflavin(mg)	0.04
	Niasin(mg)	0.9
	Vitamin B-6(mg)	0.081
	Vitamin A(IU)	40



### 3. MATERYAL METOD

#### 3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından KSÜ Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmanın yapılacağı gün ratlar araştırma tartıldılar. Denek olarak sağlıklı, Wistar Albino cinsi, ağırlığı 245- 430 gr olan ratlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan ratların hepsi preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık ve nem ortamında tutuldu ve standart laboratuvar yemi (pellet) ve su ile beslendi. Çalışmada toplam 48 adet 22 -24 haftalık Wistar Albino erişkin erkek rat kullanıldı. Denekler 12 saatlik aydınlık ve karanlık siklusler oluşturularak standard kafeslerde 6 grup halinde 2 hafta beslendi.

#### 3.2. Çalışma Grupları

Toplam 48 adet Wistar Albino türü erişkin erkek rat kullanıldı. Deney hayvanları gruplara randomizasyon ile seçildi ve her bir grup 8 ratdan oluşturuldu. Grup 1; sham + distile su, Grup 2; sham + düşük doz(200mg/kg) hünnap ekstraktı, Grup 3; sham + yüksek doz (400mg/kg) hünnap ekstraktı, Grup 4; bilateral kavernoöz sinir hasarı + distile su, Grup 5; bilateral kavernoöz sinir hasarı + düşük doz(200mg/kg) hünnap ekstraktı, Grup 6; bilateral kavernoöz sinir hasarı + yüksek doz (400mg/kg) hünnap ekstraktı grubu olmak üzere toplam 6 grup oluşturuldu. 2 hafta hünnap ekstraktı cerrahinin yapıldığı günden itibaren belirtilen dozlarda ikinci, üçüncü, beşinci ve altıncı gruplara oral gavaj yolu ile verildi. Ratların korpus kavernoöz dokusu alınıp patoloji laboratuvarına gönderildi ve fibrozis oranına ve kollajen yoğunluğuna bakıldı. Biyokimyasal inceleme için fibroziste rol oynayan transforming growth factor-beta1(TGF-  $\beta$ 1), kollajen tip I, kollajen tip 3, fibronektin,  $\alpha$  ve  $\beta$  aktin değişkenleri bakıldı. Aynı zamanda penis dokusunda TGF- $\beta$ 1, kollajen tip I, fibronektin,  $\alpha$  ve  $\beta$  aktin değişkenleri bakıldı. Yine alınan kanda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz(CAT), Malondialdehit (MDA) ve prolidaz düzeylerine bakıldı.

1. **GRUP** (Sham cerrahisi + Distile su)

2. **GRUP** (Sham cerrahisi + Düşük doz(200mg/kg) hünnap ekstraktı)

3. **GRUP** (Sham cerrahisi + Yüksek doz (400mg/kg) hünnap ekstraktı)
4. **GRUP** (Bilateral kavernoza sinir hasarı + Distile su)
5. **GRUP** (Bilateral kavernoza sinir hasarı + Düşük doz(200mg/kg) hünnap ekstraktı)
6. **GRUP** (Bilateral kavernoza sinir hasarı + Yüksek doz (400mg/kg) hünnap ekstraktı)

### 3.3. Hünnap ekstraktın hazırlanışı ve verilışı

İlaç grubundaki ratlara önce 300 gram kuru hünnap tozu 800 ml litre suda mikser yardımı ile karıştırılarak hünnap ekstraktı hazırlandı(113). Sonra ilaç grubundaki ratlara oral gavaj yolu ile düzenli olarak ağırlıkları tartılarak 200 mg/kg/gün ve 400mg/kg/gün dozunda verildi. Hünnap ekstraktı işlem yapıldığı günden itibaren 14 gün süreyle günlük olarak verildi. Diğer gruplardaki ratlara distile su verildi (Resim 3 ve 4).



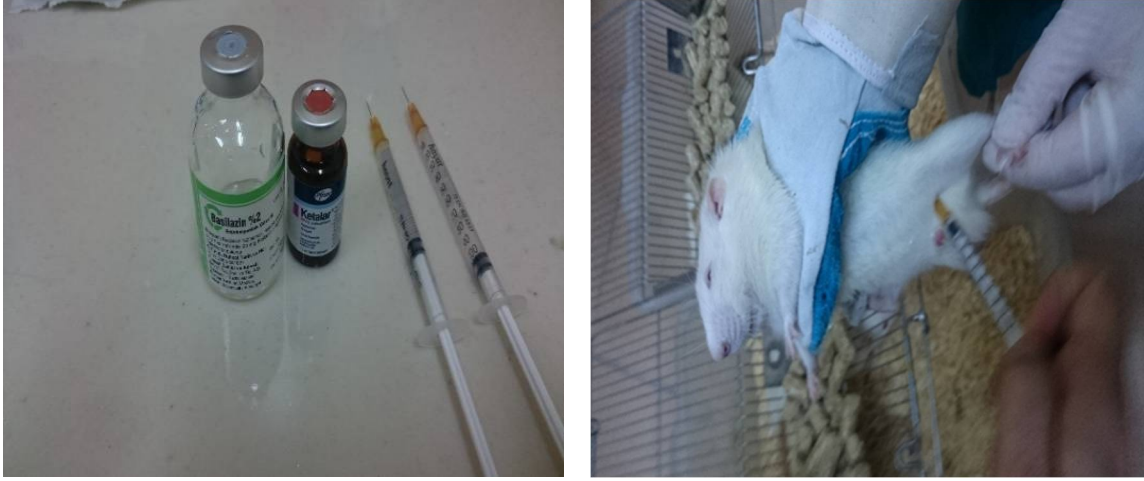
**Resim 3.** Hünnap meyvesinin Ekstraktı



**Resim 4.** Ratlara oral gavaj uygulması

### 3.4. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi

Deneyler sırasında her türlü cerrahi girişim sterilizasyon şartları göz önünde bulundurularak anestezi altında uygulandı. Bu amaçla deney hayvanlarının cerrahi anestezi derinliğine ulaşması beklendi. Sedatif ve düz kas gevsetici intraperitoneal yoldan ksilazin hidroklorid 10mg/kg dozunda uygulandı. Dissosiyatif anestezik olan ketamin hidroklorür 60 mg/kg dozunda intraperitoneal yoldan uygulandı (Resim 5).



**Resim 5.** Ratların sedasyonunda kullanılan anestetik ilaçlar ve intraperitoneal ilaç verilışı.

### 3.5. Cerrahi İşlem

Anestezi intraperitoneal yoldan ksilazin hidroklorid 10mg/kg + ketamin hidroklorür 60 mg/kg uygulandı. Daha sonra batın açılarak kavernözal sinirler ve majör pelvik ganglion, prostatın posterolateral tarafında tespit edildi(Resim6,7,8). Majör pelvik gangliona 2-3 mm distalden ince damar klemp (No.7) konuldu. Bilateral kavernözal sinirlere no.7 avasküler klemp konularak 3 dakika beklenecek "crush injury" modeli oluşturuldu(Resim 9,10). Sham grubunda ise bilateral kavernöz sinirler bulundu ve bir işlem yapılmadan tekrar kapatıldı (Resim 11).

2 haftanın sonunda tüm ratlardan intrakardiyak kan alındıktan sonra sature potasyum klorid' in intrakardiyak enjeksiyonu ile sakrifiye edildi ve penis dokusu çıkarıldı (Resim 12,13). Çıkarılan penis dokusundan penis uç kısmındaki kıkırdak doku çıkarıldıktan sonra kalan penil dokunun bir kısmı patolojik inceleme için formaldehit sıvısının içine bir kısımda serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra doku inceleme için ependorfların içine konuldu. Dokular -80 C' de saklandı. EDTA' lı tüplere alınan kanlar 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek plazmalar ayrılmıştır. Alınan serum kısımları -20 C' de saklandı.



**Resim 6.** Rat cerrahi pozisyonu



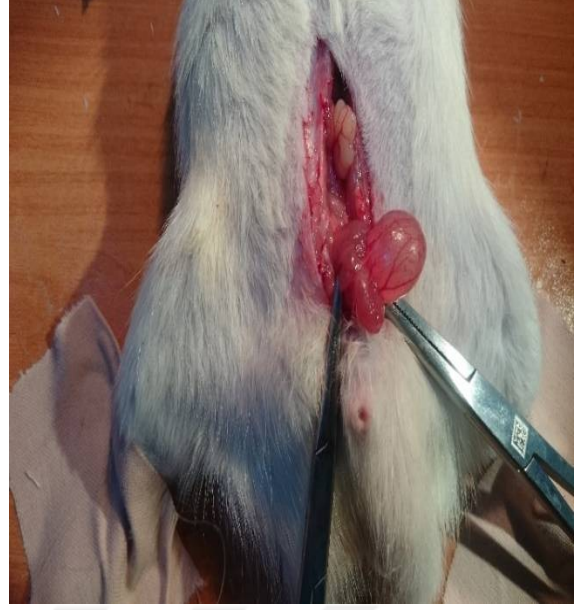
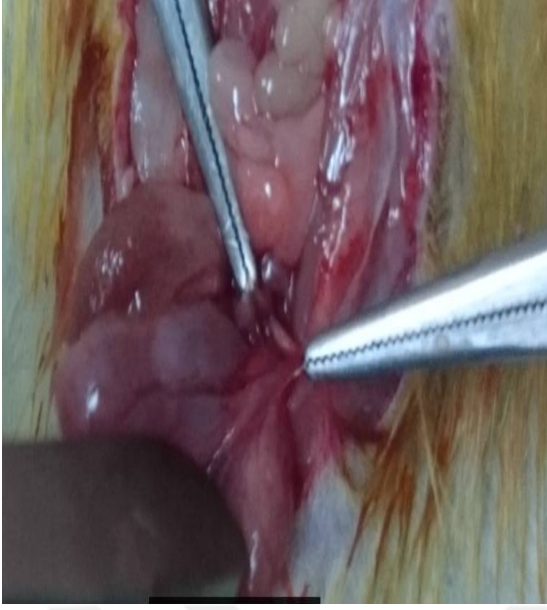
**Resim 7.** Rat mesanesi dolu şekilde gösterilişi



**Resim 8. Rat mesanesi ve rat prostatı**



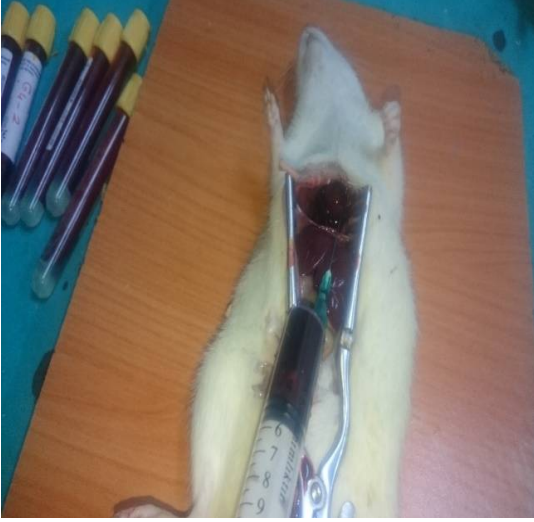
**Resim 9.** Rat prostatı üzerindeki sol kavernöz Sinir arasındaki ilişki



**Resim 10.** Bilateral kavernöza sinirlere hemostatik klemp konulması



**Resim 11.** Rat batınının kapatılması



**Resim 12.** Rattan kardiyak kan alınması

**Resim 13.** Rat penis dokusu

### **3.6. Parametreler**

#### **3.6.1. Biyokimyasal Parametreler**

**Rat TGF- $\beta$ :** Rat TGF- $\beta$  seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Önce oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Sonra örnekler sample dilue buffer ile 4 kat seyreltildi (sadece dokular). Mikrotiter tabakası TGF-  $\beta$  için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler TGF-  $\beta$  için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak 60 dakika inkube edildi ve sonra 5 defa WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlem avidin konjuge HRP içinde uygulandı. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37 °C’ de karanlık ortamda inkübasyon bırakıldı. Sadece TGF- $\beta$ , biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örneklerden renk değişikliği gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELISA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki TGF-  $\beta$  konsantrasyonu örneklerin OD’ lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

**Rat kollajeni tip 1 (Col 1):** Col 1 seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Önce oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Sonra örnekler sample dilue buffer ile 4 kat seyreltildi (sadece dokular). Mikrotiter tabakası kollajen 1 için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler kollajen 1 için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak 60 dakika inkube edildi ve sonra 5 defa

WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlem avidin konjuge HRP içinde uygulandı. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37 °C’ de karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Sadece kollajen 1, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örneklerde renk değişikliği gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELIZA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki kollajen 1 konsantrasyonu örneklerin OD’ lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

**Rat kollajeni tip III (Col III):** Col 3 seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Önce oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Sonra örnekler sample dilue buffer ile 4 kat seyreltildi (sadece dokular). Mikrotiter tabakası Col 3 için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler Col 3 için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak 60 dakika inkube edildi ve sonra 5 defa WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlem avidin konjuge HRP içinde uygulandı. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37 °C’ de karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Sadece Col 3, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örneklerde renk değişikliği gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELISA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki Col 3 konsantrasyonu örneklerin OD’ lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

**Rat alpha aktin ( $\alpha$ -aktin):**  $\alpha$ -aktin seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Önce oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Sonra örnekler sample dilue buffer ile 4 kat seyreltildi (sadece dokular). Mikrotiter tabakası  $\alpha$ -aktin için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler  $\alpha$ -aktin için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak 60 dakika inkube edildi ve sonra 5 defa WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlem avidin konjuge HRP içinde uygulandı. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37 °C’ de karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Sadece  $\alpha$ -aktin, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örneklerde renk değişikliği gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELIZA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler

spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki  $\alpha$ -aktin konsantrasyonu örneklerin OD' lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

**Rat  $\beta$ -aktin:**  $\beta$ -aktin seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Önce oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Sonra örnekler sample dilue buffer ile 4 kat seyreltildi (sadece dokular). Mikrotiter tabakası  $\beta$ -aktin için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler  $\beta$ -aktin için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak 60 dakika inkube edildi ve sonra 5 defa WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlem avidin konjuge HRP içinde uygulandı. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37 °C' de karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Sadece  $\beta$ -aktin, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örnekler renk değişikliği gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELIZA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki  $\beta$ -aktin konsantrasyonu örneklerin OD' lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

**Rat Fibronektin:** Fibronektin seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Önce oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Sonra örnekler sample dilue buffer ile 4 kat seyreltildi (sadece dokular) Mikrotiter tabakası Fibronektin için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler fibronektin için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak 60 dakika inkube edildi ve sonra 5 defa WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlem avidin konjuge HRP içinde uygulandı. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37 °C' de karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Sadece Fibronektin, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örneklerde renk değişikliği gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELIZA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki Fibronektin konsantrasyonu örneklerin OD' lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.



### **3.6.2.Anti-oksidan parametreleri**

#### **Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Ölçülmesi (Lipit Peroksidasyonu Değerlendirilmesi)**

Serum MDA düzeyleri, MDA' nın asidik PH ve sıcak ortamda tiyobarbitürik asitle (TBA) oluşturduğu bileşiğin pembe-kırmızı renginin 532 nm dalga boyunda absorpsiyonunun spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanan Ohkawa ve arkadaşlarının yöntemi kullanılarak ölçüldü (114).

Yöntemin uygulamasında ise; 0,1 ml serum üzerine 0,2 ml %8,1' lik sodyum dodesil sülfat, 1,5 ml %20' lik asetik asit, 1,5 ml %0,8' lik TBA ve 0,7 ml saf su konularak 95 °C' de 30 dakika su banyosunda kaynatıldı. Soğutulduktan sonra 1 ml saf su ve 5 ml butanol/piridin (1/14 oranında) eklendi ve sonra tüpler 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstteki organik faz alınarak 532 nm dalga boyunda absorpsiyon okunarak standart eğriden değerlendirildi. Sonuçlar nmol/ml protein olarak tanımlandı.

**Katalaz (CAT) Aktivitesinin Tayini:** CAT H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin yıkımını katalize eder. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' nin CAT tarafından yıkım hızı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' nin 230 nm' de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrometrik olarak ölçülür. Yıkandıktan sonra kalan pellet kısmıyla çalışılır. Bir tüpe 900 ul H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 50 ul tampon, 30ul distile su katılır. 10 dakika 37 °C' de bekletilir. Ardından 20 ul Et-OH eklenir örnek konulur. 230nm' de kinetik olarak 150 saniye okuma yapılır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'nin ayarlanması; Kuvete 1/10 dilüe edilmiş 900ul tampon konulur. 230nm' de fotometrik olarak okunur kaydedilen değer OD1 olarak kaydedilir. Kuvete 100 ul H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenir 230nm' de fotometrik olarak okunur kaydedilen değer OD2 olarak kaydedilir. OD2-OD1= 0,0071 olarak bulunulur ve buna göre çalışılır.

**Serumda SOD Aktivitesinin Ölçülmesi:** SOD aktivitesi, serumlar 1:50 oranında 0,01 M fosfat tampon ile dilüe edilerek, bu dilüsyonda aktivite tayini yapıldı. Reaksiyon karışımı 1 ml' lik total volümde 25 µl enzim içeren hemolizat, 850 µl ksantin ve INT (p-iyodonitrotetrazolium viyole) içeren miks substrat ve 125 µl 80 U/L ksantin oksidaz içermektedir. Kör de tıpkı numune gibi hazırlandı fakat örnek yerine fosfat tamponu kondu. Ksantin oksidazın etkisiyle ksantin oluşturduğu süperoksid radikali; (O<sub>2</sub>-), 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolium (INT) boyası ile kırmızı renk meydana getirir. SOD, süperoksid radikalini hidrojen perokside dönüştürür. SOD' un bu reaksiyonu inhibe etme derecesine bağlı SOD aktivitesi belirlenmiştir. SOD aktivitesi ile renk miktarı arasında ters ilişki vardır. Tepkimede, 37 °C' de ışık yolu 1 cm olan kuvetlerde 505 nm

dalga boyunda havaya karşı ilk 30 saniyedeki başlangıç absorbanları standart eğriden değerlendirildi. Enzim aktivite sonuçları U/ml olarak verildi.

### **Prolidaz aktivitesinin tayini:**

1. Aşama: preinkübasyon 2ml 2,5 mmolar  $MnCl_2$ , 1,9 ml tampon, 100 $\mu$ l serum, 1/40 sulandırılmış bu karışım iyice vortekslenip ağzı kapalı bir şekilde 37 °C da 2 saat preinkübe edilir.
2. Aşama

**Tablo 6.** Prolidaz ölçülmesinde 2. Aşama

	0 zaman tüpü	İnkübasyon tüpü
Tampon	400 $\mu$ l	400 $\mu$ l
Substrat	300 $\mu$ l	300 $\mu$ l
Distile su	200 $\mu$ l	200 $\mu$ l
Preinkübe edilmiş örnek	100 $\mu$ l	100 $\mu$ l

İnkübasyon örnekleri 30 dakika 37 °C da benmaride inkübe edilir. İnkübasyon süresi sonunda inkübasyon tüplerine 500  $\mu$ l TCA ilave edilir ve reaksiyon durdurulur. Daha sonra 0 zaman ve inkübasyon tüplerinin her ikisinde 5 dakika 2000 rpm' de santrifüj edilir. Oluşan süpernatant prolin ölçümü için kullanılır

3. Aşama: Prolinin spektrofotometrik ölçümü

Bu tüpler ağzı kapatılarak vortekslenir, 20 dakika kaynar su banyosunda tutulur. Bu zaman sonunda tüpler buzlu su banyosunda soğutulur ve spektrofotometrede köre karşı 515 nm'de ölçülür. Prolidaz aktivite sonuçları mmol /L dakika olarak verilir.

**Tablo 7.** Prolidaz ölçülmesinde 3.aşama

Ayıraçlar	Kör	Standart	0 zaman	İnkübasyon
Glasiyel asetik asit	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
Süpernatan	-	-	1 ml	1 ml
Standart	-	1 ml	-	-
Distile su	1ml	-	-	-
Ninhidrin	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml

### **3.6.3. Histopatolojik Parametreler**

#### **3.6.3.1. İmmunohistokimyasal Uygulamalar**

Histopatolojik değerlendirmeler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi TıpFakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapıldı. Alınan penil kavernöz doku örnekleri histopatolojik inceleme için %10'luk tamponlanmış formalinde tespit edildi. Daha sonra formalinin uzaklaştırılması amacıyla su ile yıkandı ve doku %70, %80, %90, %96 ve %100'lük (absolu) alkollerden her birinde birer saat bırakıldı. Bir sonraki aşamada doku örnekleri ksilol eriyiği içinde 45 dakika tutulduktan sonra dokular 58-60 °C sıcaklıktaki parafin içinde 4 saat bekletildi. Böylece, dokulardaki ksilol yerine parafin geçirildi. Sonuçta dokular kesilebilir sertlikte ve saydam hale geldi. Sertleştirilen dokular, kesilecek yüzleri alt tarafa gelmek üzere parafin içine gömülerek bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan, mikrotom adı verilen özel alet ile 4 mikron kalınlığında ince kesitler elde edildi. Bu kesitler kırışıklıklarıaçılsın diye 37-40 °C' de sıcaklıktaki su banyosuna atıldı. Oradan da lâm üzerine alındı.

Lâmlar 60 °C' lik etüvde 1-2 saat süre ile bekletildi. Preparatlar tüm parafini temizlemek ve dokuyu saydamlaştırmak üzere 20 dakika ksilolde tutuldu. Daha sonra absolu alkolde ve %96' lık alkolde 5' er dakika tutuldu. Bundan sonra Hematoksilen-Eozin (H&E), Masson trikrom boyaları ile boyama yapıldı ve örnekler (Olympus BX50 ® Tokyo, Japonya) ışık mikroskopunda dokulardaki fibrozis düzeyi incelendi. İmaje bilgisayar programı ile fibrozis yüzdeleri belirlendi.

### 3.7. İstatistik

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde 6 grubun fibrozis % değerleri, ELİSA ölçümleri olan;  $\alpha$ -aktin,  $\beta$ -aktin, fibronektin, TGF- $\beta$ , kollajen-1 ve kollejen-3, doku ölçümleri;  $\alpha$ -aktin,  $\beta$ -aktin, fibronektin, TGF- $\beta$ , kollajen-1 ve antioksidan ölçümleri; SOD, MDA, CAT ve Prolidaz değerleri karşılaştırılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında Tek Yönlü varyans analizi (Anova), ikili karşılaştırmalar için çoklu karşılaştırma testlerinden ise Tukey HSD ve Tamhane T2 testi uygulanmıştır. İstatistik parametreleri ortalama $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm SEM$ ) biçiminde belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalarda çoklu karşılaştırma testlerinden Nemenyi testi uygulanmıştır. İstatistik parametreleri Medyan, 1.çeyreklik ve 3.çeyreklik (Median(Q1-Q3) değerleri ile belirtilmiştir. Bulgular grafikler ile desteklenmiştir. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 paket programından ve R 3.3.2. istatistik programından yararlanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Histopatolojik Bulgular

Sham grupları ve bilateral kavernöz sinir hasarı (BCNI) yapılan gruplarının penis dokusundaki fibrozis yüzdeleri karşılaştırıldı. Sadece sham operasyonu yapılan grup 1. grubun penil dokudaki fibrozis oranı %57,89; sham operasyonu yapılan ve düşük doz (DD) hünnap ekstraktı (HE) verilen 2. grubun fibrozis oranı % 51,16; sham operasyonu yapılan ve yüksek doz (YD) hünnap ekstraktı (HE) verilen 3. grubun fibrozis oranı %47,84; sadece bilateral kavernöz sinir hasarı (BCNI) yapıp hünnap ekstraktı verilemeyen 4.grubun ortalama fibrozis oranı %66,84; BCNI yapılan ve düşük doz (DD) hünnap ekstraktı (HE) verilen 5. grubun fibrozis oranı %49,39; BCNI yapılan ve yüksek doz (YD) hünnap ekstraktı (HE) verilen 6. grubun penis dokusundaki fibrozis oranı %45,5 olarak tespit edildi (Tablo 8 Ve Grafik1).

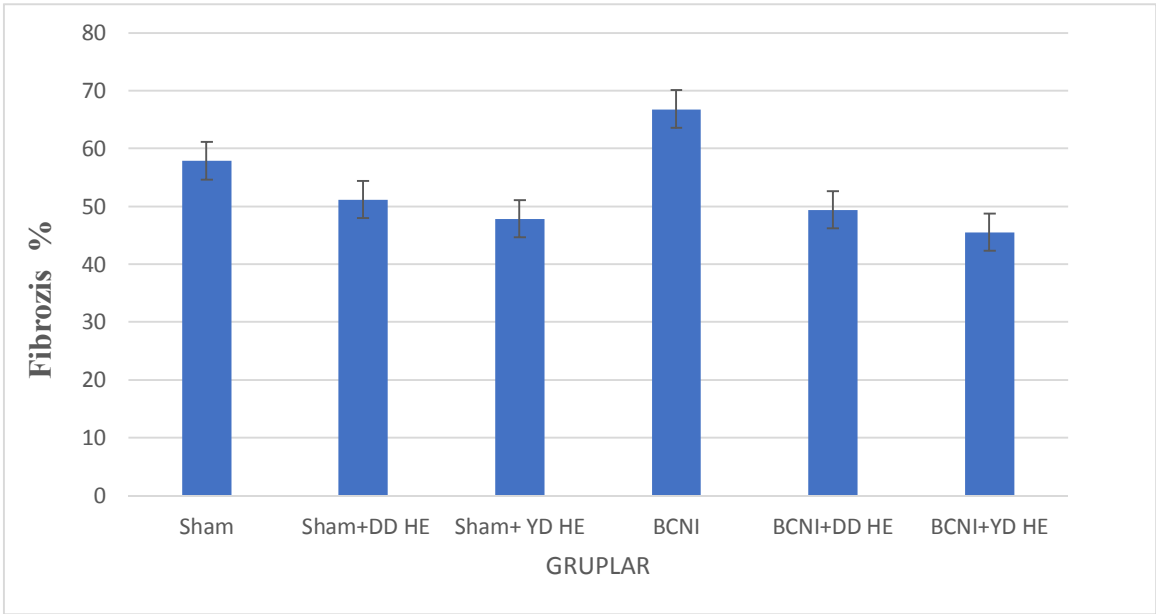
**Tablo 8.** Sham ve BCNI gruplarının fibröz doku yüzdelerinin karşılaştırması

	Fibrozis		
	$\bar{X} \pm SEM$	F	p
Sham <sup>c,d,e,f</sup>	57,89±0,42	38,227	<b>p&lt;0,000*</b>
Sham+DD HE <sup>d</sup>	51,16±1,74		
Sham+YD HE <sup>a,d</sup>	47,84±1,62		
BCNI <sup>a,b,c,e,f</sup>	66,84±0,81		
BCNI+DD HE <sup>a,d</sup>	49,39±1,47		
BCNI+YD HE <sup>a,d</sup>	45,55±1,10		

One Way Anova; Port-hoc: Tamhane T2 Test;  $\alpha$ :0,05; \* Fark istatistiksel olarak anlamlıdır. a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernöz sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernöz sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernöz sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

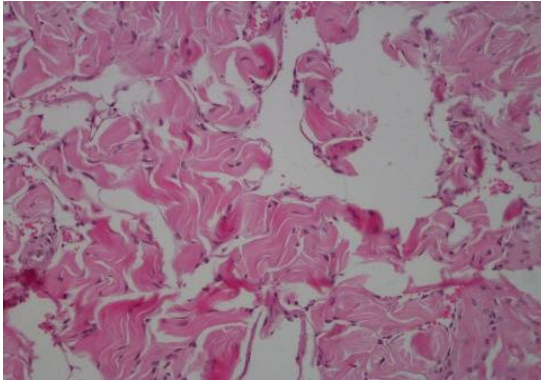
Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda fibrozis değerleri açısından sham grubu (Sham) ile yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu (Sham+YD HE) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,05). Benzer şekilde yine sham grubu ile bilateral kavernöz sinir hasarı grubu (BCNI) arasında, sham grubu ile düşük doz hünnap ekstraktı BCNI grubu arasında, sham grubu ile yüksek doz hünnap ekstraktı BCNI grubu arasında istatistiksel açıdan yapılan karşılaştırmalar sonucunda farklılıklar anlamlı

bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu ile BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu ile BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). BCNI grubu ile Düşük doz hünnap ekstraktı BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). BCNI grubu ile yüksek doz Hünnap ekstraktı BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). BCNI grubunda fibrozis değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

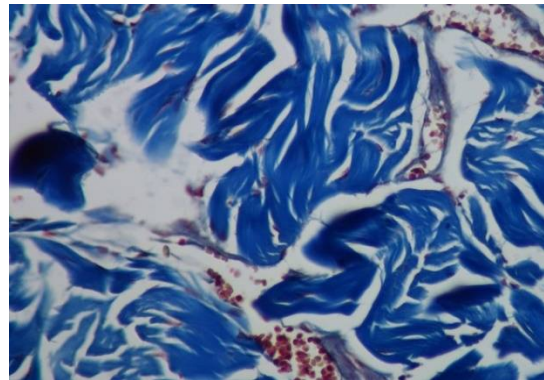


**Grafik 1.** Sham ve BCNI gruplarının fibröz doku yüzdelerinin karşılaştırması

**1. GRUP (Sham cerrahisi + distile su):** Hünnap ekstraktı verilmeyen kontrol grubundaki penil dokulardaki kollajen yoğunluğu %57,8 olarak tespit edildi (Resim 14,15).

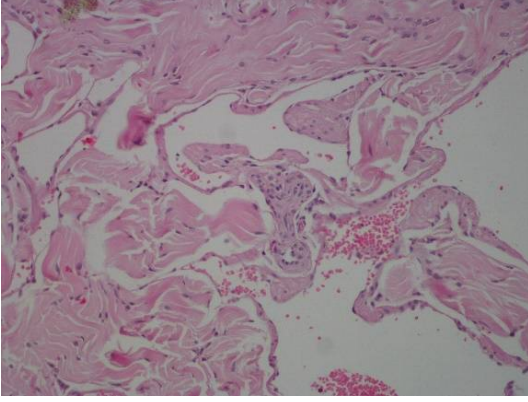


**Resim 14:** Sham su grubu H&E

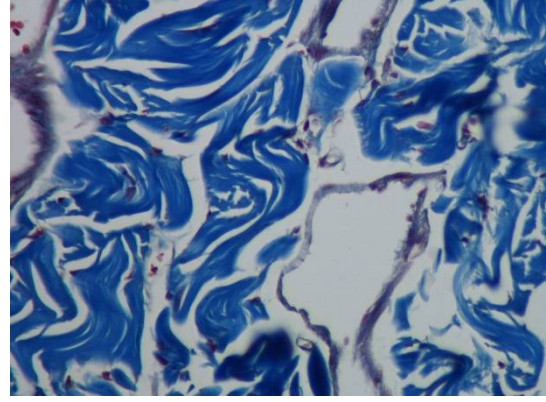


**Resim 15:** Sham su grubu Masson trikrom

**2.GRUP** (Sham cerrahisi + düşük doz (200mg/kg) hünnap ekstraktı): Hünnap ekstraktı 200mg/kg' dan verilen kontrol grubundaki penil dokularda kollajen yoğunluğu %51,1 olarak tespit edildi(Resim 16,17).

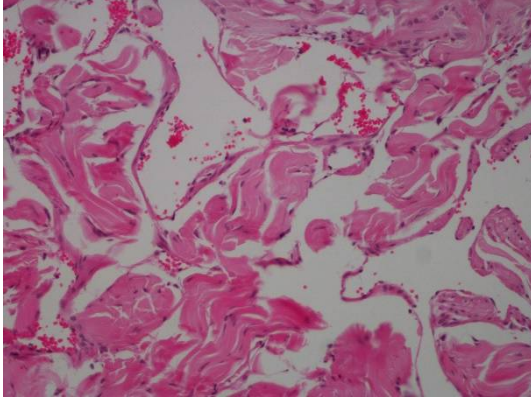


**Resim 16.** İkinci grup H&E

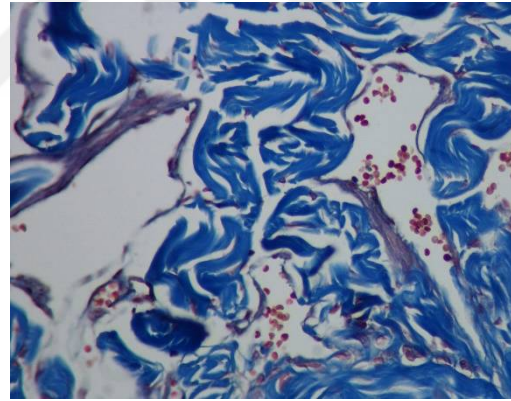


**Resim 17.** İkinci grup Masson trikrom

**3.GRUP** (Sham cerrahisi + yüksek doz(400mg/kg) hünnap ekstraktı): Hünnap ekstraktı 400mg/kg' dan verilen kontrol grubundaki penil dokularda kollajen yoğunluğu %47,8 olarak tespit edildi (Resim 18,19).

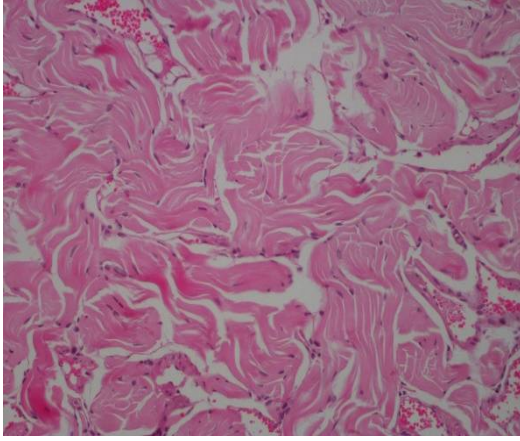


**Resim 18.** Üçüncü grup H&E

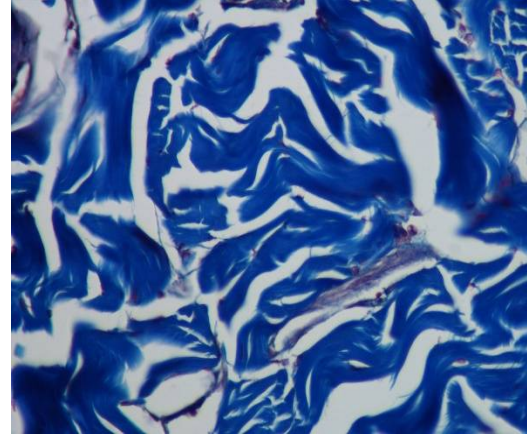


**Resim 19.** Üçüncü grup Masson trikrom boyası

**4.GRUP** (Bilateral kavernoza sinir hasarı + distile su): Hünnap ekstraktı verilmeyen bilateral kavernoza sinir hasarı yapılan gruptaki ratların penil dokularındaki kollajen yoğunluğu %66,8 olarak tespit edildi (Resim 20,21).

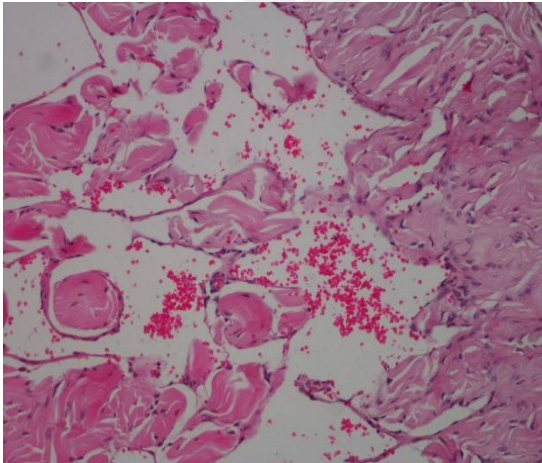


**Resim 20.** Dördüncü grup H&E

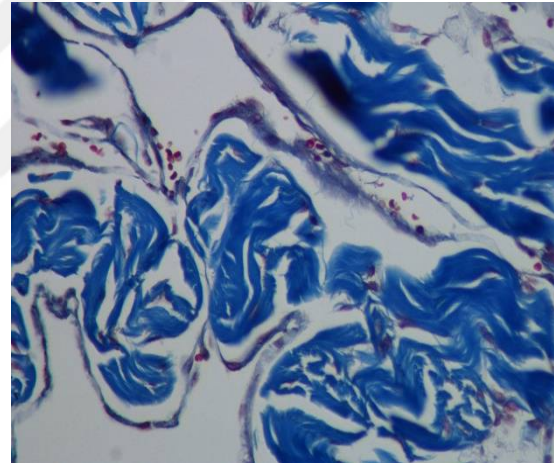


**Resim 21.** Dördüncü grup Masson trikom boyası

**5.GRUP** (Bilateral kavernoza sinir hasarı + düşük doz (200mg/kg) hünnap ekstraktı): Hünnap ekstraktı kiloya 200mg<sup>ç</sup> dan verilen ve bilateral kavernoza sinir hasarı yapılan gruptaki ratların penil dokularındaki kollajen yoğunluğu %49,3 olarak tespit edildi(Resim 22,23).



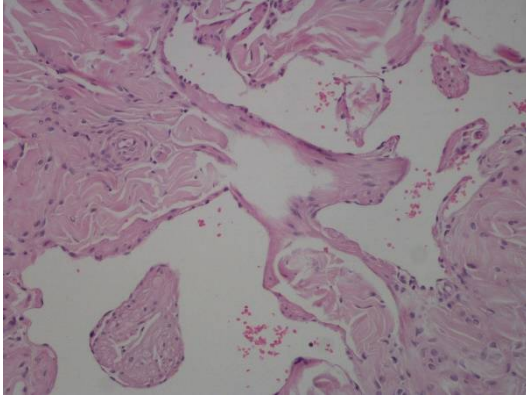
**Resim 22.** Beşinci grup H&E



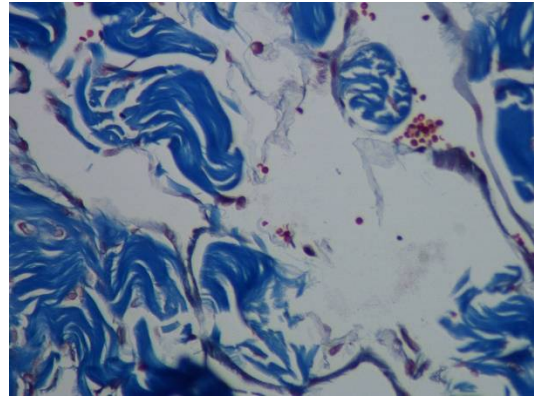
**Resim 23.** Beşinci grup Masson trikom boyası

**6.GRUP** (Bilateral kavernoza sinir hasarı + yüksek doz(400mg/kg) hünnap ekstraktı): Hünnap ekstraktı kiloya 400mg<sup>ç</sup> dan verilen ve bilateral kavernoza sinir hasarı yapılan gruptaki ratların penil dokularındaki kollajen yoğunluğu %45,5 olarak tespit edildi(Resim 24,25).





**Resim 24.** Altıncı grup H&E



**Resim 25.** Altıncı grup Masson trikom boyası

## 4.2. Biyokimyasal Bulgular

### 4.2.1 Kollajen Tip 1 değerleri (ng/ml)

Sham grupları ve bilateral kavernözal sinir hasarı (BCNI) yapılan gruplarının serumlarındaki kollajen-1 değerleri karşılaştırıldı. Sadece sham operasyonu yapılan birinci grubun serumundaki kollajen-1' in median değeri 22,84; sham operasyonu yapılan ve düşük doz (DD) hünnap ekstraktı (HE) verilen 2. grubun serumundaki kollajen-1' in median değeri 21,89; sham operasyonu yapılan ve yüksek doz (YD) hünnap ekstraktı (HE) verilen 3. grubun serumundaki kollajen-1 median değeri 15; sadece bilateral kavernözal sinir hasarı (BCNI) yapıp hünnap ekstraktı verilmeyen 4.grubun serumundaki kollajen-1 median değeri 43,49; BCNI yapılan ve düşük doz (DD) hünnap ekstraktı (HE) verilen 5. grubun serumundaki kollajen-1 median değeri 24,6; BCNI yapılan ve yüksek doz (YD) hünnap ekstraktı (HE) verilen 6. grubun serumundaki kollajen-1' in median değeri 3,82 olarak tespit edildi (Tablo 9 ve Grafik 2).

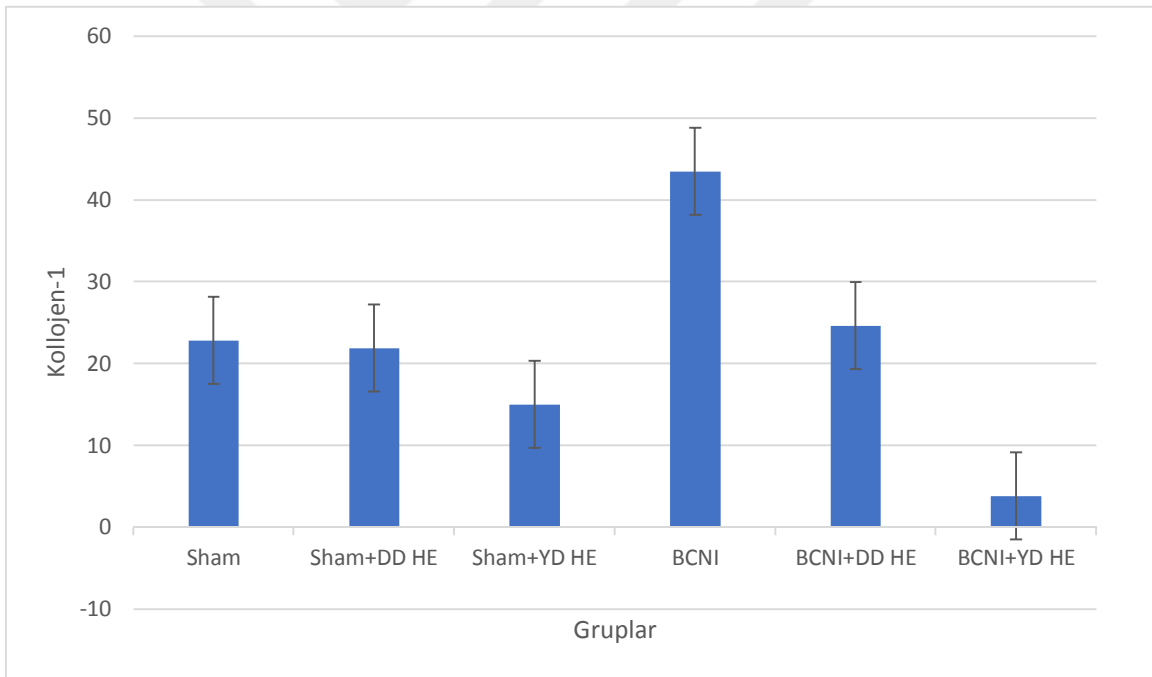
**Tablo 9.** Sham ve BCNI gruplarında Kollajen 1 değerinin karşılaştırılması

	Kollajen 1		
	Median(Q1-Q3)	KW	P
Sham	22,84(9,37-44,20)	13,981	<b>0,016*</b>
Sham+DD HE	21,89(13,17-31,81)		
Sham+YD HE <sup>d</sup>	15,00(9,40-32,17)		
BCNI <sup>c,f</sup>	43,49(24,89-72,23)		
BCNI+DD HE	24,60(15,26-39,67)		
BCNI+YD HE <sup>d</sup>	3,82(0,33-11,12)		

Kruskal Wallis H test; Post-Hoc: Nemenyi Test  $\alpha:0,05$  \* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+ yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan analiz sonrası düşük doz hünnap ekstraktı(HE) verilen sham grubu ile bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) yapıp HE verilmeyen grup karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). BCNI yapıp ve HE verilmeyen dördüncü grup ile yüksek doz hünnap ekstraktı verilen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). BCNI yapıp ve HE verilmeyen grup ile yüksek doz hünnap ekstraktı verilen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Kollajen -1 değerlerinin en düşük olduğu grup yüksek doz hünnap ekstraktı verilen BCNI grubu olduğu tespit edildi. Kollajen-1 değerinin en yüksek olduğu grup ise HE verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi.



**Grafik 2.** Sham ve BCNI gruplarında Kollajen 1 değerinin karşılaştırılması

#### **4.2.2. Kollajen Tip 3 değerleri (ng/ml)**

Sham grupları ve bilateral kavernoöz sinir hasarı (BCNI) yapılan gruplarının serumlarındaki kollajen-3 değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun serumundaki kollajen-3' ün median değeri 1779,31; düşük doz (DD) hünnap ekstraktı (HE) verilen sham grubunun serumundaki kollajen-3' ün median değeri 1751,13;

yüksek doz (YD) hünnap ekstraktı (HE) verilen sham grubunun serumundaki kollajen-3' ün median değeri 1262,99; HE verilmeyen BCNI grubun serumundaki kollajen-3' ün median değeri 3219,64; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubun serumundaki kollajen-3' ün median değeri 2825,06; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun serumundaki kollajen-3' ün median değeri 2168,06 olarak tespit edildi. Kollajen-3 değerinin en yüksek olduğu hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo 10 ve Grafik 3).

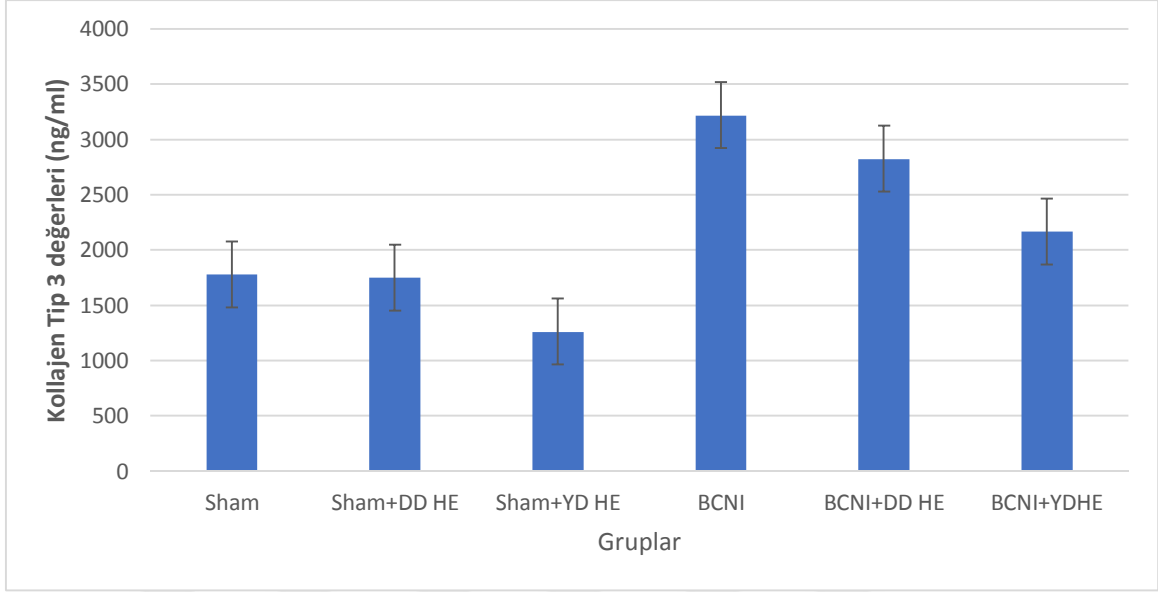
**Tablo 10.** Sham ve BCNI gruplarında Kollajen-3 değerinin karşılaştırılması

	Kollajen-3		
	Median(Q1-Q3)	KW	p
Sham <sup>c,d,e</sup>	1779,31(1612,85-2231,66)	23,225	<b>p&lt;0,000*</b>
Sham+DD HE <sup>c,d,e</sup>	1751,13(1540,90-1974,57)		
Sham+YD HE <sup>d,e</sup>	1262,99(1172,48-1559,48)		
BCNI <sup>a,b,c</sup>	3219,64(2875,54-3471,39)		
BCNI+DD HE <sup>a,b,c</sup>	2825,06(2405,06-3025,87)		
BCNI+YD HE	2168,06(1718,22-2835,08)		

Kruskal Wallis H test; Post-Hoc: Nemenyi Test  $\alpha:0,05$  İstatistiksel olarak anlamlıdır. a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda kollajen-3 değerleri açısından Sham grubu (Sham) ile yüksek doz hünnap ekstraktı Sham grubu (Sham+YD HE) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Benzer şekilde yine sham grubu ile bilateral kavernoöz grubu (BCNI) arasında, sham grubu ile düşük doz hünnap ekstraktı BCNI grubu arasında, istatistiksel açıdan yapılan karşılaştırmalar sonucunda farklılıklar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu ile yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu (Sham+YD HE) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Benzer şekilde düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu ile BCNI grubu arasında ve düşük doz hünnap ekstraktı BCNI arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Bilateral kavernoöz sinir hasarı grubu ile sham grubu arasında, düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu arasında ve yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Düşük doz hünnap ekstraktı BCNI grubu ile sham grubu arasında, düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu arasında ve yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu arasındaki farklılık

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). BCNI grubu kollajen-3 değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.



**Grafik 3.** Sham ve BCNI gruplarında Kollajen-3 değerinin karşılaştırılması

#### **4.2.3. $\alpha$ -aktin değerleri (ng/ml)**

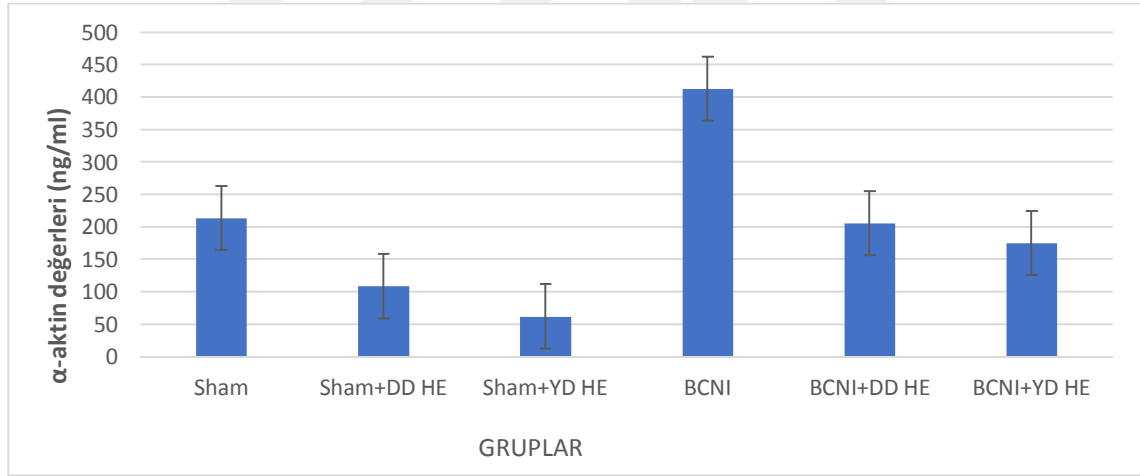
Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı (BCNI) yapılan gruplarının serumlarındaki  $\alpha$ -aktin değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun  $\alpha$ -aktin oranı 213,85; düşük doz (DD) hünnap ekstraktı (HE) verilen sham grubunun 108,58; yüksek doz (YD) hünnap ekstraktı (HE) verilen sham grubunun 62,14; HE verilmeyen BCNI grubun 412,66; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubun 205,55; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun serumundaki  $\alpha$ -aktin oranı 175,27 olarak tespit edildi. Alfa-aktin oranının en yüksek olduğu hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo 11 ve Grafik 4).

**Tablo 11.** Sham ve BCNI guplarında  $\alpha$ -Aktin değerlerinin karşılaştırması

	$\alpha$ -Aktin		
	$\bar{X} \pm SEM$	F	p
Sham	213,85±37,35	7,927	<b>p&lt;0,000*</b>
Sham+DD HE <sup>d</sup>	108,58±15,79		
Sham+YD HE <sup>d,f</sup>	62,14±7,37		
BCNI <sup>b,c</sup>	412,66±64,97		
BCNI+DD HE	205,55±67,94		
BCNI+YD HE <sup>c</sup>	175,27±23,83		

One Way Anova; Post-hoc: Tamhane T2 Test;  $\alpha:0,05$ ; \*: İstatistiksel olarak anlamlıdır. a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda  $\alpha$ -aktin değerleri açısından düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu (Sham+DD HE) ile bilateral kavernoöz sinir hasarı grubu (BCNI) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ).

Yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu (Sham+YD HE) ile BCNI grubu arasında ve yüksek doz hünnap ekstraktı BCNI grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). BCNI grubu ile düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu ve yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yüksek doz hünnap ekstraktı BCNI grubu ile yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). BCNI grubunun  $\alpha$ -aktin değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.



**Grafik 4.** Sham ve BCNI gruplarında  $\alpha$ -Aktin değerlerinin karşılaştırması

#### **4.2.4. $\beta$ -aktin değerleri (ng/ml)**

Sham grupları ve bilateral kavernoöz sinir hasarı (BCNI) yapılan gruplarının serumlarındaki  $\beta$ -aktin değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun  $\beta$ -aktin oranı 753,59; düşük doz (DD) hünnap ekstraktı (HE) verilen sham grubunun 200,50; yüksek doz (YD) hünnap ekstraktı (HE) verilen sham grubunun 274,98; HE verilmeyen BCNI grubun 3181,28; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubun 2032,51; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun serumundaki  $\beta$ -aktin oranı 2260,60 olarak tespit

edildi.  $\beta$ -aktin oranının en yüksek olduğu hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo 12 ve Grafik 5).

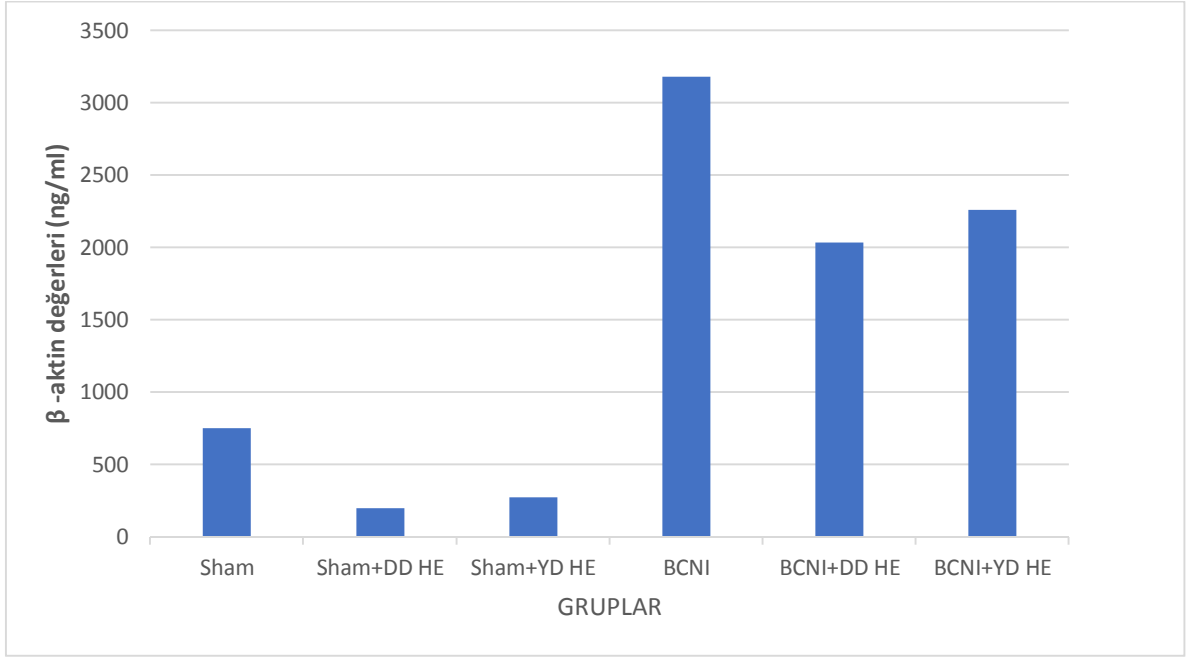
**Tablo 12.** Sham ve BCNI gruplarının  $\beta$ -Aktin değerinin karşılaştırması

	$\beta$ -Aktin		
	Median(Q1- Q3)	KW	p
Sham <sup>b,d,e</sup>	753,59(439,85-944,90)	22,339	<b>p&lt;0,000*</b>
Sham+DD HE <sup>d,e,f</sup>	200,50(165,98-369,95)		
Sham+YD HE <sup>d,e,f</sup>	274,98(173,61-469,88)		
BCNI <sup>a,b,c</sup>	3181,28(2700,25-3889,02)		
BCNI+DD HE <sup>a,b,c</sup>	2032,51(1261,40-2832,76)		
BCNI+YD HE <sup>b,c</sup>	2260,60(1118,99-3572,33)		

Kruskal Wallis H test;  $\alpha$ :0,05; Post-hoc: Nemenyi Test; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır. a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoöz sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda  $\beta$ -aktin değerleri açısından sham grubu (Sham) ile düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu (Sham+DD HE) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,05). Benzer şekilde yine sham grubu ile bilateral kavernoöz sinir hasarı grubu (BCNI) arasında, sham grubu ile düşük doz hünnap ekstraktı BCNI grubu arasında, istatistiksel açıdan yapılan karşılaştırmalar sonucunda farklılıklar anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu ile bilateral kavernoöz sinir hasarı grubu, düşük doz hünnap ekstraktı BCNI grubu ve yüksek doz hünnap ekstraktı BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,05). Benzer şekilde yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu ile bilateral kavernoöz sinir hasarı grubu, düşük doz hünnap ekstraktı BCNI grubu ve yüksek doz hünnap ekstraktı BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,05). Hünnap ekstraktı verilmeyen bilateral kavernoöz sinir hasarı grubu ile hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,05). Benzer şekilde hünnap ekstraktı verilmeyen bilateral kavernoöz sinir hasarı grubu ile düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu ve yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,05). Düşük doz hünnap ekstraktı BCNI grubu ile hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,05). Benzer şekilde düşük

doz hünnap ekstraktı BCNI grubu ile düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu ve yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Yüksek doz hünnap ekstraktı BCNI grubu ile düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu ve yüksek doz hünnap ekstraktı sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. BCNI grubu  $\beta$ -aktin değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.



**Grafik 5.** Sham ve BCNI gruplarının  $\beta$ -Actin değerinin karşılaştırması.

#### **4.2.5. Fibronektin değerleri (ng/ml)**

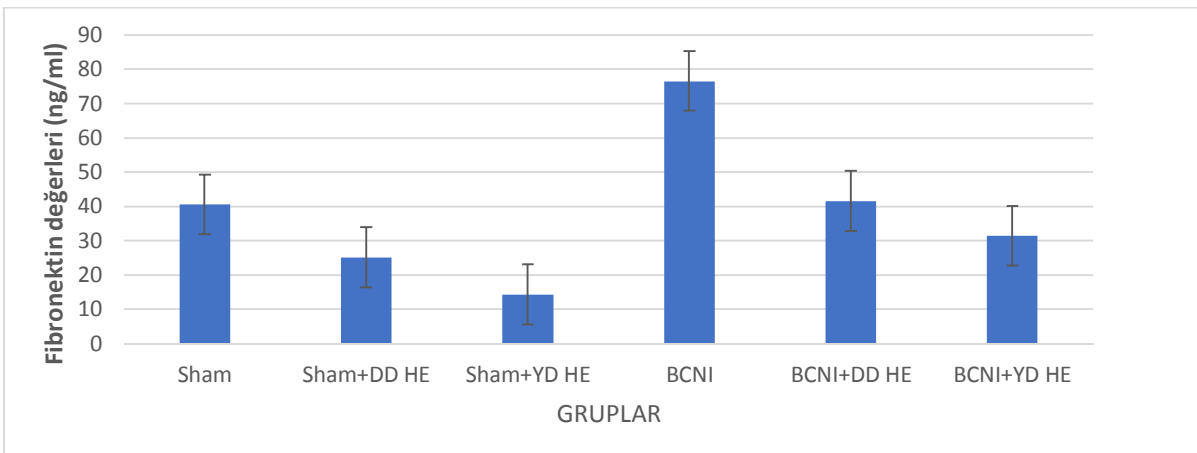
Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı yapılan gruplarının serumlarındaki fibronektin değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 40,64; DD HE verilen sham grubunun 25,19; YD HE verilen sham grubunun 14,35; HE verilmeyen BCNI grubunun 76,60; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 41,64; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubunun serumundaki fibronektin değeri 31,48 olarak tespit edildi. Fibronektin değerinin en yüksek olduğu hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo 13 ve Grafik 6).

**Tablo 13.** Sham ve BCNI gruplarının fibronektin değerlerinin karşılaştırması

	Fibronektin		
	Median(Q1- Q3)	KW	p
Sham <sup>b,c</sup>	40,64(30,47-84,90)	15,467	<b>0,009*</b>
Sham+DD HE <sup>a,d</sup>	25,19(19,35-33,69)		
Sham+YD HE <sup>a,d,e</sup>	14,35(9,61-30,45)		
BCNI	76,60(33,84-125,58)		
BCNI+DD HE <sup>c</sup>	41,64(26,69-72,87)		
BCNI+YD HE	31,48(27,35-44,88)		

Kruskal Wallis H test;  $\alpha:0,05$ ; Post-hoc: Nemenyi Test; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır. a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda fibronektin değerleri açısından sham grubu ile düşük doz hünnap ekstraktı sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Benzer şekilde yine sham grubu ile YD HE verilen sham grubu arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). DD HE verilen sham grubu ile HE verilmeyen sham grubu ve HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yüksek doz HE verilen sham grubu ile HE verilmeyen sham grubu, HE verilmeyen BCNI ve DD HE verilen BCNI grubu arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). DD HE verilen grup ile HE verilmeyen sham grubu arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Grafik 6.** Sham ve BCNI gruplarının fibronektin değerlerinin karşılaştırması



#### **4.2.6. TGF-β1 değerleri (ng/ml)**

Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı yapılan gruplarının serumlarındaki TGF- β1 değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 11313,87; DD HE verilen sham grubunun 7183,27; YD HE verilen sham grubunun 16483,16; HE verilmeyen BCNI grubun 17599,35; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 22009,53; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun serumundaki TGF- β1 değeri 13129,17 olarak tespit edildi (Tablo 14 ve Grafik 7).

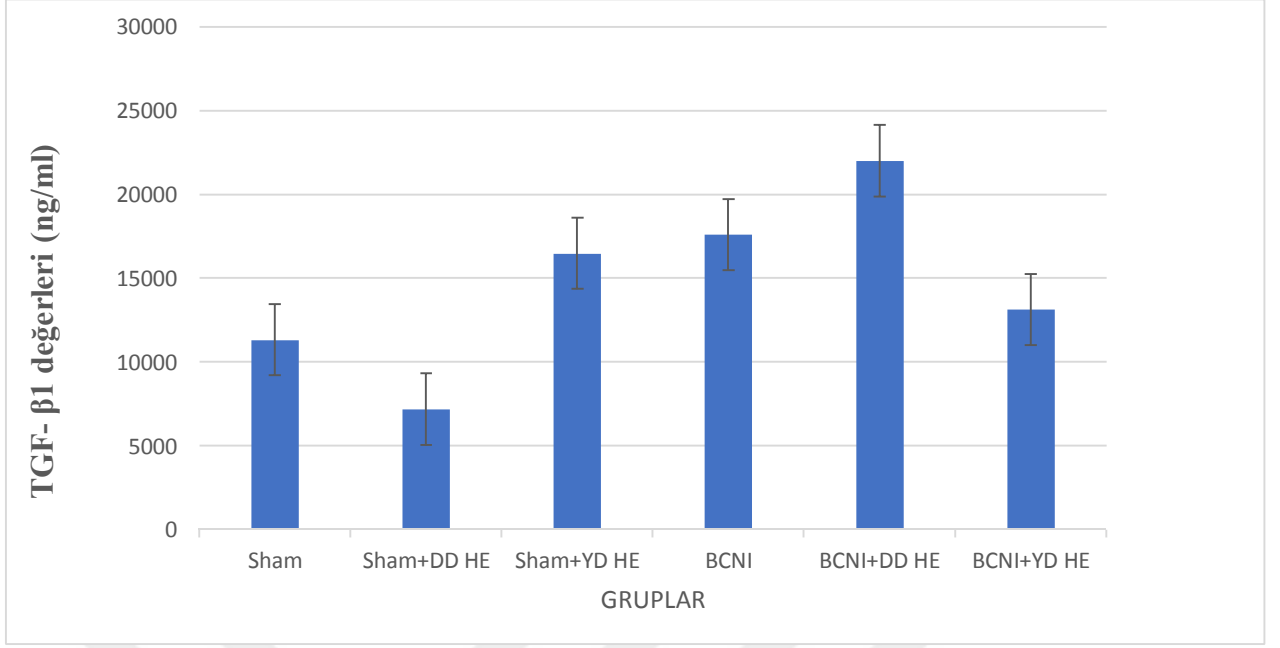
**Tablo 14.** Sham ve BCNI gruplarının TGF- β1 değerleri değerlerinin karşılaştırması

TGF-β	Median(Q1-Q3)	KW	P
Sham	11313,87(6158,82-14374,24)	7,071	0,215
Sham+DD HE	7183,27(5100,59-10863,24)		
Sham+YD HE	16483,16(9496,52-21132,78)		
BCNI	17599,35(7961,67-36536,43)		
BCNI+DD HE	22009,53(13777,54-24709,57)		
BCNI+YD HE	13129,17(9074,99-27091,77)		

Kruskal Wallis H test;  $\alpha:0,05$  istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+ yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda TGF-1 değerleri açısından sham grupları ve BCNI yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p=0,215) BCNI yapılan gruplar arasında TGF-1 değerinin en düşük olduğu grup yüksek doz hünnap ekstraktı verilen grup olarak tespit edildi.



**Grafik 7.** Sham ve BCNI gruplarının TGF- β1 değerleri karşılaştırması

### 4.3. Penil Doku sonuçları

#### 4.3.1 α-aktin değerleri (ng/mg)

Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı yapılan gruplarının penisdokularından bakılan α-aktin değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 0,54; DD HE verilen sham grubunun 0,39; YD HE verilen sham grubunun 0,29; HE verilmeyen BCNI grubunun 0,35; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 0,25; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubunun penis dokusundaki α-aktin değeri 0,16 olarak tespit edildi (Tablo 15 ve Grafik 8).

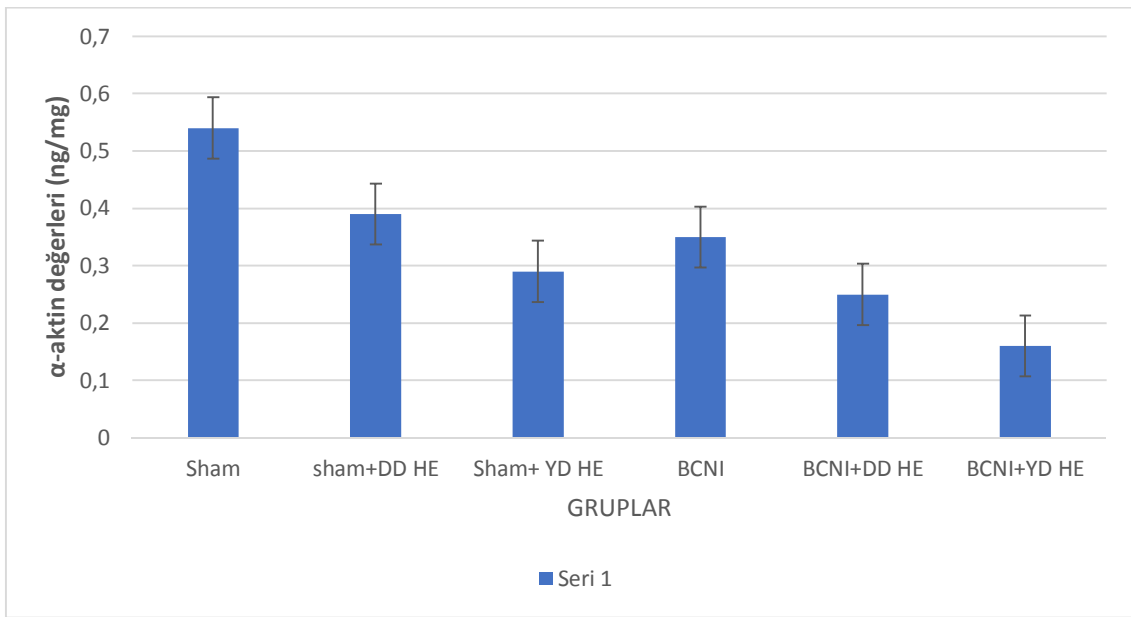
**Tablo 15.** Sham ve BCNI gruplarının α-aktin değerinin karşılaştırması

	α-Aktin		F	p
	$\bar{X} \pm SEM$			
Sham <sup>f</sup>	,54	,08	2,891	<b>0,027*</b>
Sham+DD HE	,39	,09		
Sham+YD HE	,29	,06		
BCNI	,35	,08		
BCNI+DD HE	,25	,07		
BCNI+YD HE <sup>a</sup>	,16	,06		

One Way Anova; Post-hoc: Tukey HSD Test;  $\alpha$ :0,05; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+ yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda  $\alpha$ -aktin değerleri açısından HE verilmeyen sham grubu ile yüksek doz hünnap ekstraktı verilen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). YD HE verilen BCNI grubu ile HE verilmeyen sham grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



**Grafik 8.** Sham ve BCNI gruplarının  $\alpha$ -aktin değerleri karşılaştırması

#### **4.3.2. $\beta$ -aktin değerleri (ng/mg)**

Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı yapılan gruplarının penis dokularından bakılan  $\beta$ -aktin değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 0,28; DD HE verilen sham grubunun 0,41; YD HE verilen sham grubunun 0,19; HE verilmeyen BCNI grubun 0,16; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 0,13; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun penis dokusundaki  $\beta$ -aktin değerleri 0,13 olarak tespit edildi (Tablo 16 ve Grafik 9).

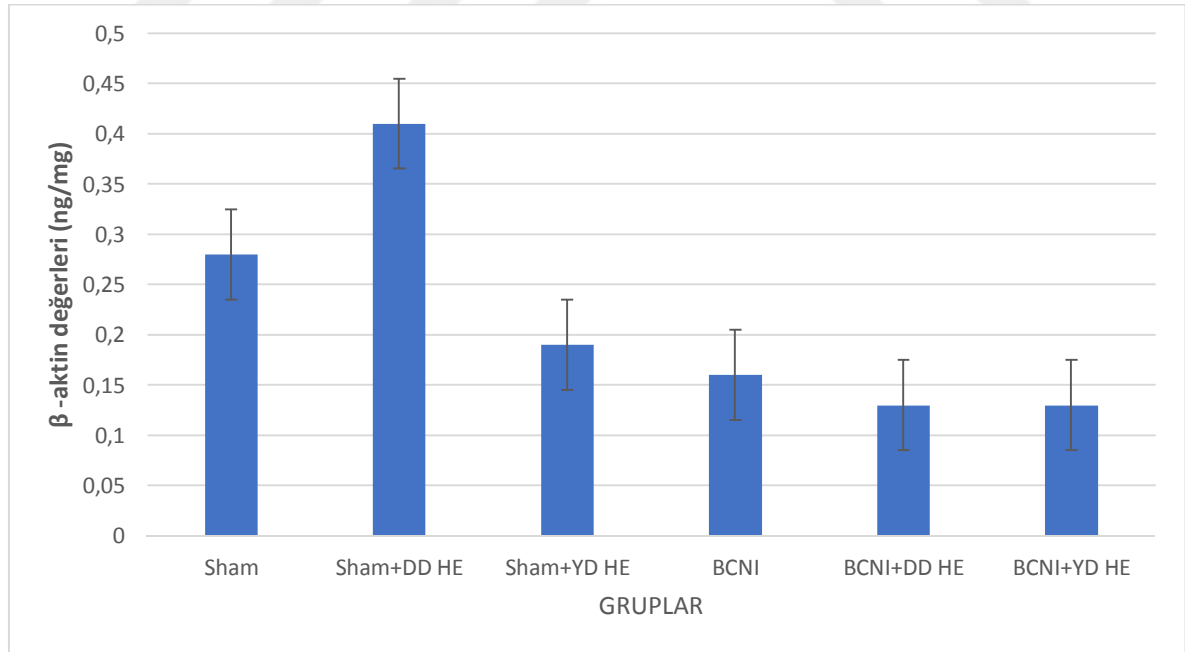
**Tablo 16.** Sham ve BCNI gruplarının  $\beta$ -Actin değerinin karşılaştırması

$\beta$ -Aktin			
	$\bar{X} \pm SEM$	F	p
Sham	0,28 $\pm$ 0,07	1,800	0,139
Sham+DD HE	0,41 $\pm$ 0,16		
Sham+YD HE	0,19 $\pm$ 0,04		
BCNI	0,16 $\pm$ 0,02		
BCNI+DD HE	0,13 $\pm$ 0,08		
BCNI+YD HE	0,13 $\pm$ 0,02		

One Way Anova;  $\alpha$ :0,05; istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda  $\beta$ -Actin değerleri açısından sham grupları ve BCNI yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.  $\beta$ -Actin değerinin en düşük olduğu grup düşük doz hünnap eksraktı verilen BCNI grubu ve yüksek doz hünnap eksraktı verilen BCNI grubu olarak tespit edildi.



**Grafik 9.** Sham ve BCNI gruplarının  $\beta$ -Actin değerinin karşılaştırması

### **4.3.3. Fibronektin değerleri (ng/mg)**

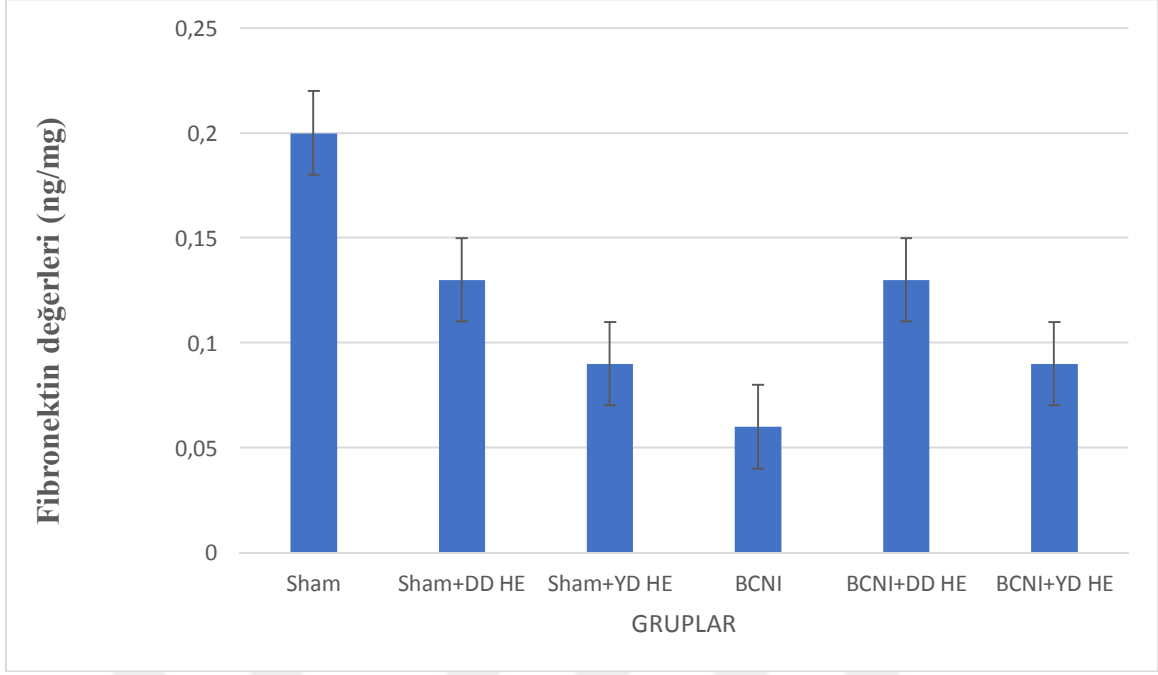
Sham grupları ve bilateral kavernözal sinir hasarı yapılan gruplarının penis dokularından bakılan fibronektin değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 0,20; DD HE verilen sham grubunun 0,13; YD HE verilen sham grubunun 0,09; HE verilmeyen BCNI grubun 0,06; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 0,13; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun penis dokusundaki fibronektin değerleri 0,09 olarak tespit edildi. (Tablo 17 ve Grafik 10).

**Tablo 17.** Sham ve BCNI gruplarının fibronektin değerinin karşılaştırması

Fibronektin			
	$\bar{X} \pm SEM$	F	p
Sham <sup>d</sup>	0,20±0,04	3,028	<b>0,023*</b>
Sham+DD HE	0,13±0,03		
Sham+YD HE	0,09±0,02		
BCNI <sup>a</sup>	0,06±0,01		
BCNI+DD HE	0,13±0,04		
BCNI+YD HE	0,09±0,01		

One Way Anova; Post-hoc: Tukey HSD Test;  $\alpha$ :0,05; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır. a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda fibronektin değerleri açısından HE verilmeyen sham grubu ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). HE verilmeyen BCNI grubu ile HE verilmeyen sham grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



**Grafik 10.** Sham ve BCNI gruplarının fibronektin değerinin karşılaştırması

#### **4.3.4. TGF- $\beta$ 1 değerleri (ng/mg)**

Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı yapılan gruplarının penis dokularından bakılan TGF-  $\beta$ 1 değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstrektı verilmeyen sham grubunun 3,55; DD HE verilen sham grubunun 3,08; YD HE verilen sham grubunun 2,11; HE verilmeyen BCNI grubun 5,10; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 2,33; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun penis dokusundaki TGF-  $\beta$ 1 değeri 1,58 olarak tespit edildi. TGF-  $\beta$ 1 değerleri en yüksek olduğu hünnap ekstrektı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo 18 ve Grafik 11).

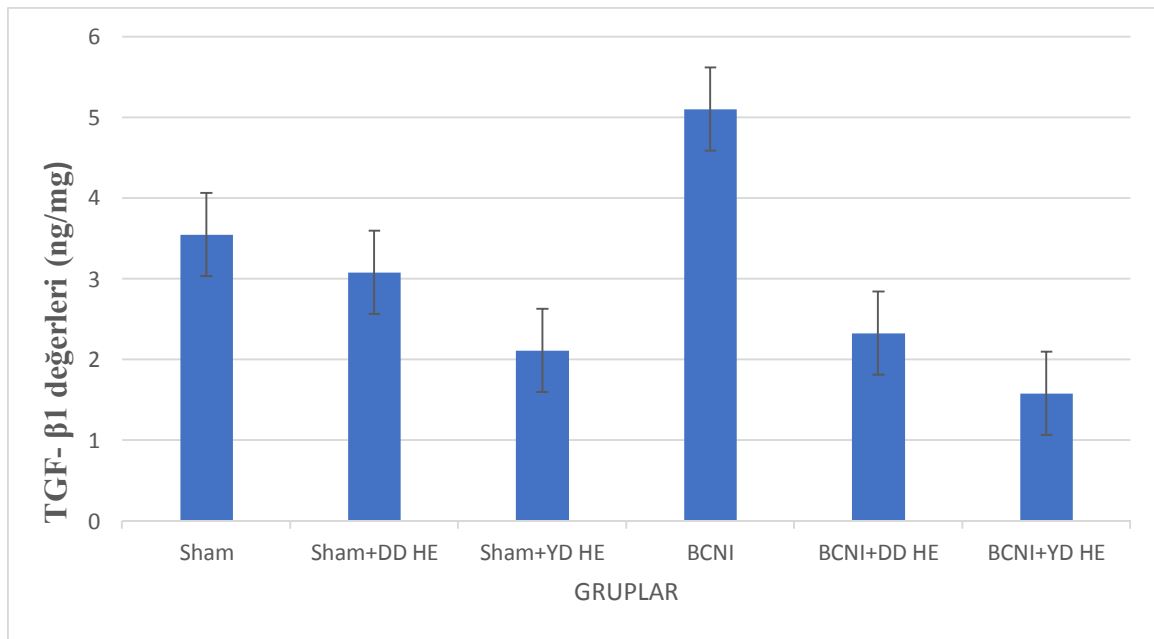
**Tablo 18.** Sham ve BCNI gruplarının TGF-  $\beta$ 1 değerinin karşılaştırması

TGF- $\beta$			
	$\bar{X} \pm SEM$	F	p
Sham	3,55 $\pm$ 0,98	5,704	<b>0,001*</b>
Sham+DD HE	3,08 $\pm$ 0,21		
Sham+YD HE	2,11 $\pm$ 0,23		
BCNI <sup>f</sup>	5,10 $\pm$ 0,73		
BCNI+DD HE	2,33 $\pm$ 0,22		
BCNI+YD HE <sup>d</sup>	1,58 $\pm$ 0,46		

One Way Anova; Post-hoc: Tukey HSD Test;  $\alpha$ :0,05; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda fibronektin değerleri açısından HE verilmeyen BCNI grubu ile YD HE verilen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). YD HE verilen BCNI grubu ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



**Grafik 11.** Sham ve BCNI gruplarının TGF- β1 değerlerinin karşılaştırması

#### **4.3.5. Kollajen Tip 1 değerleri (ng/mg)**

Sham grupları ve bilateral kavernözal sinir hasarı yapılan gruplarının penis dokularından bakılan kollajen-1 değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 0,13; DD HE verilen sham grubunun 0,08; YD HE verilen sham grubunun 0,07; HE verilmeyen BCNI grubun 0,47; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 0,04; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun penis dokusundaki kollajen-1 değeri 0,003 olarak tespit edildi. Kollajen-1 değeri en yüksek olduğu hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo 19 ve Grafik 12).

**Tablo 19.** Sham ve BCNI gruplarında Kollajen 1 değerinin karşılaştırılması

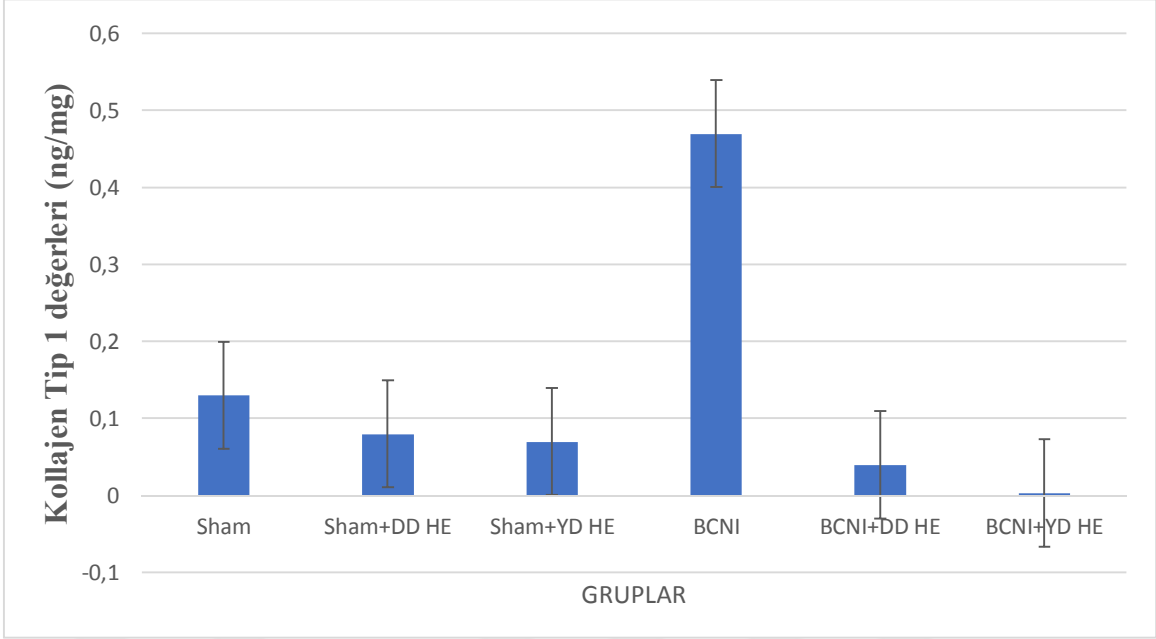
	Kollajen tip 1		
	Median(Q1-Q3)	KW	p
Sham <sup>d,f</sup>	0,13(0,07-0,40)	23,652	<b>p&lt;0,000*</b>
Sham+DD HE <sup>d</sup>	0,08(0,06-0,23)		
Sham+YD HE <sup>d</sup>	0,07(0,03-0,10)		
BCNI <sup>a,b,c,e,f</sup>	0,47(0,13-0,63)		
BCNI+DD HE <sup>d</sup>	0,04(0,00-0,09)		
BCNI+YD HE <sup>a,d</sup>	0,003(0,0001-0,004)		

Kruskal Wallis H test; Post-Hoc: Nemenyi Test  $\alpha:0,05$  \* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda kollajen-1 değerleri açısından HE verilmeyen sham grubu ile HE verilmeyen BCNI grubu ve YD HE verilen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). DD HE verilen sham grubu ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). YD HE verilen sham grubu ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). HE verilmeyen BCNI grubu ile HE verilmeyen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Benzer şekilde HE verilmeyen BCNI grubu ile DD HE verilen sham grubu, YD HE verilen sham grubu, DD HE verilen BCNI grubu ve YD HE verilen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). DD HE verilen BCNI grubu ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). YD HE verilen BCNI grubu ile açısından HE verilmeyen sham grubu ve HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).





**Grafik 12.** Sham ve BCNI gruplarında Kollajen 1 değerinin karşılaştırılması

#### 4.4. Antioksidan sonuçları

##### 4.4.1. SOD değerleri (U/ml)

Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı yapılan gruplarının serumlarındaki SOD değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 5,92; DD HE verilen sham grubunun 5,97; YD HE verilen sham grubunun 9,87; HE verilmeyen BCNI grubunun 5,51; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 7,32; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun serumundaki SOD değeri 8,31 olarak tespit edildi. SOD değerlerinin en düşük olduğu hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo 20 ve Grafik13).

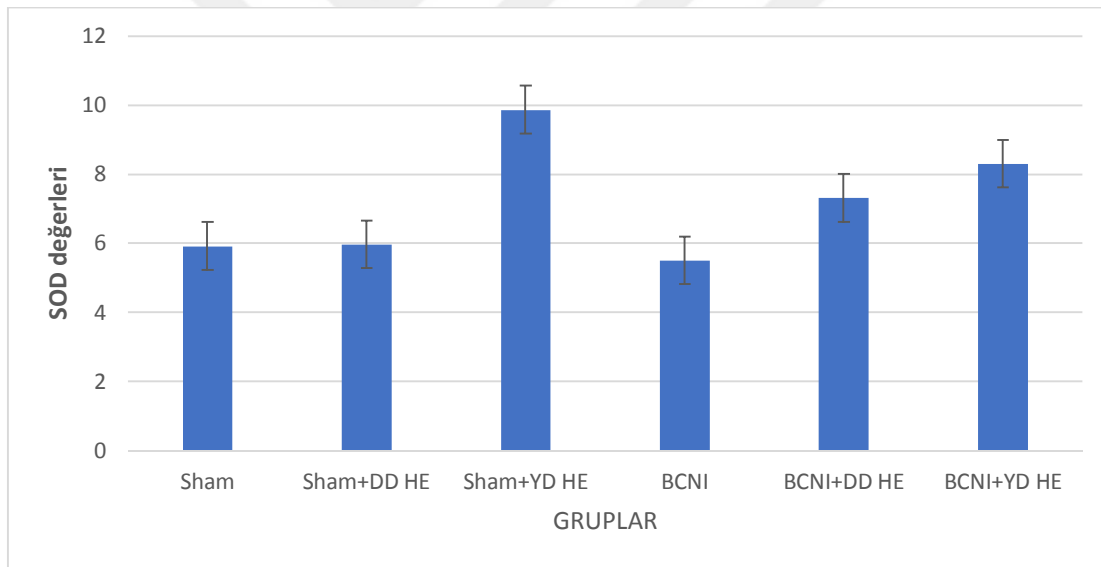
**Tablo 20.** Sham ve BCNI gruplarının SOD değerinin karşılaştırması

	SOD		
	$\bar{X} \pm SEM$	F	p
Sham <sup>c</sup>	5,92±0,58	5,434	<b>0,001*</b>
Sham+DD HE <sup>c</sup>	5,97±0,00		
Sham+YD HE <sup>a,b,d</sup>	9,87±1,35		
BCNI <sup>c</sup>	5,51±0,28		
BCNI+DD HE	7,32±0,49		
BCNI+YD HE	8,31±0,83		

One Way Anova; Port-hoc: Tamhane T2 Test;  $\alpha$ :0,05; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda SOD değerleri açısından HE verilmeyen sham grubu ile YD HE verilen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). DD HE verilen sham ile YD HE verilen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). YD HE verilen sham grubu ile HE verilmeyen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Benzer şekilde YD HE verilen sham grubu ile DD HE verilen sham grubu ve HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). HE verilmeyen BCNI grubu YD HE verilen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ).



**Grafik 13.** Sham ve BCNI gruplarının SOD değerleri karşılaştırması

#### **4.4.2. CAT değerleri (U/ml)**

Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı yapılan gruplarının serumlarındaki CAT değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 5,94; DD HE verilen sham grubunun 21,65; YD HE verilen sham grubunun 5,94; HE verilmeyen BCNI grubun 3,48; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 11,92; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun serumundaki CAT değeri 12,41 olarak tespit edildi. CAT değeri en

yüksek olduğu hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo21 ve Grafik 14).

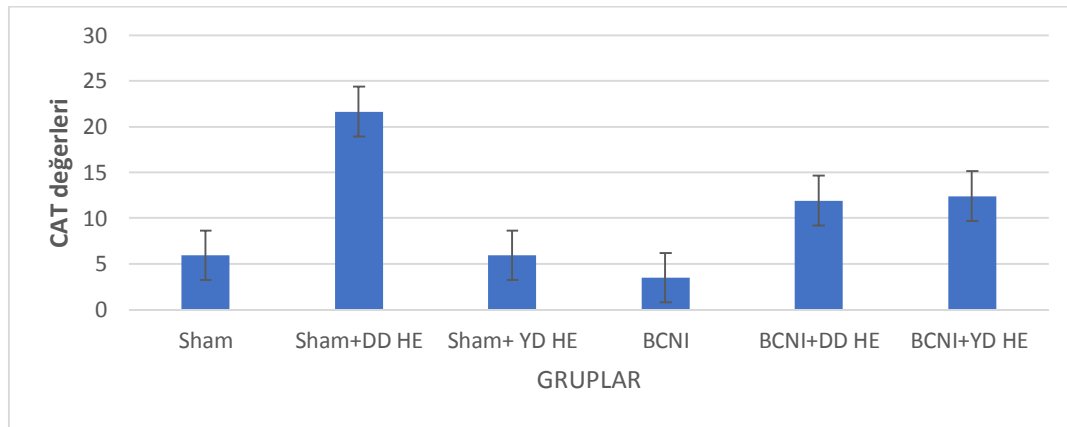
**Tablo 21.** Sham ve BCNI gruplarının CAT değerinin karşılaştırması

	CAT		
	$\bar{X} \pm \text{SEM}$	F	P
Sham <sup>b</sup>	5,94±1,04	5,839	<b>P&lt;0,000*</b>
Sham+DD HE <sup>a,c,d</sup>	21,65±5,47		
Sham+YD HE <sup>b</sup>	5,94±1,04		
BCNI <sup>b</sup>	3,48±1,00		
BCNI+DD HE	11,92±2,59		
BCNI+YD HE	12,41±2,33		

One Way Anova; Post-hoc: Tukey HSD Test;  $\alpha$ :0,05; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda CAT değerleri açısından HE verilmeyen sham grubu ile DD HE verilen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). DD HE verilen sham ile HE verilmeyen sham grubu, YD HE verilen sham grubu ve HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). YD HE verilen sham grubu ile DD HE verilen sham arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). HE verilmeyen BCNI grubu DD HE verilen sham arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ).



**Grafik 14.** Sham ve BCNI gruplarının CAT değerinin karşılaştırması

#### **4.4.3. MDA değerleri(nmol/ml)**

Sham grupları ve bilateral kavernözal sinir hasarı yapılan gruplarının serumlarındaki MDA değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 17,93; DD HE verilen sham grubunun 36,50; YD HE verilen sham grubunun 51,09; HE verilmeyen BCNI grubun 14,44; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 25,69; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubun serumundaki MDA değeri 30,32 olarak tespit edildi (Tablo 22 ve Grafik 15).

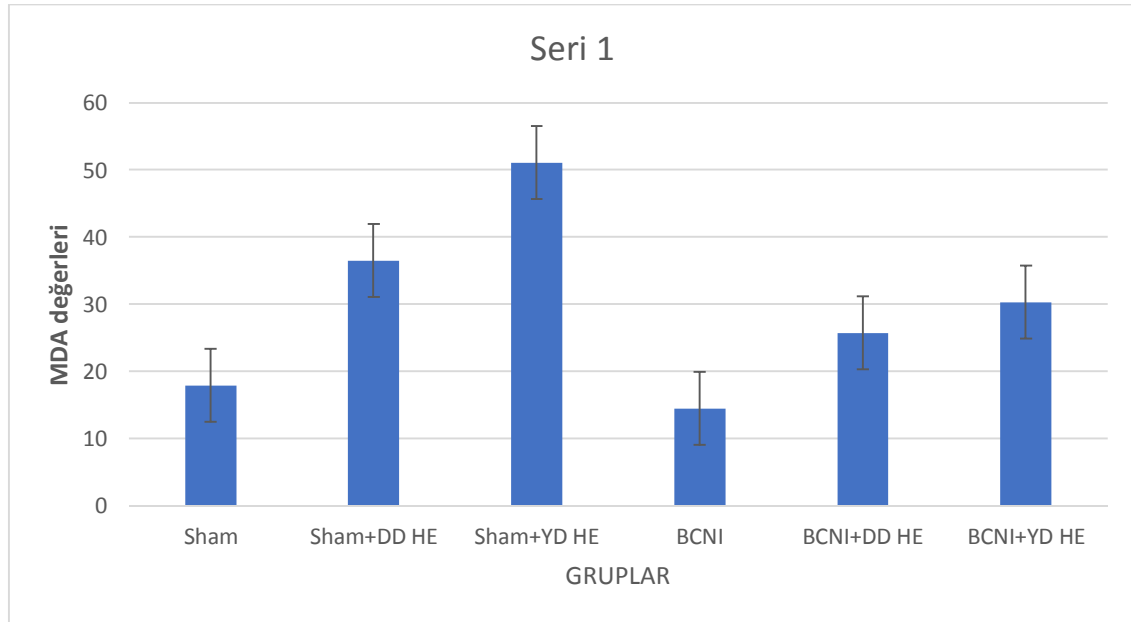
**Tablo 22.** Sham ve BCNI gruplarının MDA değerinin karşılaştırması

	MDA		
	$\bar{X} \pm SEM$	F	P
Sham <sup>c</sup>	17,93±3,11	9,509	<b>P&lt;0,000*</b>
Sham+DD HE	36,50±5,82		
Sham+YD HE <sup>a,d,e</sup>	51,09±5,37		
BCNI <sup>c</sup>	14,44±2,43		
BCNI+DD HE <sup>c</sup>	25,69±3,88		
BCNI+YD HE	30,32±4,37		

One Way Anova; Port-hoc: Tamhane T2 Test;  $\alpha$ :0,05; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) +distile su, e; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernözal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda MDA değerleri açısından HE verilmeyen sham grubu ile YD HE verilen sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). YD HE verilen sham ile HE verilmeyen sham grubu, HE verilmeyen BCNI grubu ve DD HE verilen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). HE verilmeyen BCNI grubu ile YD HE verilen sham arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). DD HE verilen BCNI grubu YD HE verilen sham arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ).



**Grafik 15.** Sham ve BCNI gruplarının MDA değerinin karşılaştırması

#### **4.4.4. Prolidaz değerleri (mmol /L)**

Sham grupları ve bilateral kavernoözal sinir hasarı yapılan gruplarının serumlarındaki prolidaz değerleri karşılaştırıldı. Hünnap ekstraktı verilmeyen sham grubunun 1028,25; DD HE verilen sham grubunun 987,25; YD HE verilen sham grubunun 900,75; HE verilmeyen BCNI grubunun 1638,75; BCNI yapılan ve DD HE verilen grubunun 962,25; BCNI yapılan ve YD HE verilen grubunun serumundaki prolidaz değerleri 602,50 olarak tespit edildi. Prolidaz değeri en yüksek olduğu hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubu olduğu tespit edildi (Tablo 23 ve Grafik 16).

**Tablo 23.** Sham ve BCNI gruplarının Prolidaz değerinin karşılaştırması

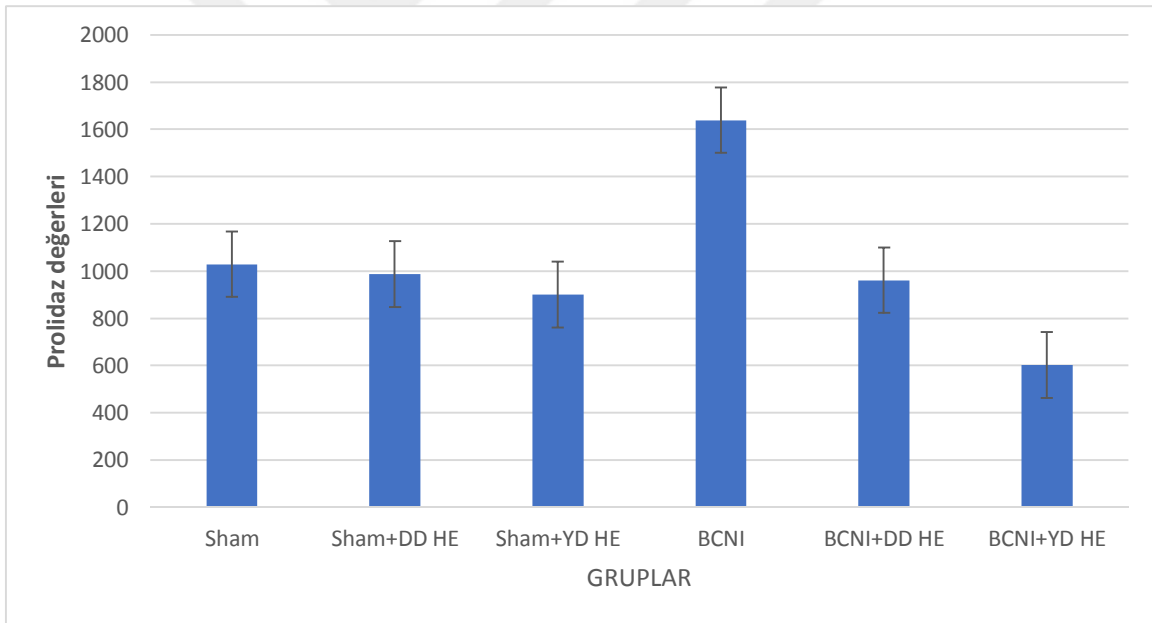
	Prolidaz		
	$\bar{X} \pm SEM$	F	p
Sham	1028,25±87,62	5,331	<b>0,001*</b>
Sham+DD HE <sup>d</sup>	987,25±194,19		
Sham+YD HE <sup>d</sup>	900,75±144,82		
BCNI <sup>b,c,e,f</sup>	1638,75±138,57		
BCNI+DD HE <sup>d</sup>	962,25±187,41		
BCNI+YD HE <sup>d</sup>	602,50±94,56		

One Way Anova; Post-hoc: Tukey HSD Test;  $\alpha$ :0,05; \* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

a; Sham+distile su, b; Sham+düşük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), c; Sham+yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı HE, d; Bilateral kavernoözal sinir hasarı(BCNI) +distile

su, e; Bilateral kavernoal sinir hasarı(BCNI) + dükük doz(DD) hünnap ekstraktı (HE), f; Bilateral kavernoal sinir hasarı(BCNI) + yüksek doz(YD) hünnap ekstraktı (HE).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda prolidaz değerleri açısından DD HE verilen sham ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). YD HE verilen sham ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). HE verilmeyen BCNI grubu ile DD HE verilen sham arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Benzer şekilde HE verilmeyen BCNI grubu ile YD HE verilen sham grubu, DD HE verilen BCNI grubu ve YD HE verilen BCNI grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). DD HE verilen BCNI grubu ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). YD HE verilen BCNI grubu ile HE verilmeyen BCNI grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



**Grafik 16.** Sham ve BCNI gruplarının Prolidaz değerinin karşılaştırması

## 5. TARTIŞMA

Eretil disfonksiyon (ED), benign bir bozukluk olmakla birlikte fiziksel ve psikososyal sağlığı etkileyebilmektedir(1).Diokno ve arkadaşları, 60 yaşı ve üzeri erkeklerde ED prevalansını %39,8; Laumann ve arkadaşları ise 18-59 yaşı arasındaki kişilerde %31 olarak bildirmiştir (32, 33).

Sağlıklı bir ereksiyon için psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel, venöz ve sinüzoidal komponentlerin normal olması gerekmektedir (22). 2003 yılında Rogers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nörojenik, travmatik, hormonal veya vasküler nedenler gibi organik eretil disfonksiyonun sebebi ne olursa olsun asıl problemin düz kas atrofisinden kaynaklanan venöz kaçak olduğu öne sürülmüştür (115).

Ereksiyon nörovasküler bir olay olduğundan beyni, spinal kordu, kavernöz ve pudental sinirleri, terminal arteriollerdeki ve kavernöz düz kaslardaki reseptörleri etkileyen herhangi bir hastalık ya da fonksiyon bozukluğu eretil disfonksiyona yol açabilmektedir. Pelvik organlarla kavernöz sinirler arasındaki yakın ilişki nedeni ile bu organlara yönelik cerrahi girişimler (radikal prostatektomi, sistektomi, abdominoperineal rezeksiyon gibi) ED'nin sık bir nedenidir. Ficerra ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise, radikal prostatektomi (RP) sonrası postoperatif 12. ayda hastaların %85,3'ünde eretil disfonksiyon geliştiği belirtilmektedir (116).

Kavernöz sinirler, sinir koruyucu RP sırasında bile istemsiz hasar görebilmektedir. Uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olarak değişmekle birlikte, RP sonrası her zaman bir dereceye kadar ED'ye oluşabilmektedir. Kavernöz sinir hasarına bağlı ED görülme oranı yüksektir.

Quinlan ve ark.'ları, sıçanlar kullanılarak penil ereksiyon çalışması için bir model geliştiren ilk kişilerdir. Pelvik ve hipogastrik sinirleri, bilateral majör pelvik gangliyonların yerini ve kavernöz sinirlerin prostatın lateral kısmında bulunduğunu göstermiştir(117).

En iyi sinir hasarı modelinin ezilme yöntemi ile olduğü gösterilmiştir. Ferrini ve ark.'ları ratlarda bilateral kavernöz sinir eksizyonunun, korporal veno-oklüziv disfonksiyona neden olup olmadığı üzerinde çalışmıştır(118).

2000 yılında sıçanlarda yapılan bir çalışmada kavernöz dokudaki kollajenin kalınlaşarak transvers şekilde demetler oluşturduğunu ve volümetrik dansitesinin % 62,7 olduğünü tespit edilmiştir. Trabeküllerde en çok bulunan komponentinin kollajen lifler olduğünü göstermişlerdir (119).

Yaşın artması, iskemi, Peyronie hastalığı gibi durumlarda tunika albuginea yapısının bozularak ve kollajen miktarındaki artışa bağlı olarak elastisitenin azalması venooklüzivdisfonksiyon sebebi olabilmektedir. Venooklüziv disfonksiyon sonucu venöz yetmezlik ve ED gelişmektedir (19).

Bizimde çalışmamızda BCNI hasarı yaptığımız çalışmamızda, hünnap ekstraktı verilmeyen gruplarda kollajen 1 ve 3 değerleri yüksek bulunmasına rağmen hünnap ekstraktı verilen gruplarda düşük bulundu. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p<0,05$ ).

Aktif inflamatuvar dönemde lökositlerden, özellikle kronik inflamasyon koşullarında üretilen aşırı serbest radikal oluşumu, son derece zararlıdır ve artrit, diyabet gibi kronik hastalıkların ilerlemesine sebep olur(120).

Fujiwara ve ark.'ları, Z. jujuba' nın triterpenoidlerini, makrofajlarda köpük hücrelerinin oluşumunu inhibe edebildiğini göstermiştir(121).

Goyal ve ark.'larının yaptığı çalışmada, Z. jujuba meyvelerinin deneysel olarak akut ve kronik inflamatuvarlara karşı koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir(122).

Kollajen ve fibronektin, fibrozis için spesifik biyokimyasal belirteçtir. Kollajen ve fibronektin miktarının fibrozis durumunda, doku travması sonrası ekstraselüler matriste arttığı açıkça gösterilmiştir (123).

2009 yılında Cangüven ve ark.'larının yaptığı çalışmada, BCNI sonrası korpus kavernozum dokusunda fibronektin ve  $\alpha$ -aktin düzeylerinin önemli bir artış olduğu ve yedi günlük Losartan tedavisi sonrası fibronektin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu ortaya konulmuştur (124).

Bizimde BCNI hasarı yaptığımız çalışmamızda, hünnap ekstraktı verilmeyen gruplarda fibronektin, alfa aktin ve beta aktin değerleri yüksek bulunmasına rağmen hünnap ekstraktı verilen gruplarda düşük bulundu. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p<0,05$ ). Çalışmamızda, hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubunun fibronektin değeri en yüksek düzeyde bulunmuştur. Korpus kavernozumdaki fibronektin düzeyi ve rat serumundaki fibronektin düzeyi istatistiksel olarak hünnap verilen gruplarda anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur( $p<0,05$ ).

Histopatolojik olarak gruplar karşılaştırıldığında ise, hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grubunda fibrozis yüzdesi diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. En az fibrozis gözlenen grup ise 400mg/kg dozdan hünnap ekstraktı verilen BCNI grubu olarak bulunmuştur. Fibrozis yüzdeleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0,05$ ).



TGF- $\beta$  'nın hipoksi durumunda insan korpus kavernoözal düz kası hücre kültüründe kollajen sentezini arttırdığı gösterilmiştir (125). Korpus kaverno zumda fibrozis oluşmasına neden olan TGF- $\beta$  'nin tip 1 tip ve tip 3 kollajen sentezini 2.5-4.5 kat arttırdığı gösterilmiştir (125). TGF- $\beta$ , doku kenarında geçici olarak fibroblastları etkileyerek fibronektin ve kollajen gibi matrix moleküllerinin sentezini uyarmakta olup sonuçta sellüler matrikse doğru bu bileşenlerin kümeleşmesini sağlamaktadır (126-128).

Çalışmamızda, ratların serumunda bakılan TGF- $\beta$  gruplar arasında Hünnap verilen gruplar ile Hünnap verilmeyen BCNI grubu arasında belirgin fark olmasına rağmen çıkan sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,215$ ). Ratların korpus kaverno zum dokularında bakılan TGF- $\beta$  gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur( $p<0,05$ ).

Hünnap içeriğinde antioksidan özelliği bulunan flavoidlerin, C ve E vitaminlerinin yüksek düzeyde olduğu bilinmektedir. Wang ve arkadaşlarının 2012 yılında hünnap ile yaptığı bir çalışmada, serum malondialdehit(MDA), superoksit dismutaz(SOD) seviyelerinin yüksek olduğu g r lm ştir(110).

2009 yılında hünnap ile yapılan bir çalışmada 200 mg / kg hünnap ekstraktının hepatik dokuda endojen antioksidan enzimlerin (SOD, CAT ve) düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir(129). Bizim alışmamızda da Hünnap ekstraktı verdiğimiz gruplardaki SOD, CAT, MDA değerleri diğer gruplara göre yüksek bulundu gruplara arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p<0,05$ ).

Prolin ve hidroksprolin kollajen yapısının yaklaşık %25' ini oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır(130). Myara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum prolidaz aktivitesinin karaciğer sirozunda arttığı gösterilmiştir. Bu durumu da metabolizmadaki artmış kollajen sentezinden dolayı olabileceğini belirtmişlerdir(130).

Bizim yaptığımız çalışmada da kollajen 1 ve kollajen 3 değerlerinin hünnap ekstraktı verilmeyen BCNI grupta en yüksek düzeyde bulunmuştur. Histopatoloji sonuçları ve prolidaz sonuçları da hünnap verilmeyen BCNI grubu korpus kaverno zumlarında fibrozis düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir. Gruplar arası bakılan prolidaz düzeyi istatistiksel olarak çalışmamızda anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Hünnap ekstraktı verilen gruplarda prolidaz düzeyleri çalışmamızda düşük bulunmuştur.

## 6. SONUÇ

Eretil disfonksiyon sık görülen bir hastalıktır. Tedavisinde çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Sonuç olarak hünnap ekstratının kavernoözal sinir hasarı oluşturulan ratlarda fibrozisi önleyici etkisinin bulunduğu gözlenmiştir. Kollajen 1, kollajen 3, alfa aktin, beta aktin, fibronektin değerlerinin hünnap verilen ratlarda düşük çıkması bunu doğrulamıştır. Prolidaz değerinin hünnap verilen ratlarda düşük olarak saptanması hünnap ekstraktının fibrozis oluşumunu önleyici yönde bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Anti oksidan özelliği bilinen hünnap meyvesinin bizim çalışmamızda SOD, CAT, MDA değerlerinin yüksek çıkması ile bir kez daha doğrulanmıştır. Daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunun bilincinde, Hünnap meyvesinin özellikle geçirilmiş cerrahilere sekonder olarak Oluşan eretil disfonksiyonun tedavisinde faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Feldman, H.A., et al., Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of urology*, 1994. 151(1): p. 54-61.
2. Gratzke, C., et al., Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*, 2010. 7(1pt2): p. 445-475.
3. Mersdorf, A., et al., Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients. *The Journal of urology*, 1991. 145(4): p. 749-758.
4. Benet, A.E. and A. Melman, The epidemiology of erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*, 1995. 22(4): p. 699-709.
5. Li, J.-W., et al., Nutritional composition of five cultivars of Chinese jujube. *Food chemistry*, 2007. 103(2): p. 454-460.
6. Asgarpanah, J. and E. Haghghat, An Overview on Phytochemistry and Pharmacologic Properties of *Rhus coriaria* L. *Journal of Pharmaceutical & Health Sciences*, 2012. 1(4).
7. Jena, B.K., B. Ratha, and S. Kar, Wound healing potential of *Ziziphus xylopyrus* Willd.(Rhamnaceae) stem bark ethanol extract using in vitro and in vivo model. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2012. 2(6).
8. Han, B. and M. Park, Folk medicine: The art and science. The American Chemical Society Washington, 1986. 206: p. 210.
9. Kumar, S.P., et al., Protective effect of *Zizyphus jujuba* fruit extract against paracetamol and thioacetamide induced hepatic damage in rats. *The Internet Journal of Pharmacology*, 2009. 7(1).
10. Goldstein, A., et al., The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. *British journal of urology*, 1985. 57(5): p. 574-578.
11. Lue, T., Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's urology*, 2002. 2: p. 1155-1180.
12. Breza, J., et al., Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *The Journal of urology*, 1989. 141(2): p. 437-443.
13. Flanigan, D.P., et al., Internal iliac artery revascularization in the treatment of vasculogenic impotence. *Archives of Surgery*, 1985. 120(3): p. 271-274.

14. In Gillenwater JJ, et al., The penis: Sexual function and dysfunction, in Lippincott Williams&Wilkins, Benson GS and B. M, Editors. 2002: Philadelphia.
15. Brooks, J.D., Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007.
16. Halata, Z. and B.L. Munger, The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain research, 1986. 371(2): p. 205-230.
17. Kendirci, M., M.M. Walls, and W.J. Hellstrom, Central nervous system agents in the treatment of erectile dysfunction. Urologic Clinics of North America, 2005. 32(4): p. 487-501.
18. Gratzke C, Angula J, and C. K, Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction J Sex Med 2010: p. 445-475.
19. Anafarta K and G. Ö, Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları : Fizyoloji in Temel üroloji 2011: Ankara p. 1099-1104.
20. Christ, G.J., The penis as a vascular organ: the importance of corporal smooth muscle tone in the control of erection. Urologic Clinics of North America, 1995. 22(4).
21. F, L.T., Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism, in Campbell's Urology. 1998: Philadelphia.
22. Akkus, E., et al., Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. European urology, 2002. 41(3): p. 298-304.
23. Lizza, E. and R. Rosen, Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. International journal of impotence research, 1999. 11(3): p. 141-143.
24. Lue, T., Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction., in Campbell-Walsh Urology. 2007., 9th edn: Philadelphia.
25. Jünemann, K., C. Persson-Jünemann, and P. Alken, Pathophysiology of erectile dysfunction. Seminars in urology, 1990. 8(2): p. 80-93.
26. Crowe, M. and M. Jones, Sex therapy: the successes, the failures, the future. British journal of hospital medicine, 1992. 48(8): p. 474.
27. Williams, D., Impotence: psychologic contributions to etiology and management. Prob Urol, 1991. 5: p. 510-518.
28. LoPiccolo, J. and W.E. Stock, Treatment of sexual dysfunction. Journal of consulting and clinical psychology, 1986. 54(2): p. 158-167.

29. Martin-Morales, A., et al., Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *The Journal of urology*, 2001. 166(2): p. 569-575.
30. Weizman, R. and J. Hart, Sexual behavior in healthy married elderly men. *Archives of Sexual Behavior*, 1987. 16(1): p. 39-44.
31. Hsueh, W.A., Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. *The American journal of cardiology*, 1988. 61(16): p. H18-H23.
32. Diokno, A.C., M.B. Brown, and A.R. Herzog, Sexual function in the elderly. *Arch Intern Med*, 1990. 150(1): p. 197-200.
33. Laumann, E.O., *The social organization of sexuality: Sexual practices in the United States*. 1994, University of Chicago Press.
34. Burchardt, M., et al., Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *The Journal of urology*, 2000. 164(4): p. 1188-1191.
35. Hatzichristou, D., A. Seftel, and I. Saenz de Tejada, *Sexual dysfunction in diabetes and other autonomic neuropathies. Sexual dysfunction: a neuromedical approach*. Armonk: Futura Publishing Company, 1994: p. 167-98.
36. Dean, R.C. and T.F. Lue, Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*, 2005. 32(4): p. 379.
37. Glass, C.A., et al., Factors related to sexual functioning in male patients undergoing hemodialysis and with kidney transplants. *Archives of sexual behavior*, 1987. 16(3): p. 189-207.
38. Abram, H.S., et al., Sexual functioning in patients with chronic renal failure. *The Journal of nervous and mental disease*, 1975. 160(3): p. 220-226.
39. Chuang, A. and W. Steers, Neurophysiology of penile erection, in *Textbook of erectile dysfunction*, C. CC, K. R, and Goldstein I, Editors. 1999, ISIS Medical Media, Oxford,. p. 59-72.
40. Beits, C., et al., Erectile dysfunction in multiple sclerosis Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain*, 1994. 117(6): p. 1303-1310.
41. Singer, C., W. Weiner, and J. Sanchez-Ramos, Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *European neurology*, 1992. 32(3): p. 134-140.
42. Schwarzer, U., et al., The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU international*, 2001. 88(7): p. 727-730.

43. Weidner, W., et al., Sexual dysfunction in Peyronie's disease: an analysis of 222 patients without previous local plaque therapy. *The Journal of urology*, 1997. 157(1): p. 325-328.
44. Chitale, K., et al., Diabetes, obesity and erectile dysfunction: field overview and research priorities. *The Journal of urology*, 2009. 182(6): p. S45-S50.
45. Esposito, K., et al., Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *Jama*, 2004. 291(24): p. 2978-2984.
46. Cornely, C.M., et al., Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology*, 1984. 4(6): p. 1227-1230.
47. Fletcher, E.C. and R.J. Martin, Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 1982. 81(4): p. 413-421.
48. Kahraman, H., et al., Erectile dysfunction and sex hormone changes in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 2013. 8(1): p. 66.
49. Ellison, M., G.A. Timberlake, and M.D. Kerstein, Impotence following pelvic fracture. *The Journal of trauma*, 1988. 28(5): p. 695-696.
50. Melman, A., Iatrogenic causes of erectile dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, 1988. 15(1): p. 33-39.
51. Meuleman, E. and P. Mulders, Erectile function after radical prostatectomy: a review. *European urology*, 2003. 43(2): p. 95-102.
52. Öjdeby, G., et al., Urinary incontinence and sexual impotence after radical prostatectomy. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 1996. 30(6): p. 473-477.
53. Catalona, W., Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *The Urologic clinics of North America*, 1990. 17(4): p. 819-826.
54. Burnett, A.L., Erectile function outcomes in the current era of anatomic nerve-sparing radical prostatectomy. *Reviews in urology*, 2006. 8(2): p. 47.
55. Lue, T., Impotence after prostatectomy. *The Urologic clinics of North America*, 1990. 17(3): p. 613.
56. Erdemir, F., A. Harbin, and W.J. Hellstrom, 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: The connection. *The journal of sexual medicine*, 2008. 5(12): p. 2917-2924.

57. Bortolotti, A., et al., Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *European urology*, 2001. 40(4): p. 392-397.
58. Lizarte, F.S., et al., Chronic ethanol consumption induces cavernosal smooth muscle dysfunction in rats. *Urology*, 2009. 74(6): p. 1250-1256.
59. Cocores, J.A., et al., Sexual dysfunction in abusers of cocaine and alcohol. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1988. 14(2): p. 169-173.
60. Faiman, C., Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin J Med* 1993. 60: p. 428-429.
61. Levine, L.A. and R.A. Kloner, Importance of asking questions about erectile dysfunction. *The American journal of cardiology*, 2000. 86(11): p. 1210-1213.
62. Melman, A., J. Fogarty, and J. Hafron, Can self-administered questionnaires supplant objective testing of erectile function? A comparison between the International Index of Erectile Function and objective studies. *International journal of impotence research*, 2006. 18(2): p. 126-129.
63. Kendirci, M., et al., Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. *Andrology*, 2014. 2(2): p. 219-224.
64. Score, P.S. and B.I. Index, The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *British journal of urology*, 1998. 82: p. 842-846.
65. Karacan, I., et al., Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 1966. 15(2): p. 183-189.
66. Karacan, I., Clinical value of nocturnal erection in the prognosis and diagnosis of impotence. *Med Aspects Hum Sex*, 1970. 4(27): p. 382.
67. Ogrinc, F.G. and O.I. Linet, Evaluation of real-time RigiScan monitoring in pharmacological erection. *The Journal of urology*, 1995. 154(4): p. 1356-1359.
68. Allen, R., et al., Comparison of duplex ultrasonography and nocturnal penile tumescence in evaluation of impotence. *The Journal of urology*, 1994. 151(6): p. 1525-1529.
69. Kirkeby, H., et al., Erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology*, 1988. 38(9): p. 1366-1366.
70. Patel, U. and W. Lees, Pharmacological testing: Doppler, in *Textbook of ED*, C. C, K. R, and G. I, Editors. 1999, Isis Medical Media, p. 209.

71. Wilkins, C., S. Sriprasad, and P. Sidhu, Colour Doppler ultrasound of the penis. *Clinical radiology*, 2003. 58(7): p. 514-523.
72. Delcour, C., et al., Impotence: evaluation with cavernosography. *Radiology*, 1986. 161(3): p. 803-806.
73. Johnson, V.E. and W. Masters, A Team Approach To The Rapid Diagnosis Aand Treatment Of Sexual Incompatibility. *Pacific medicine and surgery*, 1963. 72: p. 371-375.
74. Morales, A., et al., Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. *The Journal of urology*, 1987. 137(6): p. 1168-1172.
75. Brock, G., Oral agents: first-line therapy for erectile dysfunction. *European Urology Supplements*, 2002. 1(8): p. 12-18.
76. Heaton, J.P., Key issues from the clinical trials of apomorphine SL. *World journal of urology*, 2001. 19(1): p. 25-31.
77. Boolell, M., et al., Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *International journal of impotence research*, 1996. 8(2): p. 47-52.
78. Beavo, J.A., Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiological reviews*, 1995. 75(4): p. 725-748.
79. Carson, C.C. and T.F. Lue, Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU international*, 2005. 96(3): p. 257-280.
80. Wespes, E., et al., EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *European urology*, 2006. 49(5): p. 806-815.
81. de Tejada, I.S., et al., The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. *International journal of impotence research*, 2001. 13(5): p. 282-290.
82. Padma-Nathan, H., et al., Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *New England Journal of Medicine*, 1997. 336(1): p. 1-7.
83. Porst, H., Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. *International journal of impotence research*, 2000. 12(S4): p. S91.
84. Moul, J. and D. McLeod, Negative pressure devices in the explanted penile prosthesis population. *The Journal of urology*, 1989. 142(3): p. 729-731.
85. Vrijhof, H. and K. Delaere, Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology. *British journal of urology*, 1994. 74(1): p. 102-105.



86. Sharaby, J.S., A.E. Benet, and A. Melman, Penile revascularization. *The Urologic clinics of North America*, 1995. 22(4): p. 821-832.
87. Lewis, R.W., Long-term results of penile prosthetic implants. *The Urologic Clinics of North America*, 1995. 22(4): p. 847-856.
88. Karıncalı, M., *Ziziphus jujuba* Mill. Hünnap) Bitkisinin Morfolojik, Anatomik, Ekolojik ve Polen Özelliklerinin Araştırılması, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi (basılmamış), Denizli, 2003.
89. Anşın, R. and Z. Özkan, Seed plants (Spermatophyta): woody taxons. Karadeniz Technical University Publication, 1997(167).
90. Ikram, M., Y. Ogihara, and K. Yamasaki, Structure of a new saponin from *Zizyphus vulgaris*. *Journal of Natural products*, 1981. 44(1): p. 91-93.
91. Wahida, B., B. Abderrahman, and C. Nabil, Antiulcerogenic activity of *Zizyphus lotus* (L.) extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007. 112(2): p. 228-231.
92. Hung, C.-F., et al., Antiproliferation of melanoma cells by polysaccharide isolated from *Zizyphus jujuba*. *Nutrition*, 2012. 28(1): p. 98-105.
93. Pundir, R., et al., Demand of herbal hepatoprotective formulations in Lucknow-A Survey. *The Pharm Res*, 2009. 1: p. 23-33.
94. Park, J.H., et al., Protection of NMDA-induced neuronal cell damage by methanol extract of *Zizyphi Spinosi Semen* in cultured rat cerebellar granule cells. *Journal of ethnopharmacology*, 2004. 95(1): p. 39-45.
95. Ma, Y., et al., Sanjoinine A isolated from *Zizyphi Spinosi Semen* augments pentobarbital-induced sleeping behaviors through the modification of GABA-ergic systems. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2007. 30(9): p. 1748-1753.
96. Peng, W.-H., et al., Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety. *Journal of ethnopharmacology*, 2000. 72(3): p. 435-441.
97. Steinkamp-Fenske, K., et al., Reciprocal regulation of endothelial nitric-oxide synthase and NADPH oxidase by betulinic acid in human endothelial cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007. 322(2): p. 836-842.
98. Zhang, Y., et al., Simultaneous HPLC determination of cAMP and cGMP in commercial jujube juice concentrate. *Food Sci*, 2009. 30(30): p. 321-322.
99. ZHAO, A.-l., et al., Study on the contents of cAMP and cGMP in different cultivars, growing periods and organs in chinese jujube. *Acta Horticulturae Sinica*, 2009. 8: p. 007.

100. Yonghui, L.M.W., cAMP Contents of *Zizyphus jujuba* Mill. *Zizyphus spinosus* Hu. and Other Twelve Horticultural Plants [J]. *Journal of Agricultural University of Hebei*, 1991. 4(004).
101. García-González, C., M. Alnaief, and I. Smirnova, Polysaccharide-based aerogels—Promising biodegradable carriers for drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 2011. 86(4): p. 1425-1438.
102. Zhao, Z., et al., Characterization of a pectic polysaccharide from the fruit of *Zizyphus jujuba*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2007. 43(4): p. 374-376.
103. Bors, W. and M. Saran, Radical scavenging by flavonoid antioxidants. *Free radical research communications*, 1987. 2(4-6): p. 289-294.
104. MORONEY, M.A., et al., Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1988. 40(11): p. 787-792.
105. Van Wauwe, J. and J. Goossens, Effects of antioxidants on cyclooxygenase and lipoxygenase activities in intact human platelets: comparison with indomethacin and ETYA. *Prostaglandins*, 1983. 26(5): p. 725-730.
106. Amellal, M., et al., Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and biflavonoids. *Planta Medica*, 1985. 51(01): p. 16-20.
107. Pratt, D.E. and B.J. Hudson, Natural antioxidants not exploited commercially, in *Food antioxidants*. 1990, Springer. p. 171-191.
108. Giampieri, F., et al., The strawberry: composition, nutritional quality, and impact on human health. *Nutrition*, 2012. 28(1): p. 9-19.
109. San, B. and A.N. Yildirim, Phenolic, alpha-tocopherol, beta-carotene and fatty acid composition of four promising jujube (*Zizyphus jujuba* Miller) selections. *Journal of food composition and analysis*, 2010. 23(7): p. 706-710.
110. Wang, D., et al., Antioxidative and hepatoprotective effects of the polysaccharides from *Zizyphus jujube* cv. Shaanbeitanzao. *Carbohydrate Polymers*, 2012. 88(4): p. 1453-1459.
111. Sun, Y.-F., et al., Comprehensive evaluation of natural antioxidants and antioxidant potentials in *Zizyphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex HF Chou fruits based on geographical origin by TOPSIS method. *Food Chemistry*, 2011. 124(4): p. 1612-1619.

112. Gao, Q.-H., C.-S. Wu, and M. Wang, The jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit: a review of current knowledge of fruit composition and health benefits. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2013. 61(14): p. 3351-3363.
113. Nehra, A., et al., Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *The Journal of urology*, 1996. 156(4): p. 1320-1329.
114. Ohkawa, H., N. Ohishi, and K. Yagi, Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 1979. 95(2): p. 351-358.
115. Rogers, R., et al., Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *International journal of impotence research*, 2003. 15(1): p. 26-37.
116. Ficarra, V., et al., Twelve-month self-reported quality of life after retropubic radical prostatectomy: A prospective study with Rand 36-Item Health Survey (Short Form-36). *BJU international*, 2006. 97(2): p. 274-278.
117. Quinlan, D.M., et al., The rat as a model for the study of penile erection. *J Urol*, 1989. 141(3): p. 656-61.
118. Ferrini, M.G., et al., Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporeal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology*, 2006. 68(2): p. 429-435.
119. Pinheiro, A.C., et al., Organization and relative content of smooth muscle cells, collagen and elastic fibers in the corpus cavernosum of rat penis. *The Journal of urology*, 2000. 164(5): p. 1802-1806.
120. Ignat, I., I. Volf, and V.I. Popa, A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food chemistry*, 2011. 126(4): p. 1821-1835.
121. Fujiwara, Y., et al., Triterpenoids isolated from *Zizyphus jujuba* inhibit foam cell formation in macrophages. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2011. 59(9): p. 4544-4552.
122. Goyal, R., P.L. Sharma, and M. Singh, Possible attenuation of nitric oxide expression in anti-inflammatory effect of *Ziziphus jujuba* in rat. *Journal of natural medicines*, 2011. 65(3-4): p. 514-518.

123. Moon, J.-A., et al., IN-1130, a novel transforming growth factor- $\beta$  type I receptor kinase (ALK5) inhibitor, suppresses renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney international*, 2006. 70(7): p. 1234-1243.
124. Canguven, O., et al., Losartan preserves erectile function after bilateral cavernous nerve injury via antifibrotic mechanisms in male rats. *The Journal of urology*, 2009. 181(6): p. 2816-2822.
125. Moreland, R., et al., PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *The Journal of urology*, 1995. 153(3 Pt 1): p. 826-834.
126. Yang, F., et al., Angiotensin II Induces Connective Tissue Growth Factor and Collagen I Expression via Transforming Growth Factor- $\beta$ -Dependent and-Independent Smad Pathways. *Hypertension*, 2009. 54(4): p. 877-884.
127. Toblli, J.E., et al., Effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade by losartan on tubulointerstitial lesions caused by hyperoxaluria. *The Journal of urology*, 2002. 168(4): p. 1550-1555.
128. Boffa, J.-J., et al., Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003. 14(5): p. 1132-1144.
129. Shen, X., et al., The protective effect of Zizyphus jujube fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. *Journal of ethnopharmacology*, 2009. 122(3): p. 555-560.
130. Myara, I., et al., Plasma prolidase activity: a possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clinical chemistry*, 1984. 30(2): p. 211-215.