



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

RATLARDA OLUŞTURULAN UZAMIŞ İSKEMİK PRİAPİZMDE
LOSARTAN' IN FİBROZİSİ ÖNLEYİCİ ETKİSİ

Dr. Erkan EFE
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sefa RESİM

KAHRAMANMARAŞ/2012

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

RATLARDA OLUŞTURULAN UZAMIŞ İSKEMİK PRİAPİZMDE
LOSARTAN' IN FİBROZİSİ ÖNLEYİCİ ETKİSİ

Dr. Erkan EFE
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sefa RESİM

KAHRAMANMARAŞ/2012

Bu araştırma K.S.Ü BAPKB tarafından 2011\7-5D ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	IV
ÖNSÖZ	V
ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
KISALTMA LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Penis	2
2.1.1 Penis Anatomisi	2
2.1.1.1 Penisin Tabakaları	3
2.1.1.2 Penisin Arterleri	4
2.1.1.3 Penisin Venleri	5
2.1.1.4 Penisin Sinirleri	6
2.2 Ereksiyon Fizyolojisi.....	8
2.2.1 Ereksiyonun Hemodinamisi.....	8
2.2.2 Ereksiyonun Santral Mekanizması	9
2.2.3 Ereksiyonun Periferal Mekanizması.....	10
2.2.4 Detümesans Fizyolojisi	11
2.3 Priapizm.....	13
2.3.1 İskemik Priapizm Patofizyolojisi	13
2.3.2 Yüksek Akımlı Priapizm Etiyolojisi ve Patofizyolojisi.....	15
2.3.3 Tekrarlayan (Aralıklı) Priapizm Patofizyolojisi.....	15
2.3.4 İskemik ve “Stuttering” (Aralıklı) Priapizmin Moleküler Temelleri	16
2.3.5 Priapizm Değerlendirme ve Tedavisi.....	18

2.3.5.1 Medikal Tedavi	19
2.3.5.2 Selektif Embolizasyon.....	22
2.3.5.3 İskemik Priapizmin Cerrahi Tedavisi.....	22
3. MATERYAL METOD	24
3.1 Deney Hayvanları	24
3.2 Deneysel Model	24
3.2.1. Çalışma Grupları	24
3.2.2. İlaç Dozu ve Süresi.....	25
3.2.3. Cerrahi İşlem.....	26
3.3. Parametreler.....	27
3.3.1 Biyokimyasal Parametreler	27
3.3.2 Histopatolojik Parametreler	29
3.3.2.1. İmmunohistokimyasal Uygulamalar	29
3.4 İstatistik	30
4. BULGULAR.....	31
4.1 Biyokimyasal Bulgular	31
4.1.1 TGF- β 1 değerleri	31
4.1.2 Kollajen Tip 1 değerleri	32
4.1.3 TSP 1 değerleri.....	33
4.1.4 α -aktin değerleri.....	34
4.1.5 β -aktin değerleri.....	35
4.1.6 Fibronektin değerleri.....	36
4.1.7 Smad 1 değerleri	37
4.2 Histopatolojik Bulgular	38
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ	47

7. KAYNAKLAR	48
8. ŐEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ.....	59
9. GRAFİK LİSTESİ ve RESİM LİSTESİ	60

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Erkan EFE tarafından hazırlanan "Radlarda Oluşturulan Uzamış İskemik Priopizmde Losartanın Fibrozisi Önleyici Etkisi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.


Prof. Dr. Sefa RESİM
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 22.06.2012 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:

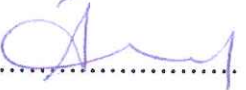
Başkan Prof. Dr. Sefa RESİM Üroloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT Üroloji Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Bülent ALTUNOLUK Üroloji Anabilim Dalı

İmza:







Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: 22 / 06 / 2012

Prof. Dr. Durmuş DİVECİ
Dekan



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

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve kendime örnek olarak aldığım sevgili hocalarım Prof. Dr. Sefa RESİM'e, Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT'a ve Yrd. Doç. Dr. Bülent ALTUNOLUK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Yine bu çalışmam sırasında emeklerini ve yardımlarını bir an olsun esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR'a ve Doç. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ' a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr.M. Remzi BAHAR'a, Dr.B. Beşir BULUT'a ve Dr. Nazım KANKILIÇ'a teşekkür ederim. Cerrahi ekibinde yer alan hemşire, ameliyathane personeli ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünleri görmemde en büyük emeği bulunan, tecrübe ve öğütleri ile sürekli yol gösteren, babam ve anneme teşekkür ederim. Eğitimim süresinde bana her konuda destek olan sevgili eşim Senem EFE' ye teşekkür ederim.

Haziran 2012

Dr. Erkan EFE

RATLARDA OLUŞTURULAN UZAMIŞ İSKEMİK PRIAPİZMDE LOSARTAN' IN FİBROZİS ÖNLEYİCİ ETKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Erkan EFE

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Haziran 2012

ÖZET

Amaç: Anjiyotensin II, düz kas vazokonstruksiyonu ve fibrozisin bilinen mediatörüdür. Trombospondin 1 ve majör aktivatör mediatör transforming growth factor- β düzeyini arttırmaktadır. Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış (4 saat ve üzeri) ereksiyon hali olarak tanımlanır. Priapizm iskemik ve non iskemik olarak sınıflandırılabilir. Uzamış iskemik priapizm, penil dokuda fibrozis oluşmasına neden olarak erektil fonksiyon kaybına yol açabilir. Bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan losartanın ratlarda oluşturulan priapizm modelinde fibrozis üzerine etkisini deneysel olarak ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve metod: Toplam 56 adet erkek rat kullanıldı. Grup 1; 4 saatlik iskemik priapizm + su, grup 2; 4 saatlik iskemik priapizm + losartan, grup 3; 12 saatlik iskemik priapizm + su, grup 4; 12 saatlik iskemik priapizm + losartan, grup 5; 24 saatlik iskemik priapizm + su, grup 6; 24 saatlik iskemik priapizm + losartan, grup 7; 48 saatlik iskemik priapizm + su, grup 8; 48 saatlik iskemik priapizm + losartan olmak üzere 8 grup oluşturuldu. İskemik priapizm, yetişkin erkek ratlarda vakum yöntemi ile oluşturuldu. Anestezi için ratlara intraperitoneal yoldan 100 mg/kg ketamine yapıldı . Priapizm oluşturmak için 50 cc çam uçlu enjektör penis köküne yerleştirilerek vakumlandı. Ereksiyon oluştuktan sonra, 18 F Foley sonda transvers olarak 1mm kalılığında kesilip çam uçlu enjektörün ucuna önceden geçirilmiş olan konstrüksiyon bandı penis köküne yerleştirildi ve penisin erekte olarak kalması sağlandı. Yukarıda belirtilen sürelerin sonunda grupların priapizmi sonlandırıldı. Ratlar yedi gün yaşatıldı. İlaç grubundaki ratlara suda eritilmiş losartan 40mg/kg dozunda oral gavaj ile verildi. Yedi gün sonunda

ratların korpus kavernozum dokusu alınıp patoloji laboratuvarına gönderildi ve bağdokusu yoğunluğu, kollajen yoğunluğu ve kas-bağ dokusu oranı incelendi. Biyokimyasal inceleme için ratlardan kardiyak kan örneği alındı ve fibroziste rol oynayan Smad 1 proteini, transforming growth factor-beta1(TGF- β 1), thrombospondin (TSP-1), kollajen tip I ve fibronektin, α ve β aktin değişkenleri bakıldı. Biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Dokuların histopatolojik incelemesinde, ilaç gruplarında eş zamanlı su gruplarına göre fibrozis daha azdı. Biyokimyasal incelemede; aynı süre priapizme maruz kalan su ve ilaç grupları karşılaştırıldığında ilaç gruplarında TGF- β 1, TSP-1, kollajen tip 1, fibronektin, α ve β aktin düzeyleri daha düşüktü. TGF- β 1 düzeyindeki düşüklük 12, 24 ve 48 saatlik grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Kollajen tip 1 düzeylerindeki düşüklük 4 ve 24 saatlik gruplarda, α aktin düzeylerindeki düşüklük 24 ve 48 saatlik gruplarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Smad 1 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($P > 0.05$).

Sonuç: Fibrozis aktivatörleri uzamış iskemik priapizm sonrası azalmış erektil fonksiyona neden olabilir. Anjiotensin II tip 1 reseptör antagonistleri penil fibrozise karşı dokuyu koruyabilir ve erektil fonksiyonun zarar görmesini engelleyebilir ve tekrarlayan priapizm öyküsü olanlarda (ör. orak hücreli anemi hastalarında) profilaktik olarak tedavide düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Priapizm, losartan, fibrozis

ANTI-FIBROTIC EFFECTS OF LOSARTAN IN THE PROLONGED ISCHEMIC PRIAPIZM ON RATS

(Specialization Thesis)

MD. Erkan EFE

KAHRAMANMARAS SUTÇU IMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

June 2012

ABSTRACT

Purpose: Angiotensin II is a known mediator of smooth muscle vasoconstriction and fibrosis. It up-regulates thrombospondin-1, a major activator of latent transforming growth factor- β . Priapism is defined as a persistent penile erection (typically 4 h or longer) that is unrelated to sexual stimulation. Priapism can be classified as either ischemic or nonischemic. Prolonged ischemic priapism may cause fibrosis in penile tissue which may lead to loss erectile function. In this study, we created an angiotensin II receptor antagonist losartan in rats model of priapism, we intend to demonstrate experimentally the effect on corporal fibrosis.

Materials and Methods: A total of 56 adult male rats were divided equally into 8 groups, including group 1— ischemic priapism + distilled water (vehicle) 4 hours, group 2— ischemic priapism + losartan 4 hours, group 3— ischemic priapism + distilled water (vehicle) 12 hours, group 4— ischemic priapism + losartan 12 hours, group 5— ischemic priapism + distilled water (vehicle) 24 hours, group 6— ischemic priapism + losartan 24 hours, group 7— ischemic priapism + distilled water (vehicle) 48 hours, group 6— ischemic priapism + losartan 48 hours. Animals were anesthetized with an intraperitoneal injection of ketamine (100mg/kg). Ischemic priapism was induced by with a vacuum erection device, which was a cone-tipped standard 50 cc irrigation syringe for Foley urethral catheters and constriction bands constructed from 1 mm wide transverse sections of an 18 F Foley urethral balloon catheter. Priapism was terminated at the end of the period specified. Losartan was prepared by dissolution in distilled water and was administered by oral gavage at 40 mg/kg/day for seven days. At the end of seven days, rats corpus cavernosum tissue received and sent to the pathology

laboratory, connective tissue density, collagen density and rate of muscle-connective tissue examined. We took rats cardiac blood sample for biochemical analysis and examined changes in Smad 1 protein, transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1), thrombospondin (TSP1), collagen type I, fibronectin, α and β actin. Mann-Whitney-U test was used for statistical analysis of biochemical data.

Results: In histopathologic examination of tissues, fibrosis was less in the drug groups according to water groups. In biochemical analysis, TGF- β 1, TSP-1, collagen type 1, fibronectin, α and β actin less in the drug groups according to water groups. TGF- β 1 levels in the 12, 24, 48 hours groups were significantly low ($p < 0.05$). collagen type 1 levels in the 4 and 24 hours groups were significantly low ($p < 0.05$). α actin levels in the 24 and 48 hours groups were significantly low ($p < 0.05$). There is no significant difference in Smad 1 levels.

Conclusions: These data suggest that fibrotic activators in the penis may cause decreased erectile function after the long term priapism. Angiotensin II type 1 receptor antagonism may counteract this effect and promote erectile function preservation for conditions associated with penile fibrosis and patients with a history of recurrent priapism (such as sickle cell anemia patients) can be considered as a prophylactic treatment.

Key Words: Priapism, losartan, fibrosis

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin converting enzim
ACTS	: β aktin
ALK1	: Activin receptor-like kinase 1
ALK5	: Activin receptor-like kinase 5
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
ark.	: Arkadaşları
AT 1	: Anjiotensin 1
AT II	: Angiotensin II
AUA	: Amerika Üroloji Derneği
BCNI	: Bilateral kavernoza sinir hasarı
C°	: Santigrad derece
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
cGK	: cGMP-bağımlı kinaz
cGMP	: Cyclic guanosine monophosphate
Col 1	: Rat kollojeni tip 1
DAG	: Diaçil gliserol
DES	: Dietilstilbestrol
e NOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ED	: Erektile disfonksiyon
EKG	: Elektrokardiogram
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMP	: Ekstrasellüler matriks proteini
ET-AR	: Endotelin A reseptörleri

ET-BR	: Endotelin B reseptörleri
ET-R	: Endotelin reseptörleri
GABA	: Gama amino bütirik asit
GnRH	: Gonodotropin Releasing Hormon
GTP	: Guanosine triphosphate
GTPaz	: Gtpase activating protein
H&E	: Hemotoksilen Eozin
HRP	: Horse Radish Peroxidase
IKB	: İntrakavernöz basınç
IP3	: İnozitol fosfat-3
ISSM	: International Society for Sexual Medicine
MAO	: Monoamin oksidaz
Max	: Maksimum
Med	: Median (ortanca)
Min	: Minimum
ml	: Mililitre
MPOA	: Mediyal preoptik alan
MR	: Manyetik Rezonans
mRNA	: Mesenger Ribonükleik asit
n NOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NA	: Noradrenalin
NANK	: Ne adrenerjik ne kolinergik
ng	: Nanogram
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz

O.D	:Ortanca değer
OHA	: Orak hücreli anemi
PDDU	: Penil renkli doppler dupleks ultrasonografi
PDE5	: Fosfodiesteraz tip 5
PKA	: Protein-kinaz A
PKC	: Protein kinaz C
PKG	: Protein-kinaz G
PVN	: Paraventriküler nükleus
RAAS	: Renin-Anjiotensin Sistemi
sd.	: Standart sapma
Smad 1(SIP1)	: Small mothers against decapentaplegic 1
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TGF- β 1	: Transforming growth factor-beta 1
TMB	: 3,3',5,5' tetramethyl-benzidine
TSP1	: Trombospondin 1
α 1-AR	: α 1 adrenerjik reseptör
α 2-AR	: α 2 adrenerjik reseptör
α -AR	: α adrenerjik reseptör
α -SMA	: α -düz kas aktin
β -AR	: β -adrenerjik reseptör

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik priapizm, çeşitli antidepresan ilaçların ve orak hücreli anemi gibi hastalıkların neden olduğu uzamış ereksiyon durumudur. İntrakavernozal farmakoterapi de iskemik priapizm insidansında artışa neden olmaktadır (1). Tedavi edilmeyen iskemik priapizm korporal fibrozis ve kalıcı erektil disfonksiyon ile sonuçlanabilir(2, 3, 4) . İskeminin yol açtığı fibrozis mekanizmalarından birisi de hipoksinin neden olduğu transforming growth factor-beta1(TGF- β 1) düzeyinin artmasıdır (3, 5) . Yapılan bir çalışmada artmış TGF- β 1 düzeyinin uzamış ereksiyon nedeni olabileceği gösterilmiştir (5).

Spycher ve Hauri, iskemik priapizmi takiben peniste meydana gelen ultrastrüktürel değişiklikleri göstermek için elektromikroskopik çalışmalar yapmışlar. 12 saat sonra trabeküler interstisyel ödem geliştiğini, 24 saat sonra sinüsoidal endotelyumun soyulduğunu ve korumasız mebrana trombositlerin yapıştığını ve 48 saat sonra sinüsoidal boşluklardaki düz kas hücrelerinin nekroza gittiklerini ya da fibroblast benzeri hücrelere dönüştüğünü bildirmişler (2).

Kifor ve ark. anestezi altındaki köpeklerde Angiotensin II (AT II) 'in intrakavernozal enjeksiyonu sonrası spontan ereksiyonun sonlandığını gösterdiler. Bu etki epinefrinin etkisine benzerdi. AT II reseptör antagonisti losartanın intrakavernozal enjeksiyonu ile lokal üretilen AT II etkisi bloke edilince anestezi altındaki köpeklerde kavernoza düz kaslarda gevşemeye ve doz bağımlı olarak intra kavernoza basınçta artmaya neden oldu. Losartanın etkilerinin sadece vasküler düz kaslar ile korpus kavernoza kan taşıyan damarların tonusu ve kontraktilesi ile olmadığını ayrıca korpus kavernoza düz kaslarını etkileyerek oluşturduğunu in vivo şartlarda açıkça gösterdiler (7).

Erektil disfonksiyon için sorumlu major mekanizma, nitrik oksit (NO) benzeri fizyolojik regülatörler ile penil kan akımının engellenmesiyle korpus kavernoza ile birlikte düz kas ve penil arterlerde kontraktilesinin artmasıdır. Vasküler yatağın ekstra kavernoza segmentlerinde vasküler düz kas kontraktilesi ve tonusu, dolayısıyla bölgesel kan akımının modülasyonu AT II ve NO arasındaki dengeye bağlıdır. AT II; vasküler endotelial hücreler, vasküler düz kas, juxtaglomerüler aparatın granüler hücreleri ve kardiyositler gibi çok sayıda parakrin hücrelerden adrenerjik uyarı ile salgılanır. NO, vasküler endotelial hücrelerdeki non- adrenerjik non- kolinerjik nöronlardan serbest

birakılır. Vasküler düz kaslardaki kontraktilitenin artması ve rejyonel kan akımındaki modülasyonun engellenmesi ile oluşan düzensizlik AT II üretiminin azaltılmasıyla ya da etkilerinin anjiotensin converting enzim (ACE) ya da AT II reseptör antagonistleri ile azaltılması ile düzeltilebilir. Korpus kavernozum çok sayıda düzenleyici peptit üreten endotelial hücreler içerir. Korpus kavernozumda bu hücreler tarafından ekstra kavernozaal vasküler yataktaki etkilere benzer fonksiyona sahip AT II üretilmektedir (7).

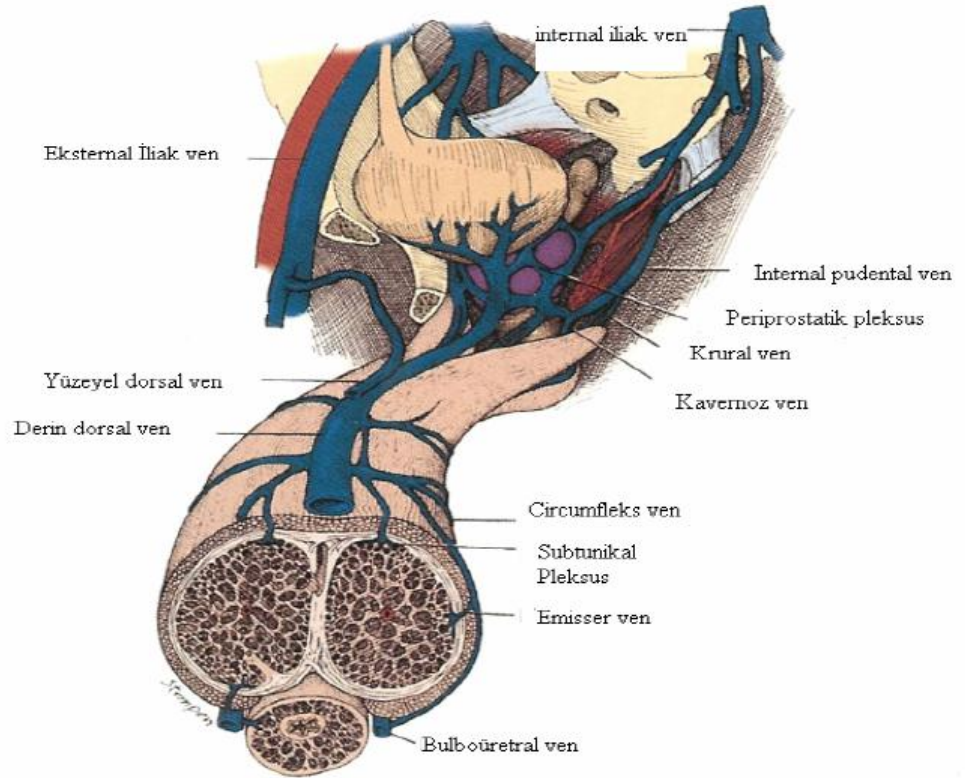
Biz de bu çalışmamızda ratlarda deneysel olarak 4, 12, 24 ve 48 saatlik iskemik priapizm oluşturup, daha önce fibrozis oluşumu üzerine olumlu etkileri in-vivo ve in vitro olarak saptanmış bir Angiotensin II (AT II) reseptör antogonisti olan losartanın kavernoza doku üzerindeki etkisini biyokimyasal ve patolojik olarak ortaya koymayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 PENİS

2.1.1 Penis Anatomisi

Peniste erektil dokular, bir çift kavernoza cisim ile tek bir spongiöz cisim içinde yer almaktadır. Spongiöz cisim ventral olarak yerleşmiş, uretrayı saran ve distalde glans penisi oluşturmak üzere genişleme gösteren bir yapıdır. Kavernoza cisimler dorsalde yerleşmiştir ve birbiri ile orta hatta bulunan ince bir septum ile birleşirler. Septum distalde tam değil, gözeneklidir ve bu düzenleme erektil bölümler arasında serbest kan akışının düzenlenmesi için önemli bir özellik teşkil etmektedir. Korpusların parankimi; düz kas lif demetleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve kollajenöz hücre dışı matriksten oluşan bir trabeküler yapı içermektedir. Bu çapraz yapılar laküna boşluk ya da sinüzoid adı verilen damar boşluklarının oluşmasından sorumludur (8).

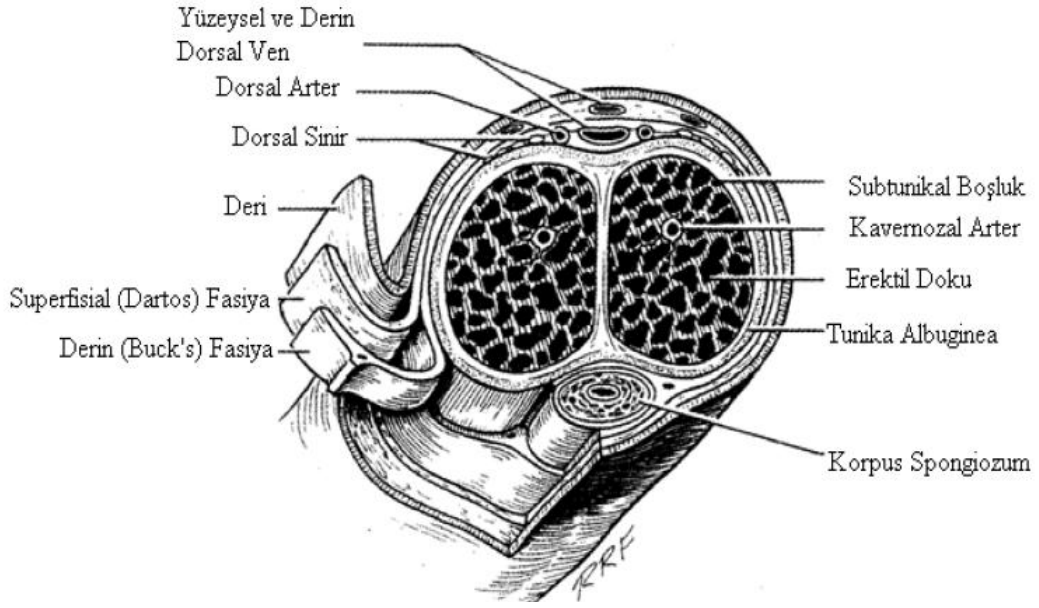


Şekil 1 Penis anatomisi, kavernoöz cisimler ve venlerin ilişkisi

2.1.1.1 Penisin Tabakaları

Penis tabakaları dıştan içe doğru;

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



Şekil 2 Penisin enine kesiti

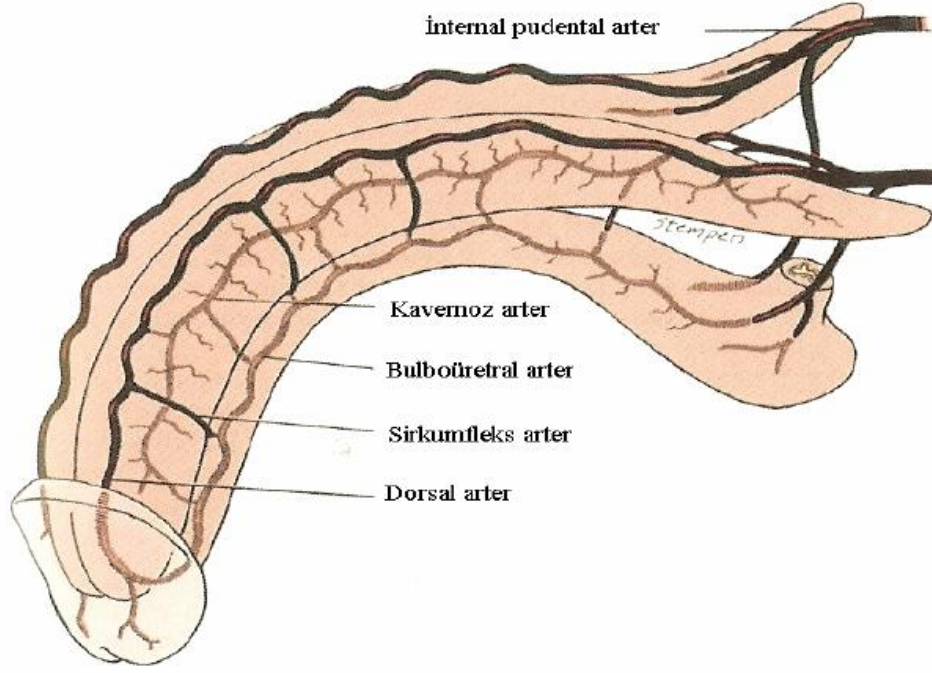
2.1.1.2 Penisin Arterleri

Eretil dokuların kan akımı internal iliak arterden ayrılan internal pudental arterin bir dalı olan penil arter tarafından sağlanmaktadır. Perinenin ön kısmında penil arter her iki tarafta spongiozal, bulbar ya da bulboüretal, dorsal ve derin ya da kavernoöz arterlere ayrılır (8). (Şekil 3)

1-Bulbo-üretal arter; perineal membranı delerek korpus spongiozuma posterolateral kenardan girer. Üretra, korpus spongiozum ve glansı besler. Kısa ve geniş bir arterdir. Üretrektomi sırasında bulunması ve kontrolü zordur.

2-Kavernozal arterler; korpus kavernoözuma penis hilumu bölgesinde girerek, eretil dokunun ortasında ilerler. Seyri esnasında heliksin arterlere ayrılarak, sinüzoidleri ve trabeküler dokuyu beslerler.

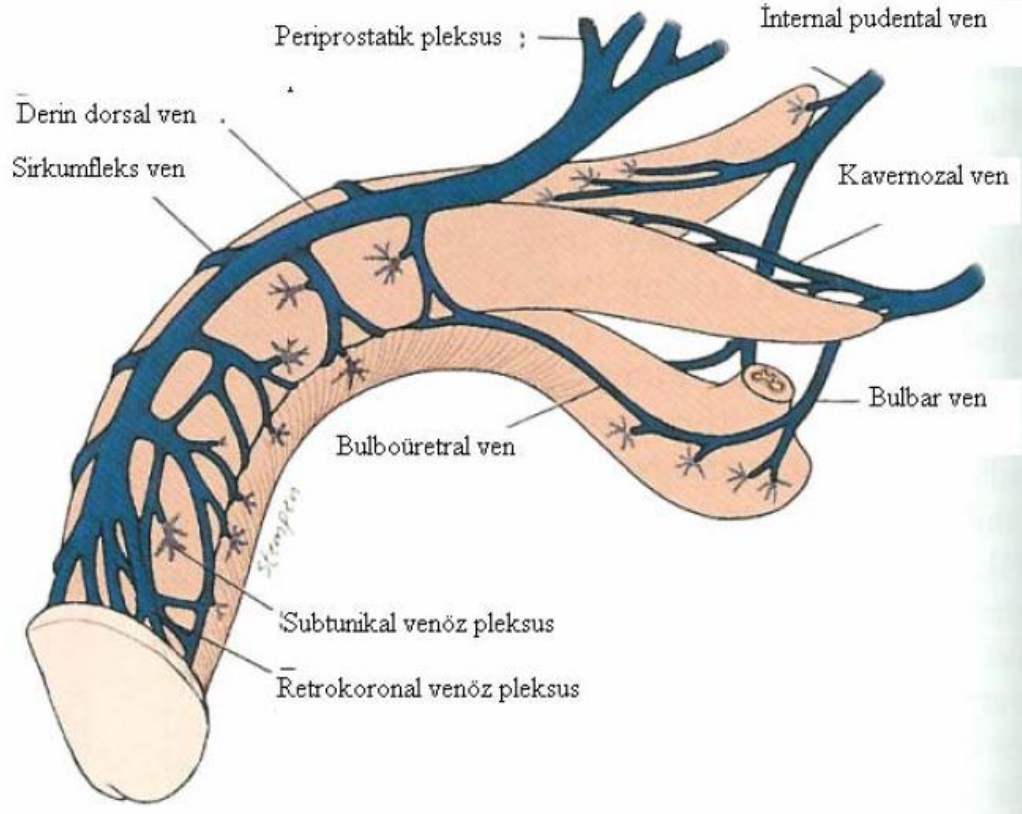
3-Dorsal arter; pubis ile penisin krusları arasından geçerek, korpus kavernoözumların dorsoline ulaşır ve Buck fasyası içinde dorsal penil ven ve sinir ile birlikte seyrederek. Dorsal arterin glansa kadar olan seyri, korpus spongiozum ve üretraya giden sirkumfleks dallar ve kavernoözal dallar verir.



Şekil 3 Penisin arteriyel beslenmesi

2.1.1.3 Penisin Venleri

Penis; derin, orta ve yüzeysel sistemlerden oluşan zengin bir venöz drenaja sahiptir. Korpus kavernozumun periferik sinüzoidal boşlukları, tunika albuginea altında, venöz pleksusları oluşturmak üzere toplanan küçük venüller tarafından drene olur. Bu subtunikal pleksusların bir kısmı birleşir ve tunika albuginea boyunca ilerleyen kısa emisser venlere drene olur (9). Distalde emisser venler yoluyla drene olan kan; lateralde sirküfleks venlere, dorsalde dorsal venlere ve ventralde ise üretral venlere drene olur. Bunların çoğu derin dorsal veni oluşturarak Santorini'nin vezikoprostatik pleksusuna ve internal pudental vene açılırlar. (Şekil 4)



Şekil 4 Penisin venöz drenajı

2.1.1.4 Penisin Sinirleri

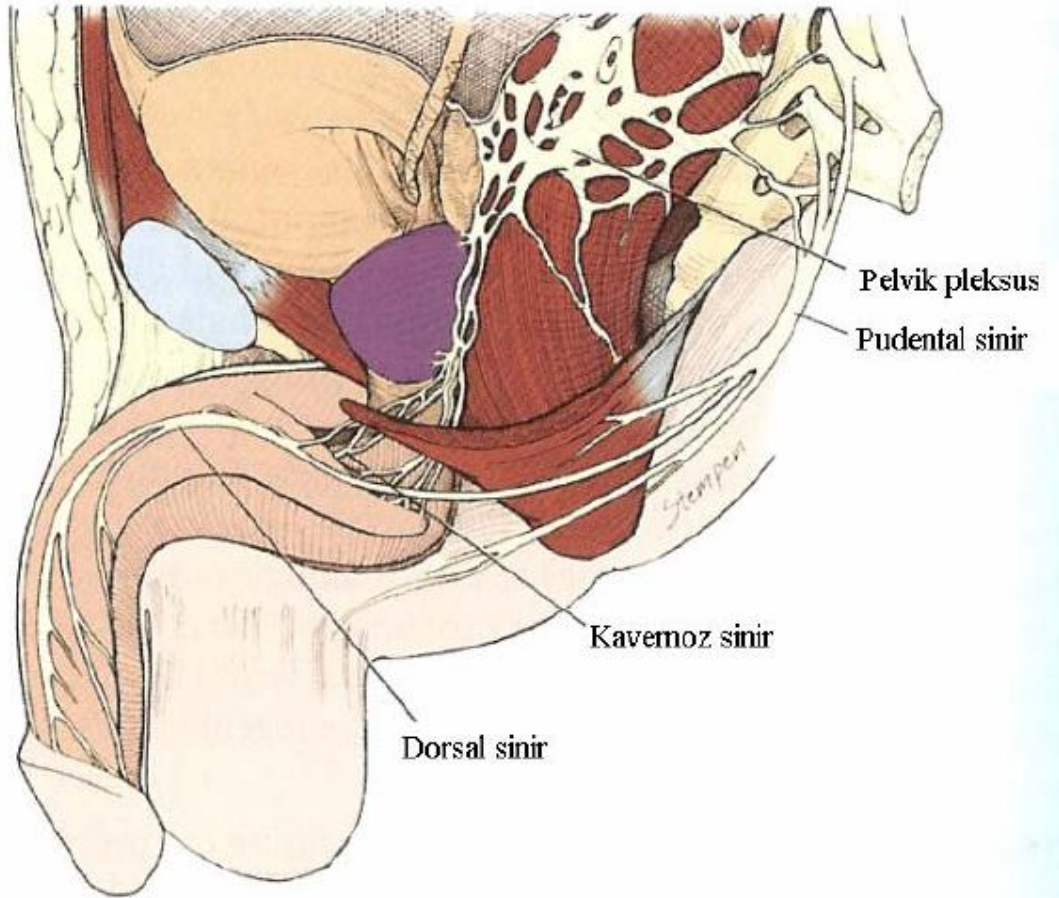
Penisin inervasyonu hem otonomik, hem de somatik sinir sisteminin uyumlu çalışması ile olur. Spinal kord ve periferik ganglionlardan çıkan parasempatik ve sempatik lifler, kavernoza sinir içinde korpus kavernoza ve korpus spongiozuma gelirler. Somatik sinirler ise efferentleri ve afferentleri ile bulbokavernoza ve iskiokavernoza kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu iletirler (10).

Sempatik sinir lifleri ereksiyonun inhibisyonundan sorumludur ve medulla spinalisin aşağı torasik ve üst lomber bölgesinden çıkarlar sonra retroperitoneal olarak seyrederek. Sempatik lifler aortik bifürkasyonun altında yoğunlaşırlar ve süperior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluştururlar. Süperior hipogastrik pleksusu sağ ve sol hipogastrik sinir şeklinde terk eden sempatik lifler, distalde birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar.

Pelvik pleksus gövdesi S2 -S4 spinal kordda bulunan penisin asıl uyarıcı sistemi olan parasempatik nöronlardan da lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır (11). Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumun innervasyonundan sorumludurlar.

Pelvik pleksustan sonra kavernoza sinir adını alan lifler korpus kavernoza innerve ederler. Üretra ve rektum arasında seyreden sağ ve sol kavernoza sinir ürogenital diyaframı, üretral sfinkterin 4–7 mm. uzağından deler, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernoza sinirinin dorsomedialinden kavernoza doku içine girer.

Bu otonomik sisteme ek olarak penisin somatik innervasyonu bulunmaktadır ve pudental sinirin dorsal penil sinir dalıyla somatik afferentler alır. Efferentler ise S2-S4 segmentinden gelir ve bulbokavernoza, iskiyokavernoza kasların innervasyonunu sağlar (9).



Şekil 5 Penil innervasyon

2.2 EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Penis ereksiyonu; görsel, kokusal, dokusal, işitsel ve imgesel cinsel uyarıların santral mekanizmalarla bütünleştirilmesi ve işlenmesi sonrasında başlatılan karmaşık bir olaydır. İlgili periferel dokulardan kaynaklanan uyarılar, penise doğru olan otonomik yollardaki eşgüdümlü spinal aktivite ve perineal çizgili kaslara doğru olan somatik yollarca düzenlenerek, penisteki yanıt sağlanır. Bu fizyolojik mekanizmada; nöral, vaskülo-endothelial, hormonal ve yapısal faktörlerin eşgüdüm içinde çalışması gerekir. Uyarının biçimine göre, penisteki vasküler ve kavernoöz düz kaslar kasılarak detümesansız, gevşeyerek ereksiyonu sağlar. Kasıcı ve gevşetici tonus arasındaki denge, penisin erektil durumunu yansıtır (9, 12, 13).

2.2.1 Ereksiyonun Hemodinamisi

Ereksiyon süreci cinsel uyarı ile başlar. Cinsel uyarı parasempatik sistemi aktive ederek kavernoöz sinir uçları ve endotelden nörotransmitter salınımına yol açar. Arteriyol dilatasyon ve trabeküler düz kas gevşemesi ile süreç devam eder. Sempatik sistem ise arteriyollerini ve düz kası kontraksiyon durumunda tutarak penisin flask hale dönmesini sağlar.

Ereksiyonun 5 ayrı fazı bulunmaktadır.

1- Flask faz: Bu faz sempatik sinir sistemi kontrolü altındadır. Düz kas kontraktektir. Sinüzoidlerde düşük miktarda kan bulunur. Kan gazları venöz sistemdekine benzer.

2- Dolum ve Tümesans Fazı: Parasempatik uyarı ile arter ve arteriyollerde genişleme oluşur. Düz kas gevşer, sinüzoidler dolmaya başlar. İntrakavernoöz basınç (IKB) yükselmeye başlar. Diyastolde ve sistolde kan akımı devam eder. Genişleyen sinüzoidler subtunikal venleri baskılamaya başlar. Penisin boyu uzar.

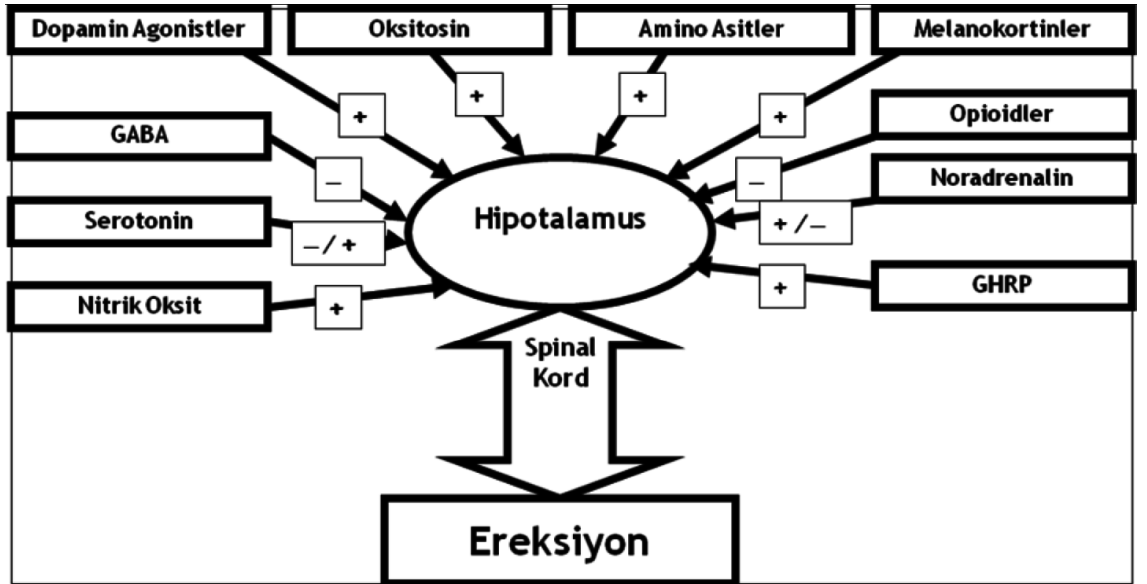
3- Tam ereksiyon fazı: IKB sistolik kan basıncının yaklaşık %90' ına ulaşır. Penis koitus için yeterli sertliktedir. Kan gazları arteriyeldir.

4- Rijit ereksiyon fazı: İskiyokavernoöz kasların kasılmasıyla birlikte IKB sistolik kan basıncının üzerine çıkar. Arteriyel ve venöz akım tamamen kapanır.

5- Detümesans fazı: Orgazm veya cinsel uyarının kesilmesi sonucu sempatik sistem devreye girer. Düz kas ve arteriyoller kasılır. Venöz dışı akım artar ve detümesans meydana gelir (9, 14, 15).

2.2.2 Ereksiyonun Santral Mekanizması:

Ereksiyonun santral mekanizması, tam olarak da ortaya konamayan, pek çok aracı molekül ve aracı molekül sistemini ilgilendirmektedir. Beyinde cinsel fonksiyonun sağlanmasında rol oynayan anatomik merkezler arasında; mediyal preoptik alan (MPOA), paraventriküler nükleus (PVN), periakvaduktal gri alan ve ventral tegmentum bulunmaktadır. Deneysel hayvanlarda yapılan çalışmalarda; MPOA, PVN ve hipokampal bölgenin uyarılmasının erektil yanıtı sağladığı gösterilmiştir. Spinal bölgede ise, genital bölgeden gelen primer afferentler, spinal internöronlar, sempatik, parasempatik ve somatik nükleuslar arasındaki ağ önemli rol oynamaktadır. Bu nöral ağ, hem periferden gelen uyarıların birleştirilmesi (refleks ereksiyon) hem de supraspinal bölgelere ulaştırılacak uyarıların taşınmasında görev almaktadır. T11-L2 dermatomlarındaki duyuşal fonksiyonun korunması, spinal kord hasarı olan erkeklerdeki psikojenik kaynaklı ereksiyonun idamesinde önemli işlev görmektedir. Ereksiyonun santral mekanizmasında spinal ve supraspinal yolaklar rol oynamaktadır. Bu mekanizmadaki bazı nörotransmitter moleküller seksüel fonksiyonu sağlarken, bazı nörotransmitterler inhibe edici fonksiyon görmektedir (9).

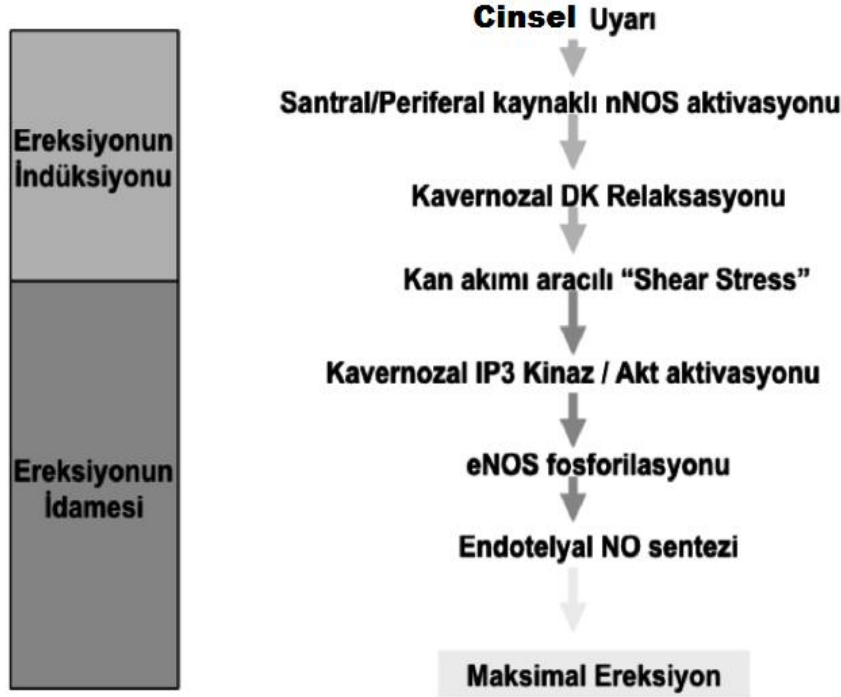


Şekil 6 Ereksiyonun santral mekanizmasında rol oynayan aracı moleküller ve cinsel fonksiyon üzerine etkileri

2.2.3 Ereksiyonun Periferal Mekanizması:

Penisteki ereksiyon, bir dizi moleküler olayın sonucunda penisin vasküler ve korpus kavernozumdaki düz kasların gevşemesiyle gerçekleşir. Bu fizyolojik olayın başlatılmasında nörojenik NOS (nNOS), idamesinde ise endotelial NOS'tan (eNOS) salgılanan aracı molekül NO temel rolü oynamaktadır. Penisteki vasküler ve kavernoza düz kas hücrelerine girerek çözünebilir guanilat siklazı aktive eden NO, cGMP üretimini sağlar. Düz kas hücresinde sentezlenen cGMP, gerek hücre içi gerek hücre dışı olayların gerçekleştirilmesi için en önemli sinyal ileti molekülüdür. cGMP sinyallerinin iletilmesindeki temel reseptör ve düzenleyici molekül ise cGMP tarafından aktiflenen protein-kinaz G'dir (PKG; cGK; cGMP-bağımlı kinaz). PKG; düz kas hücresinin hiperpolarizasyonu, potasyum kanallarının açılması ve voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının kapatılması yoluyla hücre içi kalsiyum düzeyininin azaltılmasını sağlar. Böylece, myozin hafif zincir kinazı defosforile edilerek aktin-myozin birbirinden ayrılır ve düz kas hücrelerinin gevşemesi sağlanarak ereksiyon gerçekleştirilir. Benzer bir mekanizma da prostaglandinler aracılığıyla, cAMP ve protein-kinaz A (PKA) üzerinden olmaktadır.

Ne adrenerjik ne kolinerjik (NANK) sinir ileti sistemindeki nNOS aracılığıyla üretilen NO tarafından başlatılan penisin vasküler ve sinüzoidal düz kaslarında genişlemeye yol açarak kanın korpus kavernoza dolmasını sağlar. Sinüzoidal boşluklarda endotele çarpan kan "shear stres" olarak tanımlanan tetikleyici mekanizmayı aktive eder. Bu durum, sinüzoidal endoteldeki eNOS'u uyararak daha fazla NO üretimini sağlar. Üretilen NO, yukarıdakine benzer mekanizmalarla düz kas hücresindeki cGMP yapımını artırarak ereksiyonun ideal düzeye ulaşmasına ve idamesine katkıda bulunur (9, 12, 13).



Şekil 7 Ereksiyonun başlatılması ve idamesini sağlayan moleküler mekanizmalar

2.2.4 Detümesansın Fizyolojisi

Detümesansı sağlayan ana olay vasküler ve kavernoza düz kas hücresi içindeki kalsiyum düzeyinin artırılmasına dayanır. Bu mekanizmada; endotelden salgılanan endotelinler, RhoA-Rho-kinaz sistemi, sempatik sistemden salgılanan noradrenalin, daha az önemde olmak üzere anjiyotensin-II ve tromboksan A2 rol oynamaktadır. Otonomik sempatik sinir ileti sisteminden ve endotelden salgılanan noradrenalin detümesans mekanizmasındaki en önemli aracı moleküllerden birisidir. Noradrenalin, kavernoza arterler ve korpus kavernoza düz kasında yerleşik reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Düz kastaki α -1 adrenerjik (α -1 AR), α -2 adrenerjik (α -2 AR) reseptörler ve β -AR'ler noradrenalinin etkisinden sorumludur. Ancak, peniste α -AR hakimiyeti, β -AR'lerden en az 10 kat daha fazla bulunduğu için, noradrenalinin detümesans etkisi ağırlıklı olarak α -AR'ler üzerinden gerçekleşmektedir. Noradrenalin peniste, hem doğrudan cAMP üretimini engelleyerek hem de dolaylı olarak inozitol fosfat-3 (IP3) sentezini artırarak hücre içi kalsiyum düzeyini artırır. Ayrıca, diaçil gliserol (DAG) aracılığıyla PKC'nin inaktivasyonunu sağlayarak düz kasların kontraksiyonu yoluyla detümesansa yol açar.

Yarı ömrü 4-7 dakika olan endotelinler laküner endotelden salgılanan temel

kastırıcı ajanlardır. Etkilerini endotelin reseptörleri (ET-R) üzerinden göstererek korpus kavernozum tonusunu sağlarlar. ET-AR yaygın olarak korpus kavernozum düz kas hücrelerinde bulunurken, ET-BR kavernozaal laküner alanları döşeyen endotelyumda yer alır. Endotelinler; katekolaminlerin sağladığı kontraktıl yanıtı potansiyelize ederken, aynı zamanda spesifik membran reseptörlerine bağlanarak hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak detümesansa yardımcı olur.

Ras gen ailesinden bir GTPaz olan RhoA da detümesansın sağlanmasındaki bir diğler aracı moleküldür. GTP'ye bağılı formu düz kas hücresinde Rho-kinaz enzim sistemini uyararak bir dizi moleküler olayın gerçekleşmesini sağlar. Rho-kinaz, miyozin hafif zincir fosfatazı inaktive ederek hafif zincir kinazın üretimini artırarak miyozin-aktin birleşmesini sağlar ve düz kas kasılır. Öte yandan Rho-kinaz, dolaylı olarak eNOS üzerine inhibe edici etkiye sahiptir. Rho-kinazın aktivasyonu, düz kas hücresinin kontraksiyonu için kalsiyuma duyarlılığını sağlar.

Korpus kavernozum, detümesans için önemli olabilecek fizyolojik düzeyde anjiyotensin-II üretimini ve salgılanmasını gerçekleştirmektedir. İn vitro çalışmalarda, anjiyotensin-II'nin düz kas kontraksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, in vivo deneysel hayvan çalışmalarda, ereksiyon halindeki korpus kavernozumuna anjiyotensin-II'nin injeksiyonunun ereksiyonu sonlandırdığı gözlenmiştir (9, 12, 13).

2.3 PRIAPİZM

Priapizm tanım olarak cinsel istek ve uyarıdan bağımsız yaklaşık 4-6 saat ve üzeri uzamış ereksiyon halidir. Bu süre sonunda kan gazlarında iskemik değişiklikler oluşmaktadır. Ereksiyon fizyolojisi ve erektil disfonksiyon patofizyolojisi incelendiğinde korpus kavernozumlardaki uzamış venooklüzyonun kompartman sendromunun analoğu olduğu erken varsayımını kanıtlamaktadır.(16)

Priapizm, patofizyolojik olarak 3 grupta incelenmektedir:

1. Düşük akımlı, iskemik, anoksik veya veno-okluziv priapizm,
2. Yüksek akımlı, non-iskemik, iyi oksijenizasyonlu veya arterial priapizm,
3. Tekrarlayan, açılıp kapanan veya “stuttering” priapizm.

2.3.1 İskemik Priapizm Patofizyolojisi:

Priapizm epizodlarının %95'ini oluşturmaktadır.(16) 4 saat ve üzeri süren priapizm olgularında medikal konsültasyon önerilmektedir (16). 1986 yılında Pohl ve arkadaşları 230 priapizm olgusunun etyolojisinde major olarak idiyopatik olmak üzere %21'inde alkol ve ilaç kullanımının, %12'sinde perineal travmanın ve %11'inde orak hücre anemisinin (OHA) olduğunu göstermişlerdir (17). Bu ve diğer raporlar orak hücreli anemi prevalansının priapizm etyolojisinde yerinin büyük olduğunu göstermektedir. Yaşam boyu orak hücre anemili bir erkekte priapizm gelişme olasılığı %29 ile %42 arasında değişmektedir (18). İskemik priapizm etiyolojisinde orak hücre anemisi baskın olmasına rağmen literatürde üriner retansiyondan böcek ısırmasına kadar olan çeşitlilik bulunmaktadır (19). Orak hücre anemili hastada oraklaşmış eritrositlerin korpus kavernozum sinuzoidlerinde yaptığı staza bağlı olarak venöz geri dönüşün engellenmesine sekonder oluşan fizyolojik ereksiyon görülmektedir (20). Nelson ve Winter'in serilerinde, OHA'nın pediatrik olgularda etyolojinin %23 ünden ve erişkin vakalarda etyolojinin %63'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (21). Bununla birlikte, deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, hipoksi ve asidoz 4 saat sonra kavernoza fibrozise neden olmaktadır (>4 saat, Kompartman sendromu) ve bu süreden önce priapizmin tedavi edilmesi kavernoza fibrozisi önleyebilmektedir.

İskemik priapizm rijid ve ağrılı ereksiyon ile karakterizedir. Kavernoza kan koyu renklidir ve kan gazı analizleri sıklıkla hipoksi ($PO_2 < 30$ mmHg), hiperkapni

(PCO₂>60 mmHg) ve asidoz (pH<7.25) ile karakterizedir. Acil tedavi gerektirir ve non-iskemik priapizme göre prognozu iyi değildir. İskemik priapizmde, kavernozaal düz kasta ultrastruktural değişiklikler 12 saat sonra interstisiyel ödem olarak kendini gösterirken, 24 saate kadar sinüzoidal endotel hücre hasarı, bazal membran parçalanması ve trombosit adezyonu görülmektedir. 48 saat sonunda sinüzoidlerde trombüs gösterilirken, fibroblast benzeri hücrelerinde görülmesi düz kas nekrozunun başladığını göstermektedir. Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa (>24 saat) kavernozaal düz kaslarda nekroz, irreversibl korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelir (16).

Emond ve arkadaşlarının 1980 yılında yaptığı gözlemsel bir araştırmada ayaktan takip edilen 104 homozigot orak hücre anemili erkek hastanın %42'sinde priapizm geliştiğini göstermiştir (18).

Dünya Sağlık Örgütü'nün OHA prevalans haritası Aliyu (2008) 20-25 milyon homozigot OHA'lı olduğunu tahmin etmektedir. Sadece 70.000 OHA'lı ABD'de yaşamaktadır (22).

Çağdaş bilim, orak hücre anemisinin komplikasyonlarının ardındaki patofizyolojiyi tanımlamıştır. OHA hemoglobin alt zincirlerinden beta globülündeki aminoasit substitusyonuna sekonder gelişen genetik mutasyon sonucu oluşan bir hastalıktır. Klinik homozigot OHA'lılarda kronik hemoliz vasküler tıkanıklık, doku iskemisi, end organ hasarı olarak ortaya çıkmaktadır. Hemoglobin S deoksijene ve polimerize olunca hasarlı üretilen eritrositler hemoliz kaskadını ve vazooklüzyonu tetiklemektedir. Eritrositlerdeki membran hasarı sonunda kendi aralarında, endotel hücrelerinde ve lökositler arasında adezyonlar olmaktadır. Daha sonrasında gelişen hemoliz sonucu plazmada ortaya çıkan hemoglobin, nitrik oksit (NO) ile methemoglobin ve nitrat oluşturmak üzere tepkimeye girer. Bu çöpçü (atık) bir reaksiyondur. Burada vazodilatör nitrik oksit, etkisiz nitrata okside olur. Ayrıca orak eritrositler arjinaz-I enzimini de plazmaya salarlar. Bu enzim L- arjinininden ornitin oluşturur ki bu durum etkili olarak NO sentezindeki substrat olan L- arjinini ortadan kaldırmaktadır. Kombine olarak NO atıklaşması, arjinin katabolizması, NO rezistansı ve eksikliği hemolize bağlı endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (22-25).

Hemoliz ve azalmış NO, pulmoner hipertansiyon, ayak ülserleri, priapizm ile serebrovasküler olaya neden olmaktadır. Artmış kan viskozitesi ağrı krizlerinden, osteonekrozdan ve akut göğüs sendromundan sorumludur (26). Exchange transfüzyon yapılan hastalarda priapizm ve serebral vasküler olayların sıklığı artmıştır (27) Orak

hücre taşıyıcılığı daha benign bir durum olmasına rağmen iskemik priapizmle ilgili olarak olgular bildirilmiştir (28, 29).

2.3.2 Yüksek Akımlı Priapizm Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Yüksek akımlı priapizm, düzensiz artmış kavernozaal arter akımı nedeniyle kalıcı bir ereksiyon durumudur. İskemik olmayan priapizm ile ilgili epidemiyolojik verilere daha çok az sayıda vaka serileri ve tek tek olgu sunumlarından ulaşılmaktadır. İskemik olmayan priapizm iskemik priapizme göre çok daha nadirdir ve etiyolojisi büyük ölçüde travmaya atfedilir. En sık bildirilen yaralanmalar kruslara veya korpusa olmaktadır. Yaralanmalar kavernozaal arter veya korpus içinde dallarından birinin laserasyonuna neden olan künt veya penetran şekilde olabilir. Mekanizmalar bacak arasına travma, koital travma, pelvik kırıklar, penis veya perineye tekmeleme, yenidoğan doğum kanalı travması, iğne yaralanmaları, penil tanı yöntemi komplikasyonları, korpustaki metastatik hastalığın vasküler erozyonuna bağlı olarak gelişmektedir (30-34). Yüksek akımlı priapizmin etiyolojisinde künt travma en sık bildirilen neden olmasına rağmen soğuk-bıçak üretrotomi, Nesbit ameliyatı, derin dorsal ven arterializasyonu gibi cerrahi müdahalede de priapizm bildirilmiştir (35, 36). Herhangi bir mekanizma sonucu bir kavernozaal arter veya arteriyol yırtılması kavernozaal sinüslerde kan göllenmesine ve sonuç olarak ereksiyona neden olabilir.

Güncel raporlar agresif iskemik priapizm tedavisinde aspirasyon ve intrakavernöz alfa adrenerjik enjeksiyon veya cerrahi şant ile hızla yüksek akımlı priapizme dönüşebilen vakalar bildirmişlerdir. Yüksek akımlı priapizmin, düşük akımlı (iskemik) priapizmin tıbbi ve cerrahi tedavi yönetimi sonucunda oluşabildiği bildirilmiştir (37-39). Bu gibi durumlarda renkli doppler ultrason ile tipik olarak bir arteriosinüsoidal fistül gösterilmesine rağmen daha az sıklıkla kavernozaal arterlerde fistül olmadan da yüksek akım bildirilmiştir. Yüksek akımlı priapizmin bu alt tipinden hızlı nüks, kısmi penil sertlik ile kalıcı priapizm, ya da ağrı ile ilişkili olmayan “stuttering” priapizm durumlarında şüphe edilmesi önerilmiştir.

2.3.3 Tekrarlayan (Aralıklı) Priapizm Patofizyolojisi

Ender görülen bir durum olan tekrarlayan priapizm istenmeyen ağrılı ereksiyon epizodları arasında detümesans periyotları ile seyretmektedir. Sadece OHA'lı erkeklere

özgü olmayıp patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. OHA'lı hastalarda genellikle priapizm tipi aralıklıdır. Dehidratasyon, ateş ve soğuğa maruziyet uzamış sabah ereksiyonuna (priapizm) neden olmaktadır (41). Tekrarlayan priapizm çocuklarda sıklıkla hematolojik hastalıklar ile ilişkili iken, erişkinlerde ise genellikle idyopattır. Uzamış ereksiyon sıklıkla uykuda başlar ve detümesans uyanmakla hemen gerçekleşmez. Mekanizması net olarak anlaşılmasa da bu hastalarda anormal noktürnal penil tümesans paterni görülebilir. Hastalar remisyon öncesi birkaç saat tekrarlayan ağrılı ataklar yaşarlar. Etkilenen genç hastalar utangaçlıktan, uyku düzensizliğinden ve performans anksiyetesinden yakınmaktadırlar (40).

2.3.4 İskemik ve “Stuttering” (Aralıklı) Priapizmin Moleküler Temelleri

Priapizmin moleküler temellerindeki gelişmeleri anlamak, anlamlı olarak deneysel in vivo ve in vitro hayvan kobay çalışmalarından elde edilmektedir. İskemik priapizm peniste hipoksi ve asidoza neden olan vazokonstrüktif ve vazodilatatör mekanizmalar arasındaki dengesizliğe bağlı olarak meydana gelmektedir (42-45).

In vitro çalışmalar korporal düz kasın çıkarılarak ayıklandıktan sonra hipoksik ortama maruz bırakıldığında anlamlı apoptozis sonuçlarının ortaya çıktığını ve alfa adrenerejik uyarının düz kas kasılmasını tetikleyemediğini göstermiştir (42-45) Uzamış anoksi korporal düz kas kasılmasında anlamlı azalma, düz kas ölümüne ve korpus kavernozumda fibrozise neden olmaktadır. İskemik priapizmin deneysel hayvan modellerinde lipid peroksidasyonunun reaktif oksijen radikalleri tarafından verilen zararın belirleyicisi olduğu, iskemik priapizm süresince ve daha sonrasında hemo-oksijenaz üretimini arttırdığını göstermişlerdir (46, 47)

İskemi kaynaklı fibrozis progresyonunda ek patolojik mekanizmalar hipoksinin tetiklediği büyüme faktörü üretimini artırmıştır. Bunlara örnek olarak bir pleotrofik (çok yönlü etkili) molekül olan ve doku tamirinde hayati önem taşıyan transforming growth faktör beta (TGF-B) verilebilir. Hipoksi ve oksidatif stres sırasında oluşan aşırı miktardaki TGF-B üretimi doku hasarı ve nedbeleşmesini tetikleyebilir (47, 48). Korporal dokuda fibrozis meydana gelmesinde TGF-B'nin gerekli olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (49, 50). Genetiği değiştirilmiş priapizm davranışını sergileyen birkaç hayvan modeli priapizme önemli ışık tutmuştur. Orak hücre anemili (OHA) priapizm sergileyen transgenik sıçan modellerinin çalışmalarda kullanımı insanda OHA ilişkili priapizmin patolojik mekanizmalarının açıklanmasına yardımcı olmaktadır (51, 52)

İskemik priapizmi açıklamada 2 majör moleküler mekanizma mevcuttur. Mi ve akadaşları transgenik OHA'lı sıçan korpus kavernozumunda elektriksel uyarı sonucu düz kas gevşemesinde artış saptamışlardır (53). Transgenik sıçanlar in vivo olarak suprafizyolojik ereksiyonlar ve spontan fazik priapik aktiviteler sergilemektedir (54, 55). En son araştırmalar, bu sıçanlardaki anormal erektil cevap gözlemlerinde, OHA ile ilgili olan priapizmin mekanizmalarının regülasyonunda esas olarak penisteki anormal NO ve adenozinin yer aldığını kanıtlamışlardır.

Endotel hücreleri, mekanik güçlere ve nörohumoral mediatörlere karşı çeşitli kasılma ve gevşeme faktörleri salarak bazal vasküler tonus ve reaktivitesini düzenlemektedir. Peniste vasküler endotel, damarsal gevşeme faktörleri olan NO ve adenozinin olduğu kadar kasılma faktörleri olan RhoA/Rho-kinazın da kaynağıdır. Son kanıtlar iskemik priapizm esnasında anormal NO, ve adenozin sinyalizasyona ek olarak adenozinle RhoA/Rho kinaz sinyalizasyonunda NO/siklik gunaozin monofosfat (cGMP) döngüsünü düzenlemede ve patofizyolojide rolü olduğunu göstermiştir (53, 56, 57).

eNOS-/-mutant sıçanlar kavernoza sinir stimülasyonuna erektil fonksiyonda priapizmle uyumlu fenotipik farklılıkların görüldüğü aşırı erektil cevap vermektedir (57, 58). eNOS geni eksikliği olan sıçanlarda değişmiş endotelial NO/cGMP sinyalizasyonu sonucunda hatalı PDE5 düzenleyici fonksiyonuna sekonder priapizm fenotipi görülmektedir (58,59). Anoksik ve kronik hipoksik hücre kültürü koşullarında büyüyen korporal düz kas hücrelerinde PDE5 ekspresyonunun anlamlı olarak azalması bu varsayımı desteklemektedir (59). eNOS-/-mutant sıçanların endotelindeki kronik NO eksikliği peniste anlamlı kasılma etkileri olduğu bilinen RhoA/Rho-kinaz sistemi üzerine etkili olmaktadır (54). Priapizm bağlamında cGMP, priapizm ilişkili endotel hasarına bağlı olarak kararlı durumda düşük miktarlarda üretilmekte böylece endotelial NO aktivitesi azalmakta, cGMP'ye bağlı feedback kontrol mekanizmalarındaki değişikliğe bağlı olarak PDE5 kontrol mekanizmaları ayar noktasında down regülasyona neden olmaktadır (57, 58, 60). Bu koşullar altında NO nöronal olarak elektrojenik stimulusa veya uyku ile ilişkili nöronal aktiviteye sekonder olarak üretildiğinde, cGMP artmış üretimi erektil dokunun aşırı gevşemesine yol açar. Çünkü ortamda siklik nükleotidi indirgeyecek bazal olarak yetersiz fonksiyonel PDE5 mevcuttur. Ek olarak, azalmış Rho kinaz aktivitesi PDE5 disregülasyonu ile birlikte korporal dokunun aşırı gevşemesine birbirinden farklı iki mekanizma şeklinde katkıda bulunmaktadır (inhibe edilemeyen cGMP ve daha az kasılma potansiyeli olan Rho-kinazda azalmanın neden olduğu artmış vazorelaksasyon). Transgenik orak hücreli sıçanlarda artmış erektil cevap ve tekrarlayan

priapizmi olanlarda, PDE5 üretim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak NO/ cGMP sinyalizasyonunda azalma ve RhoA-Rho kinaz aktivitelerinde de azalma izlenmiştir (57). OHA ilişkili priapizmde artmış korporal düz kas gevşemesinde başka bir mekanizma da artmış adenozin düzeyleridir, böylece korpus kavernosum kronik olarak vazodilate halde kalmaktadır (53).

Bütün bu bilgiler göstermektedir ki iskemik priapizm, özellikle aralıklı (stuttering) priapizm; PDE5 disregülasyonu, adenozin aşırı üretimi ve azalmış Rho kinaz aktivitesi gibi anormal molekül sinyalizasyonunun neden olduğu artmış düz kas gevşemesi ve peniste azalmış vazokonstrüksiyonla sonuçlanan, direk olarak NO imbalansına bağlı bir durumdur.

2.3.5 Priapizm Değerlendirme ve Tedavisi

Priapizm atağıyla başvuran hastanın değerlendirilmesinde; ereksiyon süresi, ağrının varlığı ve şiddeti, öncel atakların varlığı ve bu ataklar için uygulanmış olan tedaviler, mevcut erektil fonksiyon (özellikle, varsa ED tedavisi için kullandığı ilaçlar, takviyeler), kullandığı ek ilaç veya hormonlar, orak hücreli anemi ve hematolojik bozukluklar, pelvik, perineal veya penis travması gözden geçirilmelidir. Penis inspeksiyonu ve palpasyonu ile penisin görüntüsü (ekimoz vs.), ereksiyonun rijiditesi değerlendirilir. Priapizme yol açan durumun nadir de olsa tümör olabileceği akılda tutulmalıdır.

Laboratuvar değerlendirmesinde; tam kan sayımı ve pıhtılaşma testleri öncelikle yapılması gerekenlerdir. Altta yatan orak hücreli anemi söz konusu ise; orak hücreleri değerlendirmek için yayma ve hemoglobin elektroforezi yapılmalıdır. Lösemi, talasemi veya trombosit anomalileri gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Psikososyal öyküsü olan hastalarda, narkotik veya psikoaktif ilaç kullanımı açısından idrar veya plazmada toksikolojik çalışmalar yapılabilir. En önemli tetkik korporal aspirasyonla elde edilen kanda gaz analizi yapmaktır. Bu yaklaşım; iskemik ve iskemik olmayan priapizmin ayırıcı tanısındaki en önemli testtir. Aspirasyon sırasında kanın rengi ve yoğunluğunu gözlemek de ek bilgi verebilir. Elde edilen kanın pH'sı, kısmi oksijen ve karbondioksit basıncı düzeyi belirlenir.

Priapizmin değerlendirilmesinde, eğer teknolojik olanaklar varsa, penil renkli Doppler dupleks ultrasonografi (PDDU) ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. PDDU ile; iskemik priapizmde penil kan akımı genellikle izlenmez, iskemik olmayan

priapizmde kavernozaal arterlerde yüksek kan akımı mevcuttur. PDDU sırasında penisin yanısıra, perine ve tüm penil Őaftın değerlendirilmesi önerilir. Penil arteriyografi ise, baŐlangıĉ değerlendirmede önerilmez, ancak embolizasyon planlanan yüksek akımlı priapizmi olan hastalarda tercih edilir. İskemik veya iskemik olmayan priapizm ayırıcı tanısında penil arteriyografi oldukĉa invazif bir yöntem olarak kabul edilmektedir. İskemik priapizm olgularında, atak düzeltildikten sonra PDDU ile akımın sağlandığı kontrol edilebilir.

Son zamanlarda priapizmin değerlendirilmesinde MR görüntülemenin yeri olabileceğine dair veriler ortaya çıkmıŐtır. Ralph ve ark. tarafından medikal veya cerrahi tedaviye yanısız direnĉli priapizmi olan (24-72 saat) 50 olgunun değerlendirmesinde MR kullanılmıŐ ve elde edilen bulgulara göre penil protez implantasyonu tercih edilmiştir (61). Buna göre; korpus kavernozumdaki düz kas nekrozunun derecesi MR'la belirlenerek definitif tedavi rahatlıkla uygulanabilmektedir. Ek olarak MR'la priapizme neden olabilecek olası bir metastaz odağı ve arterio-sinuzoidal fistüller görüntülenebilmektedir.

2.3.5.1 Medikal Tedavi

Hemodinamik zelliklerinin tam olarak aĉıklanamadığı dönemde priapizm tedavisi iĉin, muhtemel vazokonstriktör etki ne sürülerek, ejakülasyonun sağlanması, buz torbaları, soğuk banyolar, soğuk su lavmanları, idrar yapmak, egzersiz gibi bazı yaklaŐımlar uygulanmaktaydı. Oral yoldan kullanılan terbutalin, psödoefedrin ve etilefrin gibi bazı ilaĉlar da kullanılmaktaydı. Her ne kadar oral terbutalinle 4 saatten kısa süren priapizm olgularının bir kısmında plaseboya göre daha iyi başarı elde edilmiŐse de, 2009 Konsültasyon Toplantısı sonuĉlarına göre, priapizm tedavisinde oral ajanlar önerilmemekte, iskemik priapizmin ilk basamak tedavisi iĉin intrakavernoza aspirasyonla korpus kavernozumun dekompresyonunun sağlanması önerilmektedir (16) Tek baŐına aspirasyon, özellikle kısa süreli priapizm olgularının %36'sında detmesansın sağlanması ve ağrının giderilmesini sağlayarak hastaları rahatlatmaktadır. Aspirasyona serum fizyolojik enjeksiyonunun eklenmesinin tek baŐına aspirasyona göre ek katkı sağlamayacağı AUA kılavuzunda ileri sürülse de, Ateyah ve arkadaşları, aspirasyon ve soğuk serum fizyolojik irrigasyonunun (%66) tek baŐına aspirasyona göre (%24) daha başarılı olabileceğini bildirmiŐtir (62). Tek baŐına aspirasyon ve irrigasyona göre (%24-36), aspirasyon-irrigasyona alfa adrenerjik ajan enjeksiyonunun eklenmesi

(%43-81) başarı oranını yükseltmiştir (63)

Ancak, 2009 Konsültasyon Raporu, korporal aspirasyon ve intrakavernoz sempatomimetik ajan uygulanmasını ilk basamak standart yaklaşım olarak önermektedir (16). Aspirasyon işlemi taze kan gelene kadar tekrarlanabilir. Fenilefrin, etilefrin, efedrin, epinefrin, norepinefrin ve metaraminol gibi sempatomimetik ajanlar, kavernoza düz kas kontraksiyonuyla ereksiyonu sonlandırabilirler. İskemik priapizmde alfa adrenerjik ajanların başarısını karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bunların genel olarak başarı oranları, priapizm süresine bağlı olmak koşuluyla, ortalama %43-81 arasında değişmektedir.

Sempatomimetiklerin erişilebilirliği ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir. Sempatomimetik ajanların bazıları hem alfa adrenerjik etkiyle periferel damarlarda konstriksiyon hem de beta adrenerjik etkiyle kardiyak inotropik ve kronotropik etki gösterebilir. Bu yüzden, girişim sırasında hastanın monitorize edilerek, başağrısı, göğüs ağrısı, akut hipertansiyon, refleks bradikardi, taşikardi, palpasyon ve kardiyak aritmi gibi istenmeyen yan etkiler açısından izlenmesi gerekir. Kardiyovasküler riski olan hastalarda EKG monitorizasyonu önemlidir. Sempatomimetikler içinde, eğer elde mevcutsa, en uygunu yalnızca alfa adrenerjik etkisi olan fenilefrindir. Bu ajan, 200 mcg/mL serum fizyolojik dozunda ve her seferinde 0.5-1ml uygulanacak şekilde korpus kavernoza enjekte edilmelidir. Uygulama, her 5-10 dakikada bir yinelenmelidir. Maksimum uygulama miktarı konusunda herhangi bir öneride bulunulmamıştır. Çocuklarda ve kardiyovasküler riski olan hastalarda daha düşük dozlar uygulanmalıdır.

“Stuttering” iskemik priapizmde, iskemik priapizmdeki ilk basamak yaklaşıma ek olarak gelecekteki atakların önlenmesi hedeflenmelidir. Hemoglobinopatiye bağlı tekrarlayan iskemik priapizmi olan olgularda günlük alfa adrenerjik kullanımı yararlı olabilir. Bu amaçla, günde uygulanabilecek etilefrin dozu 25-100 mg olarak önerilmektedir (64). Bu tedaviyle, “stuttering” priapizimli olguların %72’sinde atakların sıklığı ve süresinin azaltılabileceği bildirilmiştir. Orak hücreli anemisi olan çocuklarda, günde 2 kez, 0,25mg/kg oral etilefrin verilmesi önerilmektedir (65). İlaç tedavisinin yatmadan önce verilmesinin daha yararlı olacağını ileri sürenler bulunmaktadır.

GnRH agonistleri de tekrarlayan priapizm ataklarının önlenmesinde kullanılabilir. Burada amaç; ereksiyon üzerindeki androjenik etkinin baskılanmasıdır. Erişkinlerde kullanımı sırasında, libidonun azalabileceği, fertilitenin etkilenebileceği, sıcak basması ve jinekomastrasiye yol açabileceği ve cinsel fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği akıld tutulmalıdır. GnRH agonistleriyle doğrudan hipofizer baskılama

yapılabileceği gibi, ketokonazol gibi androjenlerin testiküler ve adrenal sentezini engelleyen ajanlar da kullanılabilir. Randomize kontrollü bir çalışmada, dietilstilbestrolün (DES) de antiandrojenik etkiyle priapizm ataklarını engelleyebileceği ileri sürülmüştür (66) Dokuz olguluk bu seride, hastaların %50'sinden fazlasında atakların yinelediği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ajanlar, cinsel matürasyonun tamamlanmadığı olgularda önerilmez. Potansiyel kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle DES kullanımı konsültasyon tarafından önerilmemektedir.

GnRH agonistlerine gerekirse korporal alfa adrenerjik ajan enjeksiyonu eklenerek, “stuttering” priapizm ataklarının sıklığı azaltılabilir (67). GnRH agonistlerinin bırakılması genellikle atakların yinelenmesine yol açmaktadır.

Sıçan ve insanlarda tekrarlayan priapizm tedavisinde ereksiyonu engelleyici etkisi nedeniyle GABA reseptör aktivitesi olan baklofen de kullanılmıştır. Nörolojik lezyonu olan hastalarda, gecelik 40 mg baklofenin priapizm ataklarını azaltabileceği ileri sürülmüştür (68).

Ayrıca, günlük oral PDE-5 inhibitörleri de bu olgularda atakların yinelenmesini önleyebilir. Bialecki ve Bridges tarafından sildenafilin “stuttering” priapizmdeki paradoksik etkisi ilk kez 3 orak hücre anemili olguda bildirilmiştir.(54) Her ne kadar bu etkisi sildenafilin etki mekanizmasına ters gözüксе de, priapizm patofizyolojisinde PDE-5 disregülasyonunun rol oynadığı bilimsel olarak gösterildikten sonra, PDE-5 inhibitörlerinin bu patolojiyi düzeltebileceği hayvan çalışmalarıyla ortaya konmuştur (57). Bu bulguya dayanarak, ilk kez Burnett ve ark., tadalafil ve sildenafilin günlük kullanımının “stuttering” priapizm ataklarını ortadan kaldıracabileceğini küçük bir olgu serisinde klinik olarak göstermiştir (70, 71). PDE-5 inhibitörleri, normal erektil fonksiyonu bozmadan, PDE-5 disregülasyonunu ortadan kaldırmaktadır. Günde 25-50 mg sildenafil veya haftada 2-3 kez 5-10 mg tadalafille tedaviye, atak ortadan kaldırıldıktan sonra başlanmaktadır. Halen devam eden, “stuttering” priapizmde PDE-5 inhibitör kullanımının test edildiği çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları merakla beklenmektedir.

Yüksek akımlı priapizmde, tedavi amacıyla korporal aspirasyon ve alfa adrenerjik ajan enjeksiyonu önerilmemektedir. Bunun yerine, PDDU değerlendirmesiyle tanıyı kesinleştirdikten sonra, ilk aşama yaklaşım izlem olmalıdır. Hasta arzu etmedikçe acil koşullarda embolizasyon uygulanmaz. Bunun yerine, hastayla işlemin olası sonuçları ve başarısı tartışıldıktan sonra, elektif koşullarda embolizasyon planlanmalıdır.

2.3.5.2 Selektif Embolizasyon

Selektif arteriyel embolizasyon, yüksek akımlı priapizmi olan hastalarda standart tedavi yöntemidir. Embolizasyonda geçici veya kalıcı materyaller kullanılabilir. Embolizasyonun ortalama başarısı yüksek olmasına karşın, olguların %30-40'ında rekürrens söz konusu olabilir (72). Selektif pudendal kateterizasyon ve embolizasyon tekniklerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Yüksek akımlı priapizmin embolizasyonla tedavisi ve cerrahi uygulamaları karşılaştıran herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır. Seçilecek teknik belirlenirken, teknik olanaklar ve cerrahın deneyimi göz önüne alınmalıdır. Cerrahi teknikte amaç; kavernozaal arterlerin bağlanması ya da fistülün eksizyonudur. Kavernozaal arterlerin bağlanmasının ED'yle sonuçlanabileceği akılda tutulmalıdır. Buna karşın, fistül eksizyonu başarıyla gerçekleştirilirse erektil fonksiyon korunabilecektir. Bu işlemler yapılırken, intraoperatif olarak renkli Doppler US'dan yararlanılabilir.

2.3.5.3 İskemik Priapizmin Cerrahi Tedavisi

Yineleyen korporal aspirasyon ve alfa adrenerjik ajan enjeksiyonuna yanıtız iskemik priapizm olgularında cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Alfa agonist kullanımının kontrendike olduğu malign veya kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan veya monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalarda aspirasyon başarısızsa, alfa adrenerjik ajan kullanmaksızın doğrudan cerrahi yaklaşım daha uygun olacaktır. Cerrahi tedaviyi planlarken; hastanın bazal erektil fonksiyonu, priapizm atağının süresi, cerrahinin riskleri ve yararları değerlendirilmeli, hastanın bilgilendirilmiş yazılı onayı alınmalıdır.

ISSM Standart Komitesi, 72 saate kadar olan priapizmde şant uygulamasının gerekebileceğini belirtmiştir. Geçmişte yapılan çalışmalarda elde edilen bulgulara göre; 24 saatten uzun süren priapizmde olguların %90'ın ED gelişebileceği bildirilmekteydi (73). Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar farklı sonuçlara ulaşmıştır. Korporal aspirasyon ve intrakavernozaal adrenerjik ajan enjeksiyonu ile, priapizm süresi 12 saatten az olan olguların hepsinde, 12-24 saat arasında olanların %78'inde ve 24-36 saat arasında olanların %44'ünde erektil fonksiyonun spontan olarak ya da sildenafil ile korunabildiği bildirilmiştir. Ancak 36 saatten uzun süren ataklarda, erektil fonksiyonun hiç bir hastada korunamadığı vurgulanmıştır (74).

Şant cerrahisinde amaç, kavernoza düz kas oksijenizasyonunun sağlanmasıdır. Arzu edilen amaca, korporo-glanüler, korporo-spongios veya doğrudan korporo-venöz yolla ulaşılabilir. Şant cerrahisinde başarı göstergesi kavernoza açıklıktır. Şant seçimine ilk olarak distal yaklaşımdan başlanmalı, başarısız olduğunda proksimale doğru gidilmelidir. Başarıyı değerlendirmek için; gözlem, korporal gaz analizi, renkli Doppler US ve penisin kompresyon manevrası kullanılabilir.

Bazı otörler, medikal tedaviye yanıtız iskemik priapizmde, doğrudan penil protez implantasyonunu önermektedirler. Ralph ve arkadaşları, korporal aspirasyon ve alfa adrenerjik ajan enjeksiyonunun başarısız olduğunda 24-72 saatlik iskemik priapizmi olan 50 olguda doğrudan penil protez implantasyonunu tercih etmişlerdir (61). Ancak, bu araştırmacılar, korporal düz kas nekrozunu MR görüntülemeyle ortaya koyduktan sonra protez cerrahisini uygulamışlardır. Lue ve arkadaşlarının tarif ettiğı ve uzamış iskemik priapizmi olgularda başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayan T-şant tekniğı, penil protez implantasyonundan önce düşünülmesi gereken bir yöntem olabilir. Protez implantasyonunun erken veya geç dönemde uygulanmasına, olası yararları ve riskleri hasta ile tartışıldıktan sonra karar verilmelidir.

3. MATERYAL METOD

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onayı alındıktan sonra Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından deney hayvanları ve araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi. Denek olarak sağlıklı, erkek Sprague Dawley cinsi, ağırlığı 220- 300 gr olan ratlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan ratların hepsi preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık ve nem ortamında tutuldu ve standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Çalışmada toplam 56 adet Sprague Dawley rat kullanıldı. Denekler 12 saatlik aydınlık, karanlık siklusler oluşturularak standard kafeslerde 8 grup halinde 7 gün muhafaza edildi. Denekler gruplara randomizasyon ile seçildi ve her bir grup 28 ratdan oluşan kontrol (su) ve çalışma (ilaç= bir AT II reseptör antagonisti olan losartan) gruplarına ayrıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubu kendi içerisinde 4 gruba ayrıldı ve her grupta 7 adet rat bulundu. Kontrol grubundaki ratlara 7 gün boyunca standart laboratuvar yemi ve su verildi, çalışma grubundaki ratlara ise ilaveten 7 gün boyunca günde bir kez olmak kaydı ile 40 mg/kg/gün dozda losartan oral gavaj yolu ile verildi (75). Deneklere 7 gün sonunda penektomi yapıldı.

3.2 Deneysel Model

Deney yapılacak laboratuvara getirilen hayvanlara sterilizasyon şartları göz önünde bulundurularak intraperitoneal yoldan verilen 100 mg/kg ketamin hydrochlorid ile genel anestezisi sağladı. Anestezi yapılan hayvanlar supin pozisyonunda yatırıldı ve vakum yöntemi ile iskemik priapizm oluşturuldu. Priapizm oluşturmak için 50 cc çam uçlu enjektör penis köküne yerleştirildi ve vakumlandı. Ereksiyon oluştuktan sonra, 18 F Foley sondadan transvers olarak 1 mm kalınlığında kesilip çam uçlu enjektörün ucuna önceden geçirilmiş olan konstrüksiyon bandı penis köküne yerleştirildi ve penisin erekte olarak kalması sağlandı (4,6).(Resim 1, 2, 3)

3.2.1. Çalışma Grupları

1. GRUP (4 saatlik iskemik priapizm + su): 7 adet rattan oluştu. Her bir rata 4 saatlik iskemik priapizm oluşturuldu ve 4 saat sonunda priapizm sonlandırıldı.

2. GRUP (4 saatlik iskemik priapizm + İlaç): 7 adet rattan oluştu. Her bir rata 4 saatlik iskemik priapizm oluşturuldu ve 4 saat sonunda priapizm sonlandırıldı.

3. GRUP (12 saatlik iskemik priapizm + su): 7 adet rattan oluştu. Her bir rata 12 saatlik iskemik priapizm oluşturuldu ve 12 saat sonunda priapizm sonlandırıldı.

4. GRUP (12 saatlik iskemik priapizm + İlaç): 7 adet rattan oluştu. Her bir rata 12 saatlik iskemik priapizm oluşturuldu ve 12 saat sonunda priapizm sonlandırıldı.

5. GRUP (24 saatlik iskemik priapizm + su): 7 adet rattan oluştu. Her bir rata 24 saatlik iskemik priapizm oluşturuldu ve 24 saat sonunda priapizm sonlandırıldı.

6. GRUP (24 saatlik iskemik priapizm + İlaç): 7 adet rattan oluştu. Her bir rata 24 saatlik iskemik priapizm oluşturuldu ve 24 saat sonunda priapizm sonlandırıldı.

7. GRUP (48 saatlik iskemik priapizm + su): 7 adet rattan oluştu. Her bir rata 48 saatlik iskemik priapizm oluşturuldu ve 48 saat sonunda priapizm sonlandırıldı.

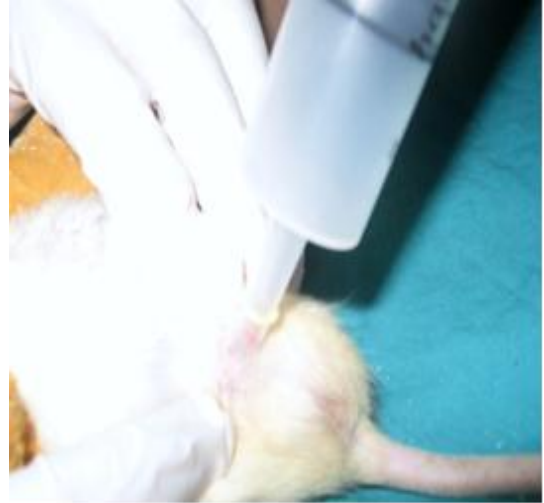
8. GRUP (48 saatlik iskemik priapizm + ilaç): 7 adet rattan oluştu. Her bir rata 48 saatlik iskemik priapizm oluşturuldu ve 48 saat sonunda priapizm sonlandırıldı.

3.2.2. İlaç Dozu ve Süresi

İlaç grubundaki ratlara losartan distile su ile çözündürüldükten sonra oral gavaj yolu ile düzenli olarak ağırlıkları tarılarak 40 mg/kg/gün dozunda verildi (75). İlaç işlem yapıldığı günden itibaren 7 gün süreyle günlük olarak verildi. Diğer gruplardaki ratlara sadece su verildi. (Resim 4)



Resim 1: Priapizm oluşturmak için kullanılan malzemeler



Resim 2: Vakum yöntemi ile priapizm oluşturulması



Resim 3: İskemik priapizm



Resim 4: Ratlara gavaş ile ilaç ve su verilmesi

3.2.3. Cerrahi İşlem

7 gün sonunda tüm gruptaki ratlara intraperitoneal yoldan verilen 100 mg/kg ketamin hydrochlorid ile genel anestezisi sağladı. Ratlar supin pozisyonda yatarak intra kardiyak enjeksiyon yolu ile kan örnekleri alındı. Daha sonra anestezik maddenin letal dozda intrakardiyak enjeksiyonu ile ratlar sakrifiye edildi. Ratlar sakrifiye edildikten sonra penis dokuları proksimalden kesilerek alındı. Distal penisteki kıkırdak doku ayrıldıktan ve kavernoöz doku üzerindeki tunika albugia tabakasına kadar penisi

saran dokular uzaklaştırdıktan sonra korpus kavernozumları içeren doku örnekleri patolojik inceleme için %10'luk tamponlanmış formalinde tespit edildi.

3.3. Parametreler

3.3.1 Biyokimyasal Parametreler

Biyokimyasal değerlendirmeler Kahramanmaraş Sütcü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Alınan kan örnekleri 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı.

Rat β aktin (ACTS) :ACTS seviyesi ELIZA'yla ölçüldü. Bu donanımda mevcut olan Mikro titre tabakası, ACTS'a özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya örnekler; ACTS'ye özgü biyotin-konjugat antikor preparasyon ile daha sonra uygun mikro titre tabaka çukurlarına eklendi ve Horse Radish Peroxidase (HRP)'ye konjugat edilmiş Avidin her mikro tabaka çukuruna eklendi ve kuluçkaya bırakıldı. Daha sonra, bir TMB (3,3',5,5' tetramethyl-benzidine) substrat solusyonu her çukura eklendi. Sadece ACTS, biotin konjuge edilmiş antikor ve enzim konjuge edilmiş Avidin içeren çukurlar renkte değişim gösterir. Enzim substratlı tepki, sülfürik asit solusyonu eklenerek sona erdirildi ve renk değişimi, 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Örneklerdeki ACTS konsantreleri, daha sonra örneklerin O.D'sini standart eğriyle kıyaslayarak kararlaştırıldı. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Rat TGF- β 1 : Rat TGF- β 1 seviyesi ELIZA'yla ölçülmüştür. Bir anti-rat TGF- β 1 kaplı antikor, mikro çukurların üzerine adsorbe edilir. Örnekte bulunan Rat TGF- β 1 veya Standart, mikro çukurlara adsorbe edilmiş antikorlara birleşir. Bir biyotin-konjugatlı anti-rat TGF- β 1 antikorunu eklendi ve ilk antikorla yakalanmış olan rat TGF- β 1'e birleşir. Devamındaki kuluçkada bağlantısız olan biyotin konjugatlı anti-rat TGF- β 1 antikorunu bir yıkama adımı süresince ortadan kaldırılır. Streptavidin- HRP eklenir ve biyotin konjugatlı anti-rat TGF- β 1 antikoruna birleşir. Devamındaki kuluçkada bağlantısız olan Streptavidin-HRP bir yıkama adımı süresince ortadan kaldırılır, ve HRP'li substrat solusyon reaktifi çukurlara eklendi. Renkli bir ürün, örnekte veya standartta bulunan rat TGF- β 1 miktarına oranla oluşur. Tepki asit eklenmesi yapılarak sona erdirildi ve emilim 450 nm'de ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Rat kollajeni tip 1 (Col 1): Col 1 seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Mikrotiter tabakası Col 1 için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler Col 1 için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor ve avidin konjuge HRP eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak inkube edildi. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi. Sadece Col 1, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örnekler renk değişikliği içerecektir. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm \pm 2 nm dalgaboyunda spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki Col 1 konsantrasyonu örneklerin O.D'lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Rat trombospondin 1 (TSP1): TSP 1 seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Mikrotiter tabakası TSP 1 için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler TSP 1 için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor ve avidin konjuge HRP eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak inkube edildi. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi. Sadece TSP 1, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örnekler renk değişikliği içerecektir. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm \pm 2 nm dalgaboyunda spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki TSP 1 konsantrasyonu örneklerin O.D'lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Rat α -düz kas aktin (α -SMA): α -SMA seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Mikrotiter tabakası α -SMA için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler α -SMA için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor ve avidin konjuge HRP eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak inkube edildi. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi. Sadece α -SMA, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örnekler renk değişikliği içerecektir. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm \pm 2 nm dalgaboyunda spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki α -SMA konsantrasyonu örneklerin O.D'lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Rat Smad 1(SIP 1): SIP 1 seviyesi ELIZA yöntemi ile hesaplandı. Mikrotiter tabakası SIP 1 için spesifik bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler SIP 1 için özel olarak hazırlanmış biotin-konjuge antikor ve avidin konjuge HRP eklenmiş uygun mikrotiter tabakalara konularak inkube edildi. Sonrasında her birine TMB substrat solusyonu eklendi. Sadece SIP 1, biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örnekler renk değişikliği içerecektir. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm \pm 2 nm dalgaboyunda spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki SIP 1 konsantrasyonu örneklerin O.D'lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi.

3.3.2 Histopatolojik Parametreler

3.3.2.1. İmmunohistokimyasal Uygulamalar

Histopatolojik değerlendirmeler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapıldı. Alınan penil kavernoöz 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 kırışıklıkları açılın diye 37-40 C° 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 , Masson trikrom ve Aktin boyaları ile boyama yapıldı ve örnekler (Olympus BX50 ® Tokyo, Japonya) ışık mikroskopunda dokulardaki fibrozis düzeyi incelendi.

3.4 İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında gruplar arasındaki farklılığın incelenmesinde Kruskal Wallis testi, farklılığı oluşturan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

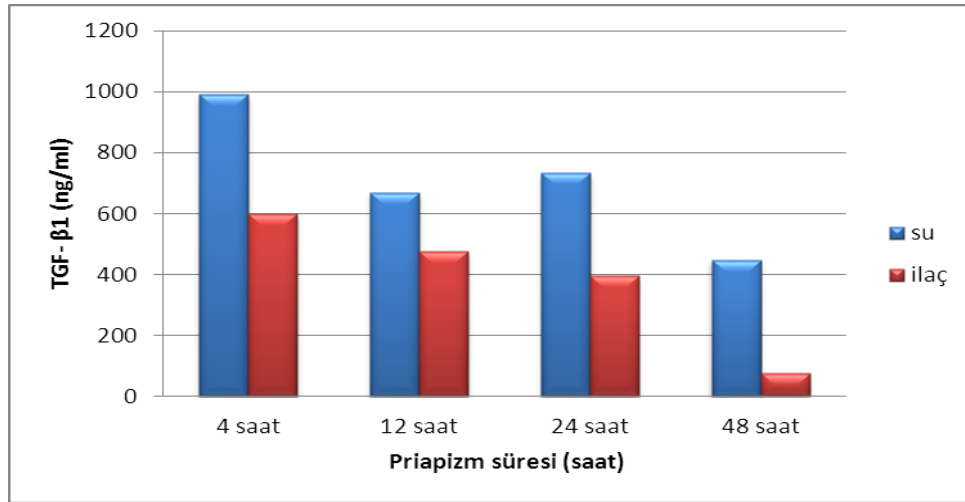
4-BULGULAR

4.1 Biyokimyasal Bulgular

4.1.1 TGF- β 1 değerleri (ng/ml)

	Su Grubu (min –med -max) (ortalama \pm sd)	ilaç Grubu (min-med-max) (ortalama \pm sd)	P değeri
4 saat	364,8-831,8-2484,5 990,9 \pm 750,9	37,3-568,4-957,1 598,4 \pm 332,9	0,482
12 saat	442,9-687,2-843,3 666,8 \pm 145	115,8-551,7-634,1 476,5 \pm 205,2	0,045
24 saat	617,5-712,2-868,4 732,6 \pm 126,6	324,2-374,9-507,2 395,3 \pm 86,7	0,034
48 saat	193,8-412,3-776,1 448,6 \pm 241,9	29,5-38,4-157,4 75,1 \pm 7,4	0,045

Tablo 1: Deneklerin TGF- β 1 değerleri



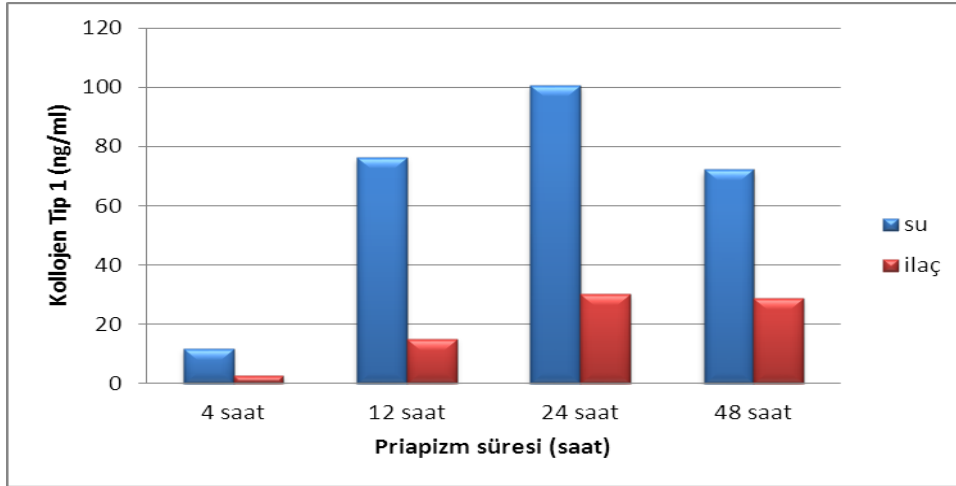
Grafik 1: Deneklerin TGF- β 1 değerleri grafiği

Grupların TGF- β 1 değerleri karşılaştırıldığında 12, 24 ve 48 saat iskemik priapizm oluştulan gruplarada su verilen gruplara göre ilaç verilen gruplarda anlamlı bir azalma saptandı ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0,05$). Sadece 4 saatlik iskemik priapizm oluşturulan gruplardada ilaç verilen grubun değerlerinin (med: 568,4; ort: 990,9 \pm 332,9) sadece su verilen grubun değerlerine (med: 831,8; ort: 598,4 \pm 750,9) göre daha iyi olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.1.2 Kollajen Tip 1 değerleri (ng/ml)

	Su Grubu (min –med -max) (ortalama ±sd)	ilaç Grubu (min-med-max) (ortalama±sd)	P değeri
4 saat	4,83-11,83-27,50 13,71±7,55	0,83-2,73-8,90 3,68±2,83	0,004
12 saat	11,91-76,46-140,57 68,31±53,99	6,98-14,96-67,77 24,03±22,32	0,144
24 saat	73,21-100,74-115,49 96,45±21,42	14,42-30,08-38,53 28,28±10,06	0,034
48 saat	52,03-72,79-125,02 80,66±34,24	16,36-28,79-63,89 36-34±24,65	0,157

Tablo 2: Deneklerin Kollajen Tip 1 değerleri



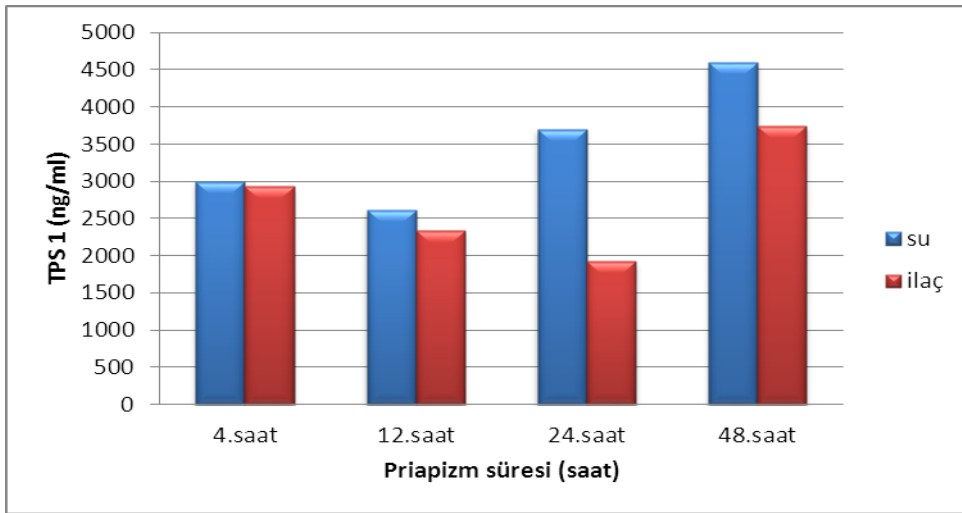
Grafik 2: Deneklerin Kollajen Tip 1 değerleri grafiği

Grupların kollajen tip 1 değerleri karşılaştırıldığında ortalama ve ortanca değerler açısından 4, 12, 24 ve 48 saatlik iskemik priapizm oluşturulan gruplarda ilaç verilen gruplar sadece su verilen gruplara göre oldukça dşuk değerlere sahipti. Bu farklar 4 saatlik ve 24 saatlik iskemik priapizm gruplarında istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0,05$). 12 saatlik ve 48 saatlik iskemik priapizm gruplarında su ve ilaç grubu arasında istatistiksel olarak fark ($p > 0,05$) saptanamamasına rağmen grafik 2’ de grldğu gibi ilaç verilen grupta kollajen tip 1 düzeyleri daha dşuk olarak bulunmuştur.

4.1.3 TSP 1 değerleri (ng/ml)

	Su Grubu (min –med -max) (ortalama ±sd)	ilaç Grubu (min-med-max) (ortalama±sd)	P değeri
4 saat	1525-2193-5605 2998±1548	1134-3043-4311 2925±1021	0,949
12 saat	1205-1667-4856 2618±1653	1127-1861-4881 2335±1436	0,715
24 saat	2528-4047-4514 3696±1038	1168-1844-2833 1922±762	0,077
48 saat	3605-4824-5120 4593±715	2995-3890—4361 3749±693	0,154

Tablo 3: Deneklerin TSP 1 değerleri



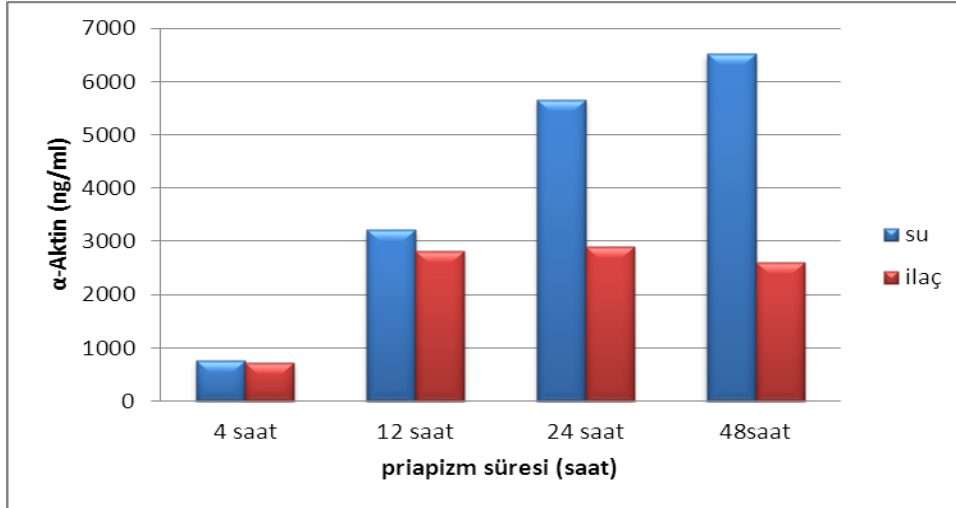
Grafik 3: Deneklerin TSP 1 değerleri grafiği

4, 12, 24 ve 48 saatlik iskemik priapizm gruplarında sadece su verilen gruplar ile ilaç verilen grupların TSP 1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Bununla birlikte aynı süre iskemiye maruz bırakılan grupların ilaç verilen gruplarında TSP 1 ortalama değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. İskemiyeye daha fazla maruz kalan 24 ve 48 saatlik iskemik priapizm gruplarında ortalama değerler açısından farkın daha da fazla olduğu görüldü. (Grafik 3)

4.1.4 α -aktin değerleri (ng/ml)

	Su Grubu (min –med -max) (ortalama \pm sd)	ilaç Grubu (min-med-max) (ortalama \pm sd)	P değeri
4 saat	408,8-815,6-1160 768,2 \pm 278,4	570-740-900 731,8 \pm 131,8	0,848
12 saat	807-4384-5210 3220,8 \pm 2136	528-1420-6924 2825,8 \pm 2740,6	1,000
24 saat	5102-5522-6366 5663,3 \pm 643,7	1956-2995-3649 2898,7 \pm 773,5	0,034
48 saat	5820-6366-7523 6518,7 \pm 719,3	1536-2762-3522 2606,6 \pm 1002	0,034

Tablo 4: Deneklerin α -aktin değerleri



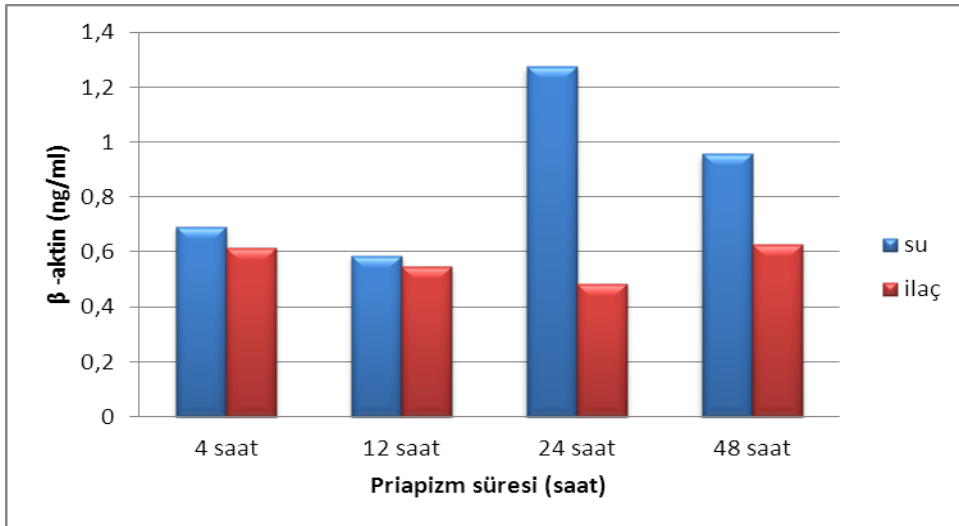
Grafik 4: Deneklerin α -aktin değerleri grafiği

Grupların α -aktin değerleri karşılaştırıldığında; 4 saatlik iskemik priapizm su grubu değerleri (med: 815,6; ort: 768,2 \pm 278,4) ile ilaç grubu değerleri (med: 740; ort: 731,8 \pm 131,8) arasında çok az bir fark olduğu görüldü (p> 0,05). 12 saatli iskemik priapizm ilaç grubu α -aktin değerleri (med: 1420; ort: 2825,8 \pm 2740,6) su grubu α -aktin değerlerine (med: 4384; ort: 3220,8 \pm 2136) göre farkın daha belirgin olmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı (p> 0,05). İskemi süresinin daha uzun olduğu 24 ve 48 saatlik iskemik priapizm gruplarında α -aktin değerleri açısından su ve ilaç grupları arasında fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0,05).

4.1.5 β -aktin değerleri (ng/ml)

	Su Grubu (min –med -max) (ortalama \pm sd)	ilaç Grubu (min-med-max) (ortalama \pm sd)	P değeri
4 saat	0,167-0,886-1,143 0,689 \pm 0,397	0,013-0,657-1,027 0,616 \pm 0,358	0,655
12 saat	0,411-0,616-0,706 0,587 \pm 0,108	0,642-0,544-0,680 0546 \pm 0,073	0,272
24 saat	0,269-1,734-1,821 1,274 \pm 0,872	0,404-0,512-0,522 0,487 \pm 0,055	0,476
48 saat	0,128-0,686-2,326 0,956 \pm 0,686	0,070-0,295-1,515 0,626 \pm 0,777	0,480

Tablo 5: Deneklerin β -aktin değerleri



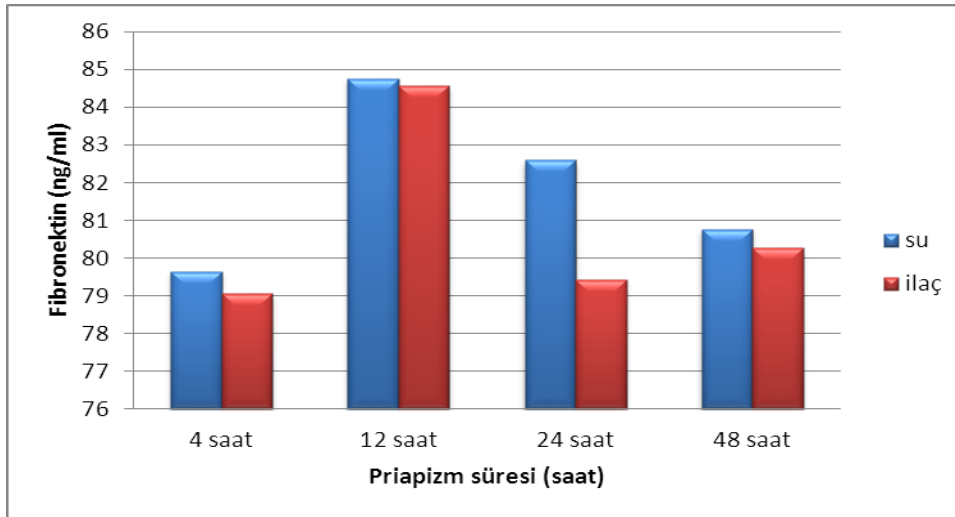
Grafik 5: Deneklerin β -aktin değerleri grafiği

β –aktin değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında 4, 12, 24 ve 48 saatlik iskemik priapizm gruplarından ilaç verilen gruplar ile su verilen gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanamamış olmasına rağmen ortalama ve ortanca değerlerin ilaç gruplarında aynı saat su gruplarına göre daha düşük olduğunu saptadık. Ortalama ve ortanca değerler açısından fark iskemi süresinin daha uzun olduğu 24 ve 48 saatlik gruplarda daha belirgindi. (Tablo 5, Grafik 5)

4.1.6 Fibronektin değerleri (ng/ml)

	Su Grubu (min –med -max) (ortalama ±sd)	ilaç Grubu (min-med-max) (ortalama±sd)	P değeri
4 saat	51,78-81,82-110 79,64±17,63	17,46-81,32-103,10 79,05±29,12	0,749
12 saat	80,21-82,38-93,69 84,75±5,61	76,48-85,76-90,01 84,56±4,69	0,855
24 saat	76,40-82,80-88,60 82,60±6,10	73,40-79,60-88,60 80,30±6,29	0,593
48 saat	77,10-80,57-84,81 80,76±3,17	70,99-80,69-89,10 80,26±9,06	1,000

Tablo 6: Deneklerin fibronektin değerleri



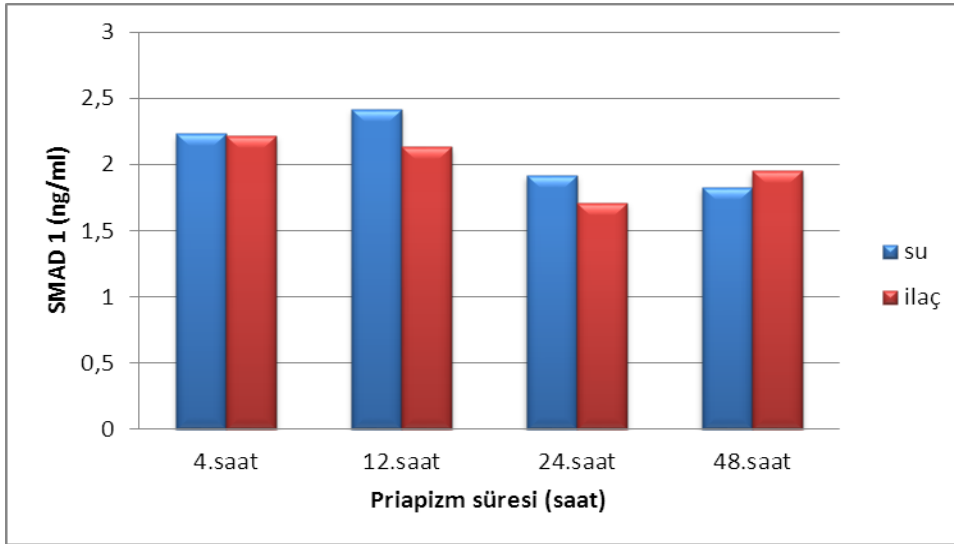
Grafik 6: Deneklerin fibronektin değerleri grafiği

4, 12, 24 ve 48 saatlik iskemik priapizm su ve ilaç grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İlaç verdiğimiz gruplarda fibronektin değerlerinin ortalaması, aynı süre priapizm oluşturulan su gruplarına göre aradaki fark hafifte olsa beklediğimiz gibi daha düşüktü. (Tablo 6, Grafik 6)

4.1.7 Smad 1 değerleri (ng/ml)

	Su Grubu (min –med -max) (ortalama ±sd)	ilaç Grubu (min-med-max) (ortalama±sd)	P değeri
4 saat	1,87-2,01-3,73 2,24±0,66	1,15-2,24-3,07 2,22±0,79	0,482
12 saat	1,18-2,78-3,83 2,42±1,08	1,48-2,06-3,21 2,12±0,59	0,784
24 saat	1,48-2,09-2,19 1,92±0,384	1,24-1,79-2,02 1,71±0,33	0,289
48 saat	1,04-1,55-3,16 1,82±0,92	1,75-1,79-2,33 1,95±0,32	0,289

Tablo 7: Deneklerin Smad 1 değerleri

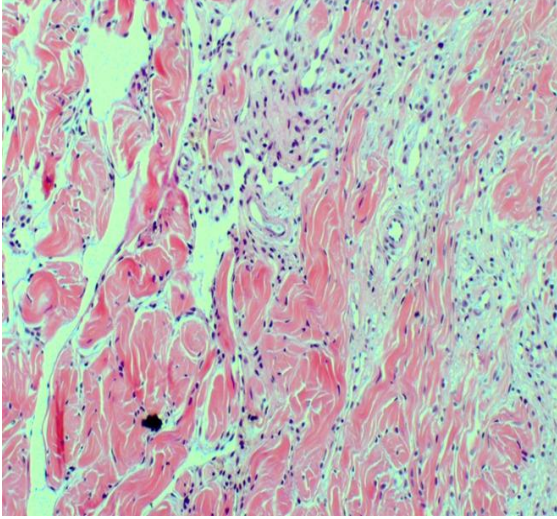


Grafik 7: Deneklerin Smad 1 değerleri grafiği

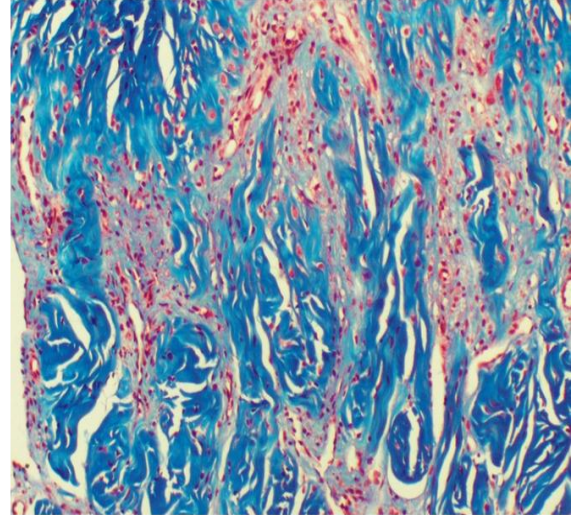
Fibrosis oluşumunda alternatif bir yoldan aktivasyon gösteren ve bloke olduğunda az da olsa antifibrotik etki gösteren SMAD 1 proteini değerleri karşılaştırıldığında aynı süre priapizm oluşturulan grupların su ve ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$).

4.2 Histopatolojik Bulgular

1. GRUP (4 saatlik iskemik priapizm + su): Tunika albuginea çevresinde enflamasyon, ödem, ve vasküler proliferasyon, distalde belirgin fibrozis, proksimalde hafif ödem izlendi. (Resim 5, 6)

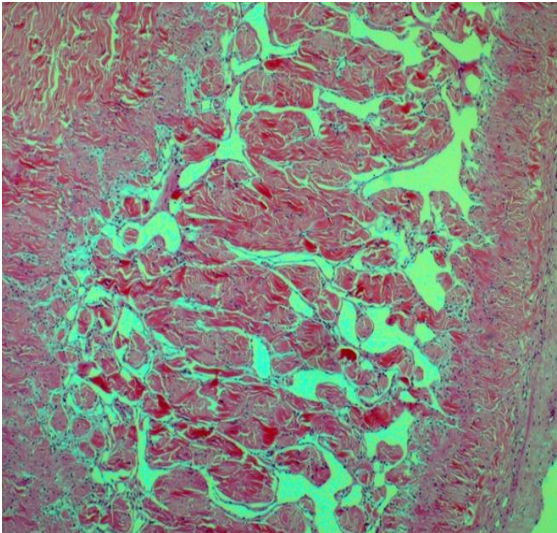


Resim 5: 4 saat priapizm su grubu H&E

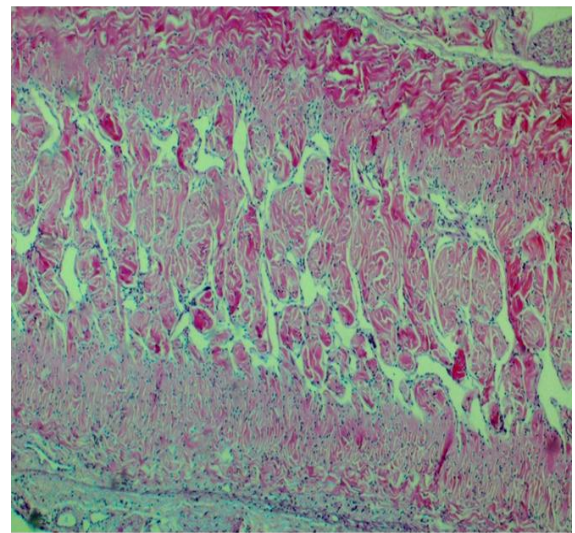


Resim 6: 4 saat priapizm su grubu trikrom

2. GRUP (4 saatlik iskemik priapizm + İlaç): Belirgin patoloji saptanmamakla birlikte distalde minimal fibrozis izlendi. (Resim 7, 8)

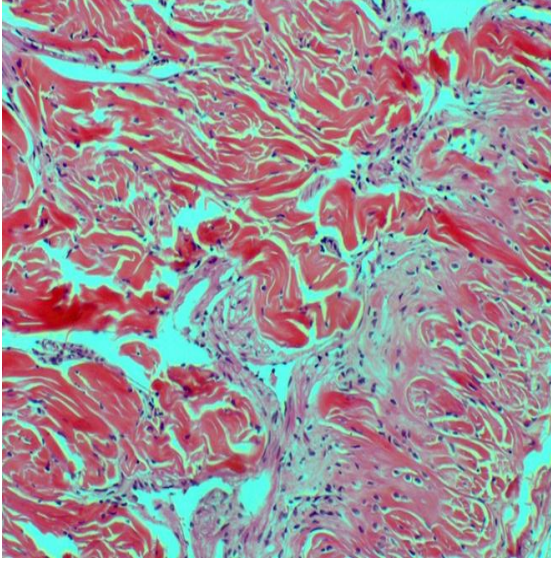


Resim 7: 4 saat priapizm ilaç grubu H&E

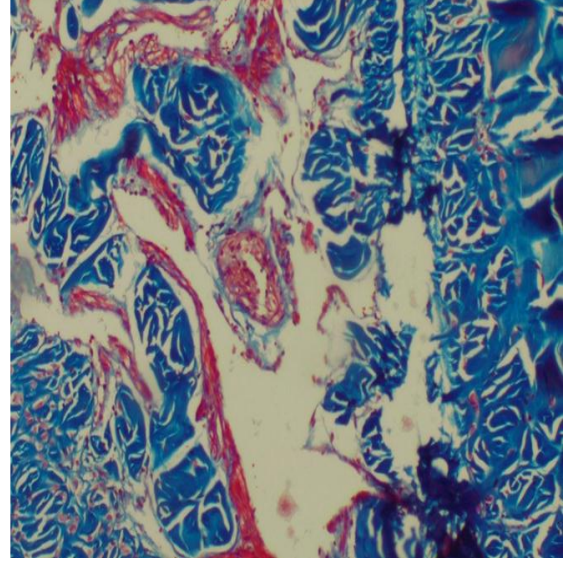


Resim 8: 4 saat priapizm ilaç grubu trikrom

3. GRUP (12 saatlik iskemik priapizm + su): Tunika albuginea çevresinde inflamasyon sinüzoidlerde hafif konjesyon, minimal fibrozis izlendi. (Resim 9, 10)

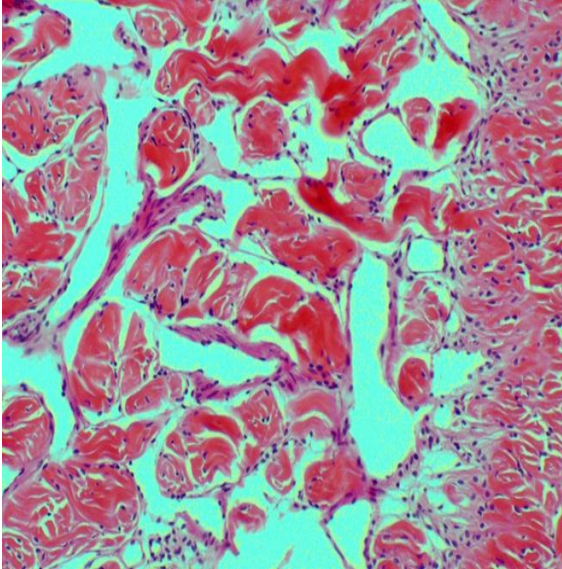


Resim 9: 12 saat priapizm su grubu H&E

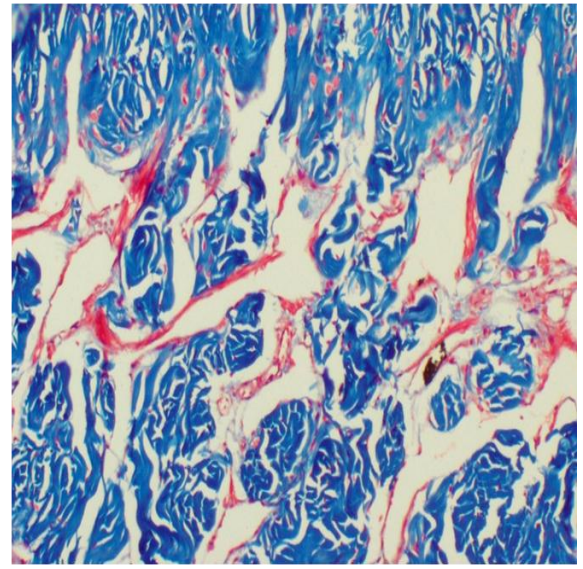


Resim 10: 12 saat priapizm su grubu trikrom

4. GRUP (12 saatlik iskemik priapizm + ilaç): Tunika albuginea çevresinde inflamasyon, sinüslerde genişleme, konjesyon, ödem, kas tabakası hipertrofisi, distalde fibrozis olduğu fakat proksimalde fibrozis olmadığı görüldü. (Resim 11, 12)

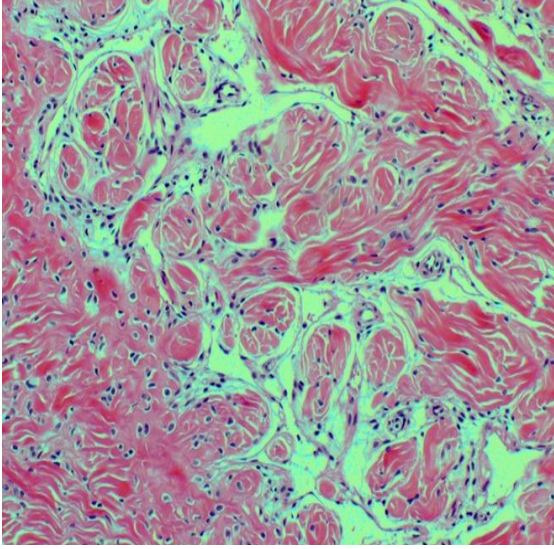


Resim 11: 12 saat priapizm ilaç grubu H&E

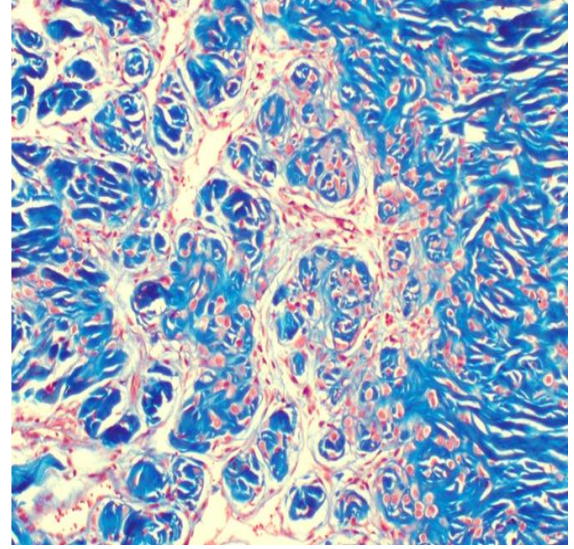


Resim 12:12 saat priapizm ilaç grubu trikrom

5. GRUP (24 saatlik iskemik priapizm + su): Orta derece de denebilecek daha belirgin fibrozis bulguları, sinüslerde hafif konjesyon ve dilatasyon, distalde iskemik nekroz bulguları izlendi. (Resim 13, 14)

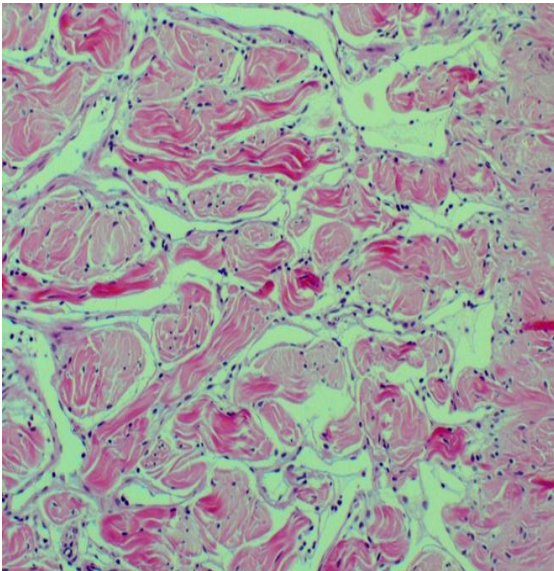


Resim 13: 24 saat priapizm su grubu H&E

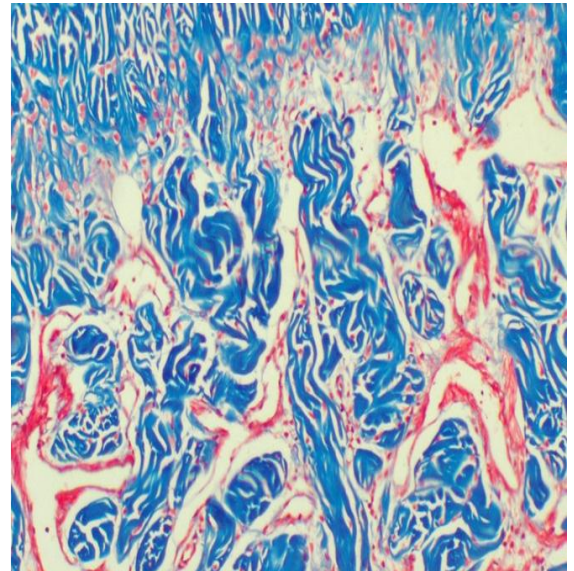


Resim 14: 24 saat priapizm su grubu trikrom

6. GRUP (24 saatlik iskemik priapizm + İlaç): Proksimalde minimal fibrozis bulguları, sinüslerde hafif dilatasyon ve konjesyon, sinüzoidal kas tabakasında belirginleşme, distalde iskemik nekroz bulguları izlendi. (Resim 15, 16)

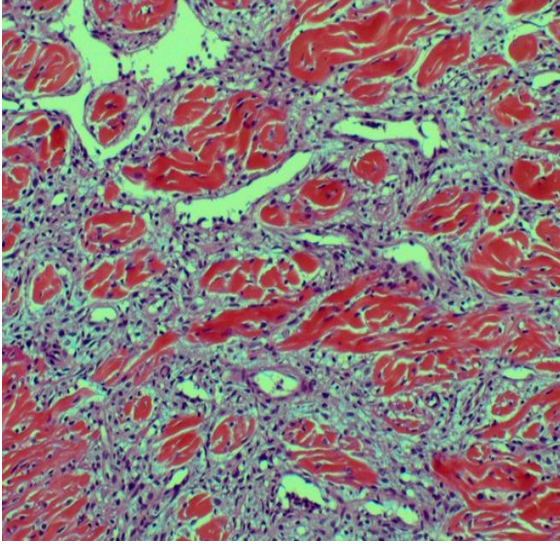


Resim 15: 24 saat priapizm ilaç grubu H&E

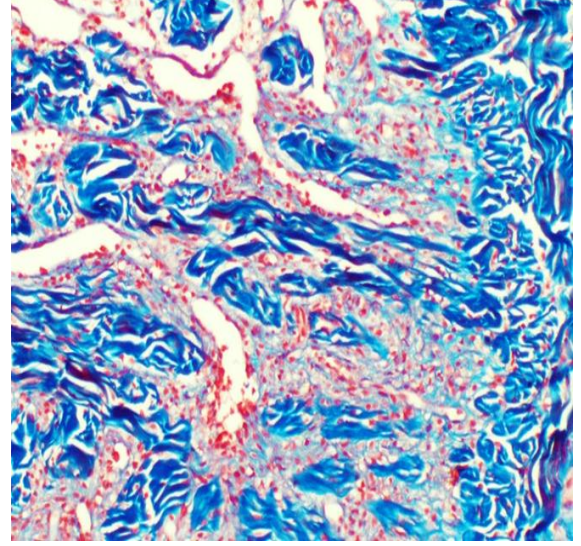


Resim 16: 24 saat priapizm ilaç grubu trikrom

7. GRUP (48 saatlik iskemik priapizm + su): Distalde iskemik nekroz bulguları, konjesyon, proksimalde orta derece de denebilecek fibrozis bulguları görüldü. (Resim 17, 18)

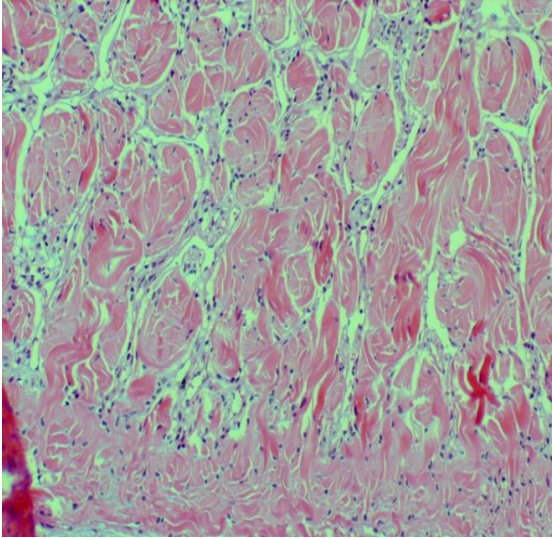


Resim 17: 48 saat priapizm su grubu H&E

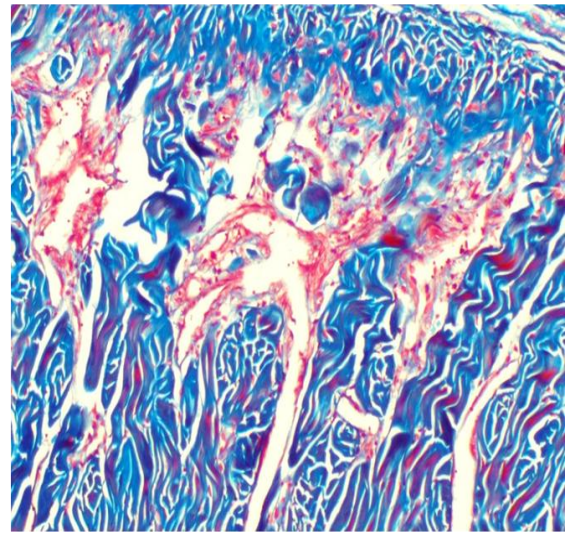


Resim 18: 48 saat priapizm su grubu trikrom

8. GRUP (48 saatlik iskemik priapizm + İlaç): Sinüzoidlerde hafif konjesyon, sinüslerde ve tunika albugineada kollajende kabalaşma, sinüslerde kas tabakasında belirginleşme, sinüslerde kollajen kabalaşmasına bağlı baskılanmış görünüm, proksimalde minimal fokal fibrozis bulguları izlendi. (Resim 19, 20)



Resim 19: 48 saat priapizm ilaç grubu H&E



Resim 20: 48 saat priapizm ilaç grubu trikrom

5- TARTIŞMA

Priapizm cinsel stimölasyon ve orgazm olmaksızın devam eden uzamış ereksiyon halidir. İskemik priapizm ise, peniste kapalı kompartman sendromuna neden olan vazokonstriktif ve vazoregölatur sistemin dengesizliğinden kaynaklanan gerçek bir ürolojik acildir ve bu sendrom biyokimyasal olarak hipoksi, hiperkapni ve asidoz ile karakterizededir (76, 77). İskemik priapizmde, kavernoza düz kasta ultrastruktural değişiklikler 12 saat sonra interstisiyel ödem olarak kendini gösterirken, 24 saate kadar sinüzoidal endotel hücre hasarı, bazal membran parçalanması ve trombosit adezyonu görölmektedir. 48 saat sonunda sinüzoidlerde trombüs gösterilirken, fibroblast benzeri hücrelerinde görölmesi düz kas nekrozunun başladığını göstermektedir. Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalırsa (>24 saat) kavernoza düz kaslarda nekroz, irreversibl korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelir (1). Biz de bu çalışmamızda; uzamış iskemik priapizmin istenmeyen, geridönüşümsüz etkilerini önlemek için, fibrozis önleyici etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olan, bir AT II reseptör blokeri olan losartanı kullandık. Ratlarda 4, 12, 24 ve 48 saatlik priapizm oluşturup 7 gün boyunca oral gavaj ile 40 mg/kg dozunda verdiğimiz losartanın korpus kavernoza dokusundaki fibrozis üzerine olan etkilerini araştırdık.

Anjiotensin II (AT II), Renin-Anjiotensin Sistemi (RAAS)'nin asıl, aktif mediatörüdür. Kan volümü ve vasküler rezistansı düzenlemedeki önemli rolünden dolayı, kardiyovasküler homeostazın düzenlenmesinde anahtar rol oynar. AT II'nin geniş spektrumlu bir doku hedefi vardır; adrenaller, böbrekler, beyin, hipofiz bezi, damar düz kasları ve sempatik sinir sistemi gibi. Anjiotensin sadece dolaşımda bulunan hormon olmayıp, aynı zamanda beyin, kalp, böbrek ve kan damarları gibi pek çok dokuda da üretilir. Böylelikle, AT II hem parakrin hem de otkrin hormon görevi yapar. Hücre büyümesinde proliferasyon ve ekstrasellüler matriks oluşumunu da kontrol eden önemli görevler üstlenmiştir. Diğer peptid hormonlar gibi AT II de hedef hücrelerin plazma membranlarında yerleşik bulunan reseptörler aracılığı ile etki eder (78).

Anjiotensin II'nin hipertansiyon patogenezindeki rolünün anlaşılması sonrasında hipertansiyon tedavisinde AT II'yi hedef haline getirmiştir. Ayrıca, AT II'nin kalp yetmezliğindeki ventrikül hipertrofisi ve fibrozis gelişimi, damarlarda media hipertrofisi, miyokard enfarktüsü sonrası remodeling, böbrekte nefroskleroz gibi yapısal değişikliklere neden olduğunun saptanması üzerine ARB'lerin kullanım alanlarının sadece hipertansiyonla sınırlı olmadığını ortaya koymuştur (79-81).

ARB'ler iyi tolere edilen ve yan etkileri az olan ilaçlardır. Etkilerini AT 1 reseptörlerini bloke ederek RAAS'ı baskılayarak gösterirler. Yapılan birçok çalışmada bu ilaçların hipertansiyon tedavisinde etkili oldukları ortaya konmuştur. ARB'ler ile ilgili ilk çalışmalar 1970'li yıllarda başlanmış ve ilk olarak saralazin bulunmuş ancak oral biyoyararlanımının düşük olması ve parsiyel agonistik etkileri gibi istenmeyen özellikleri nedeniyle pratik olarak kullanılamamıştır. 1980'li yıllarda nonpeptit yapılı ARB'lerin bulunması ile bu grup ilaçlar hipertansiyon tedavisinde etkin olarak kullanılmaya başlanmışlardır. Nonpeptit yapılı ARB'lerden ilk olarak bulunan losartan'dır. Klinik kullanıma girmiş olan ARB'ler; losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan ve eprosartandır (79-81).

Çeşitli AT 1 reseptör antagonistleri arasında sadece losartanın primer olarak, AT 1 reseptörlerinden bağımsız reaksiyonlar ile antiinflamatuvar ve antiagregan etkisinin olduğunu gösteren çok miktarda kanıt vardır. Bu özellikler candesartan, valsartan ve ACE inhibitörleri gibi diğer AT II reseptör blokerlerinde saptanmamıştır (82). Losartan in vivo olarak aktive olan bir ön ilaçtır. Bu nedenle, losartan karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve losartandan AT 1 resöpterine 10 kat daha fazla afiniteye sahip EXP3174' e çevrilir. Losartanın diğer metaboliti olan EXP3179 antiinflamatuvar ve antiagregan özelliklere sahip olup, AT 1 resöptörüne bağlanan kısım ile ilişkili değildir (83). Bizde çalışmamızda hem AT II üzerinden hemde AT 1 reseptöründen bağımsız olarak antiinlamtuvar ve antifibrotik etki göstermesinden dolayı losartanı kullandık.

Losartan, antihipertansif özellikleri yanında kardiyak ve renal fibrozis insidansını azalttığı gösterilen antifibrotik bir ajandır (84, 85). Losartanın antifibrotik etkisi thrombospondin-1 (TSP-1) gibi TGF- β 1in AT II tip 1 reseptör ilişkili down regülasyonu ile aktif TGF- β 1 düzeyinin supresyonu ile oluşur (84,86).

İskemik nedenli fibrozisin patofizyolojik mekanizmalarından biri hipoksinin indüklediği TGF- β 1 in aşırı üretilmesidir (3, 87). TGF- β 1 invitro koşullarda korpus kavernozum düz kas hücrelerinde artmış kollajen sentezine neden olan pleotropik bir sitokindir (5, 88). Bu sitokinin korpus kavernozumda fibrozis oluşmasına neden olduğu ve TGF- β nin ekzojenöz tedavisin tip 1 tip ve tip 3 kollajen sentezini 2.5-4.5 kat arttırdığı gösterilmiştir (88). Daha da fazlası, TGF- β ' nin intrakavernoza enjeksiyonu histomorfometrik analizlerde tedavi ile korporal düz kasında doz bağımlı azalma göstermektedir (3). TGF- β doku kenarında geçici olarak fibroblastları etkileyerek fibronektin ve kollajen gibi matrix moleküllerinin sentezini uyarmakta olup sonuçta

sellüler matrice doğru bu bileşenlerin kümeleşmesini sağlamaktadır (89-91). İlk önce Ul-Hassan ve ark. TGF β ' nın priapizm de fibrozis mediatörü olduğunu göstermişlerdir. Papaverin ile indüklenen iskemik priapizm kanin modelinde TGF- β ' i nötralize eden ajanların, fibrozis indüksiyonunu aşmak için terapötik müdahalelerin hedefi olarak deney grubu (% 67.7), kontrol grubu (%16.7) ile karşılaştırıldığında TGF- β 1 mRNA sentezinin daha fazla olduğunu saptamışlar (5). Yapılmış önceki çalışmalarda losartan tedavisinin, vasküler düz kas hücrelerinde in vivo ve fare aortasında in vitro olarak intersitisyel fibrozisi geri çevirdiği ve normalleştirdiği ve extraselüler matrix proteinlerini ve TGF- β 1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (84, 92). Biz de yaptığımız çalışmada; 4, 12, 24 ve 48 saatlik priapizm oluşturduğumuz ratlarda aynı süre iskemiye maruz bıraktığımız gruplardan 40 mg/kg losartan verdiğimiz gruplarda TGF- β 1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştı ($p < 0.05$).

Son zamanlardaki AT II' in doku üzerindeki hareketliliğini gösteren buluşlar, bu peptidin kardiyovasküler hastalıklardaki rolünü anlamamızda çığır açtı (84). AT II, RAAS' ın vazoaaktif temel maddesidir, fizyolojik reaksiyonlara, vazokonstriksiyona ve aldosteron salınımına ve hücre büyümesine sebep olur. Endotelial ve düz kas hücrelerinde direk etkiye sahip biyolojik aktif mediatör olarak, lokal da etkilidir (93). AT II, nitrik oksit vazoprotektif ve vazodilatasyon etkisine karşın vazokonstriktif eikosanoit ve reaktif oksijen ürünlerinin artmış üretimi ile endotelial disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir (94). AT II, sadece endotelial disfonksiyona neden olmaz aynı zamanda insan vasküler düz kas hücrelerinin proinflamatuvar fenotipinin ekspresyonunu aktive eder (95) ve vasküler düz kas hücrelerinde AT 2 ve TGF- β fibronektin ve kollajen gibi EMP üretimi ve gen ekspresyonunu artırır (96). AT II uyarılmış TGF- β aktivasyonu ve artmış EMP sentezi yoluyla artmış TSP-1 ekspresyonunu uyarır. Belmadani ve ark. TSP-1 in RAAS aktivasyonu ile diabetes mellitusun fibrotik komplikasyonlarında aktif bir mediatör olduğunu gösterdiler (97). Cangüven ve ark. yaptıkları bir çalışmada, bilateral kavernoza sinir hasarı (BCNI) oluşturdukları ratlarda yedi günlük losartan tedavisi sonrasında fibrozis oluşumunda aktif rol alan mediatörlerden biri olan TSP-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamışlardır (75). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada aynı süre iskemik priapizme maruz kalan grupların su ve losartan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p > 0,05$) saptanmamakla birlikte ilaç verilen grupların ortalama değerlerinin daha düşük olduğu görüldü.

Fibrozisin spesifik biyokimyasal markırları olarak hidrokspirolin, kollajen ve fibronektinin miktarındaki artışlar doku travması sonrası ekstra sellüler matrikste iyi tanımlanmıştır (98). AT II, hem TGF- β 1 bağımlı hemde bağımsız yollar ile kollajen üretimini uyarmaktadır. Sonuç olarak losartan ve diğer RAAS inhibitörleri çeşitli deneysel fibrozis modellerinde ve hipertansif hastalarda renal ve kardiak fibrozis geri dönüşümünde kollajen tip 1, tip 3 ün ve bazal mebran kollajen tip 4 ün düzeyini azaltığı gösterilmiştir (99-103). Son zamanlarda Leungwattanakij ve ark. priapizm ile karşılaştırıldığında hipoksinin orta formu olan kavernoza nörotomize ratlarda TGF- β 1, hipoksi ile uyarılabilir faktör -1a (HIF-1a) ve kollajen tip1 ve tip 3 düzeylerinde artış olduğunu gösterdiler (104). Bizim çalışmamızda losartan ile tedavi edilen 4 ve 24 saatlik priapizm gruplarında kollajen tip 1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık ($p < 0.05$). 12 ve 48 saatlik priapizm gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte su gruplarına nazaran losartan verilen gruplarda kollajen tip 1 düzeylerinde gözle görülür bir azalma olduğunu saptadık.

Cangüven ve ark. yaptıkları çalışmada, BCNI sonrası korpus kavernoza dokusunda fibronektin ve α -aktin düzeylerinin önemli bir artış gösterdiğini ve yedi günlük losartan tedavisi sonrası fibronektin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu ortaya koydular (75). Bizde 4, 12, 24 ve 48 saat iskemik priapizm oluşturduğumuz ratlarda su ve ilaç grupları arasında; fibronektin, α -aktin ve β -aktin düzeylerini karşılaştırdık. Aynı süre iskemiye maruz kalan su ve ilaç gruplarının fibronektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p > 0,05$). Grupların α -aktin düzeyleri karşılaştırıldığında 4 ve 12 saatlik iskemik priapizm su ve losartan grupları arasında ilaç grubunun değerleri daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). İskemi süresinin daha uzun olduğu 24 ve 48 saatlik gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Aynı süre iskemik priapizm oluşturulan grupların su ve ilaç grupları arasında β -aktin değerleri ilaç grubu lehine daha düşük gibi gözükmeyle birlikte aralarında istatistiksel olarak bir anlam bulunamadı.

TGF- β , Smad hücre içi sinyal kaskadı yoluyla sinyal transdüksiyonu yapan sitokin ailesinin bir üyesidir. Ek olarak TGF- β ; hastalık, inflamasyon, doku hasarına cevap olarak fibrozis formasyonunda yer almaktadır (105-107). TGF- β ; reseptör ilişkili Smad, Smad 2 ve Smad 3' ü aktive ederek fibrotik etkinin mediatörü olarak bilinir. TGF- β , aktivin reseptör benzeri kinase 5 (ALK5) olarak bilinen tip 1 reseptöre

bağlanır. ALK5 de serin treonin rezidülerinin fosforilasyonunu takiben Smad 2, Smad 3 sinyal moleküllerinin ana akışını fosforiller. Fosforilasyon olduğunda heteromerik kompleks oluşturan Smad 2 ve 3 Smad 4 ile nükleusa taşınır ve TGF- β yanıt genlerinin yani fibrozis ilişkili değişiklik genlerinin transkripsiyonunu regüle eder (108). Losartan ve ibersartan renin angiotensin aldosteron sisteminde AT II tip 1 resöptörü selektif olarak bloke ederler (109). AT 1 reseptör blokajı, TGF- β sinyalinde azalmaya sebep olur (110, 111). Bu antagonizma; serbest TGF- β plazma seviyesinde azalma, TGF- β yanıt genlerinin ekspresyonunda azalma ve fosforile Smad 2 gibi TGF- β sinyal kaskadında intraselüler sinyal moleküllerinin seviyelerinde azalma ile sonuçlanır (111). Son çalışmalar, ALK-1/Smad1 yolunun böbrek fibrozisinde önemli bir rol oynayabileceğini gösterdi (112-114). Bu çalışmalar ALK-1/Smad1 yolunun aktivasyonunun, fibrotik çeşitli hastalıkların ortak bir özelliğini temsil edebileceğini ve bu yolun organ fibrozisinin yönetiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Biz de iskemik priapizm oluşturduğumuz gruplarda losartan ve su grupları arasındaki Smad 1 düzeylerini inceledik ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Losartanın uzamış iskemik priapizmde kavernoöz doku üzerindeki fibrozisi önleyici etkilerinin değerlendirmesinde, Smad 2 ve Smad 3 düzeylerine bakılmasının gerektiği kanısına vardık.

Histopatolojik olarak gruplar karşılaştırıldığında; ilaç gruplarında aynı saatteki su gruplarına göre fibrozis düzeyinin daha düşük olduğu ve kavernoöz dokunun daha iyi korunduğu görülmektedir. Özellikle 4 saat gibi kısa süren iskemik priapizm olgularında ilaç verilen grupta herhangi bir patolojik bulgu saptanmamış olması losartan kullanımının kısa süreli priapizm olgularında doku hasarının tamamen önüne geçebileceğini düşündürmektedir.

12, 24, 48 saat iskemik priapizm oluşturulan gruplardan ilaç verilen gruplarda su gruplarına göre fibrozis düzeyinin daha az olması ve kas tabakasının daha iyi görülmesi uzamış iskemik priapizm olgularında losartan kullanımının doku hasarını minimele düşürdüğünü ve kavernoöz kas dokusunu koruduğunu düşündürmektedir.

6-SONUÇ

İskemik (düşük akımlı) priapizm orak hücreli anemi ve çeşitli antideprasan ilaçların neden olduğu uzamış ereksiyon durumudur. İntrakavernozal farmakoterapi iskemik priapizm insidansını arttırmaktadır. Tedavisiz iskemik priapizm korporal fibrozis ve uzun süreli erektil disfonksiyona neden olmaktadır. OHA'lı hastalarda genellikle priapizm tipi aralıklıdır. Özellikle tekrarlayan priapizm ataklarının olduğu OHA'lı hastalarda kavernöz dokuda fibrozis gelişme ve dolayısıyla erektil disfonksiyon gelişme olasılığı yüksektir. Biz de bu çalışmamızda, deneysel olarak ratlarda priapizm modeli oluşturarak, çeşitli çalışmalarda fibrozis gelişimini engellediği gösterilen, bir AT II reseptör blokleri olan losartanın korpus kavernozum dokusundaki fibrozis üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışma sonucunda, dokuların immünohistokimyasal incelemesi sonucu losartan verdiğimiz grupta kavernoza dokunun daha iyi korunduğunu gördük.

Biyokimyasal incelemede, su ve ilaç grupları arasında fibrozis mediatörü olan TGF- β 1, TSP-1, kollajen tip 1, fibronektin, α ve β aktin ve Smad 1 değişkenleri karşılaştırıldı. Hemen hemen tüm parametrelerin ilaç grubunda daha düşük olduğunu saptamamıza rağmen 12, 24 ve 48 saat priapizm gruplarında TGF- β 1 değerleri, 4 ve 24 saat priapizm gruplarında tip 1 kollajen ve 24 ve 48 saat priapizm gruplarında α -aktin değerleri losartan verilen grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Biz çalışmamızda losartanı 7 gün gibi kısa bir süre kullandık. Losartanın daha uzun süreli kullanımı halinde, istatistiksel ve klinik olarak sonuçların daha yüz güldürücü olacağını düşünmekteyiz.

7-KAYNAKLAR

1. Burnet AL. Pathophysiology of priapism: dysregulatory erection physiology thesis. *J Urol* 2003; 170(1): 26-34.
2. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol*. 1986 Jan;135(1):142-7
3. Nehra A. Transforming growth factor-b1 (TGF-b1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. *J Urol* 1999; 162: 910–915.
4. Sanli O, Armagan A, Kandirali E. TGF-beta1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *Int J Impot Res*. 2004; 16(6):492-7.
5. Ul-Hasan M, El-Sakka AI, Lee C. Expression of TGF-beta-1 mRNA and ultrastructural alterations in pharmacologically induced prolonged penile erection in a canine model. *J Urol*. 1998; 160(6 Pt 1):2263-6.
6. Evliyaoglu Y, Kayrin L, Kaya B. Effect of allopurinol on lipid peroxidation induced in corporeal tissue by veno-occlusive priapism in a rat model. *Br J Urol* 1997;0(3):476-9.
7. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997;157(5):1920-5.
8. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, et al. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *Urology* 1989; 141:437-443
9. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology*, Philadelphia 2007, 9: 719-749
10. Walsh PC, Retik BA, Vaughan Jr Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. *Campbell's Urology*, WB Saunders, Philadelphia. 1998, 89-130
11. Benson GS, Boileau M: The penis: Sexual function and dysfunction. *Adult and Pediatric Urology*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2002, 1935-1936

12. Kendirci M, Walls MM, Hellstrom W. Central nervous system agents in the treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2005; 32: 487-501.
13. Gratzke C, Angula J, Chitale K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 445- 475.
14. Anafarta K, Gülpınar Ö. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları: Fizyoloji. *Temel Üroloji*, Ankara 2011; 4:1099-1104.
15. Christ GJ. The penis as a vascular organ. *Urol Clin North Am*. 1995; 727-745.
16. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500.
17. Pohl J, Pott B, Kleinhans G. Priapism: A threephase concept of management according to etiology and prognosis. *Br J Urol* 1986;58:113-8.
18. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1980;140:1437-7.
19. Hoover NG, Fortenberry JD. Use of antivenin to treat priapism after a black widow spider bite. *Pediatrics* 2004;114:128-9.
20. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's Urology*, Philadelphia:W.B. Saunders;2002:1610-96.
21. Nelson JH 3rd, Winter CC. Priapism: Evolution of management in 48 patients in a 22 years series. *J Urol* 1977;117:455-8.
22. Aliyu ZY, Kato GJ, Taylor J, et al. Sickle cell disease and pulmonary hypertension in Africa: A global perspective and review of epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Hematol* 2008;83:63-70.
23. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis- associated pulmonary hypertension and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 2005;294:81-90.

24. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequela of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1652-62.
25. Kato GJ, Gladwin MT, Steinber MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007;21:37-47
26. Kato GJ, McGowan VR, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 2006;107:2279-85.
27. Merritt AL, Haiman C, Henderson SD. Myth: Blood transfusion is effective for sickle cell anemia associated priapism. *CJEM* 2006;8:119-22.
28. Birnbaum BF, Pinzone JJ. Sickle cell trait and priapism: A case report and review of the literature. *Cases J* 2008;1:429.
29. Larocque MA, Cosgrove MD. Priapism: A review of 46 cases. *J Urol* 1974;112:770-3.
30. de Jesus LE, Dekermacher S. Priapism in children: Review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:194-200.
31. Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, et al. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: The pathophysiology of nonischemic, high flow arterial priapism. *J Urol* 1990;143:129-32.
32. Dubocq FM, Tefilli MV, Grignon DJ, et al. High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. *Urology* 1998;51:324-6.
33. Brock G, Breza J, Lue TF, Tanagho EA. High flow priapism: A spectrum of disease. *J Urol* 1993;150:969-71.

34. Burgu B, Talas H, Erdeve O, et al. Approach to newborn priapism: A rare entity. *J Pediatr Urol* 2007;3:509-11.
35. Liguori G, Garaffa G, Trombetta C, Capone M, et al. High-flow priapism (HFP) secondary to Nesbit operation: management by percutaneous embolization and colour Doppler-guided compression. *Int J Impot Res* 2005;17:304-6.
36. Wolf JS, Lue TF. High flow priapism and glans hypervascularization following deep dorsal vein arterialization for vasculogenic impotence. *Urol Int* 1992;49:227-9.
37. McMahon CG. High flow priapism due to an arterial-sinusoidal fistula complicating initial venoocclusive priapism. *Int J Impot Res* 2002;14:195-6.
38. Rodriguez J, Cuadrado JM, Frances A, Franco E. High flow priapism as a complication of venoocclusive priapism. Two case reports. *Int J Impot Res* 2006;18:215-7.
39. Bertolotto M, Ciampalini S, Martingano P, Mucelli FP. High flow priapism complicating ischemic priapism following iatrogenic laceration of the dorsal artery during a Winter procedure. *J Clin Ultrasound* 2009;37:61-4.
40. Aoyagi T, Hayakawa K, Miyaji K, Ishikawa H, Hata M. Sildenafil induced priapism. *Bull Tokyo Dent Coll* 1999;40:215-7.
41. Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J, et al. Priapism in sickle cell disease;incidence, risk factors and complications-An international multicentre study. *BJU Int* 2002;90:898-902.
42. Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: A model for ischemicpriapism. *J Urol* 1994;151:259-62.
43. Broderick GA, Harkaway R. Pharmacologic erection:Timedependent changes in the corporal environment. *Int J Impot Res* 1994;6:9-16.
44. Muneer A, Cellek S, Dogan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res* 2005;17:10-8.

45. Saenz de Tejada I, Kim NN, Daley JT, Royai R, Hypolite J, Broderick GA, et al. Acidosis impairs rabbit trabecular smooth muscle contractility. *J Urol* 1997;157:722-6.
46. Munarriz R, Park K, Huang YH, et al. Reperfusion of ischemic corporal tissue: Physiologic and biochemical changes in an animal model of ischemic priapism. *Urology* 2003;62:760-4.
47. Jin YC, Gam SC, Jung JH, et al. Expression and activity of heme oxygenase-1 in artificially induced low-flow priapism in rat penile tissues. *J Sex Med* 2008;5:1876-82.
48. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, et al. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995;153:826-34.
49. Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, et al. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol* 2000;163:1992-8.
50. Jeong WI, Do SH, Yun HS, et al. Hypoxia potentiates transforming growth factor-beta expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Liver Int* 2004;24:658-68.
51. Beuzard Y. Transgenic mouse models of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 1996;3:150-5.
52. Bivalacqua TJ, Musicki B, Champion HC, Burnett AL. Phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy for priapism. *Textbook of erectile dysfunction*. 2nd edition. New York: Informa Healthcare;2009:428-33.
53. Mi T, Abbasi S, Zhang H, et al. Excess adenosine in murine penile erectile tissues contributes to priapism via A2B adenosine receptor signaling. *J Clin Invest* 2008;118:1491-501.
54. Bivalacqua TJ, Liu T, Musicki B, Champion HC, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase keeps erection regulatory function balance in the penis. *Eur Urol* 2007;51:1732-40.

55. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mason W, Musicki B, Burnett AL. Long-term phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy reduces priapic activity in transgenic sickle cell mice. *J Urol* 2006;175:387.
56. Bivalacqua TJ, Musicki B, Hsu LL, Gladwin MT, Burnett AL, Champion HC. Establishment of a transgenic sickle cell mouse model to study the pathophysiology of priapism. *J Sex Med* 2009;6:2494-504.
57. Champion HC, Bivalacqua TF, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1661-6.
58. Bivalacqua TJ, Burnett AL. Priapism: New concepts in the pathophysiology and new treatment strategies. *Curr Urol Rep* 2006;7:497-502.
59. Lin G, Xin ZC, Lue TF, Lin CS. Up and downregulation of phosphodiesterase-5 as related to tachyphylaxis and priapism. *J Urol* 2003;170:15-9.
60. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: Current principles and practice. *Urol Clin North Am* 2007;34:631-42.
61. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, Freeman A, Rees R, Christopher AN, et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol* 2009;56:1033-8.
62. Ateyah A, Rahman El-Nashar A, Zohdy W, Arafa M, Saad El-Den H. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. *J Sex Med* 2005;2:248-53.
63. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowsky RR, Heaton JP, Lue TF, et al. American Urological Association Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. Urological association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003;170:1318-24.
64. Okpala I, Westerdale N, Jegede T, Cheung B. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;118:918-21.

65. Gbadoe AD, Assimadi JK, Segbena YA. Short period of administration of diethylstilbestrol in stuttering priapism in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2002;69:297-8.
66. Chinegwundoh FI, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD004198.
67. Steinberg J, Eyre RC. Management of recurrent priapism with epinephrine self-injection and gonadotropin-releasing hormone analogue. *J Urol* 1995;153:152-3.
68. Rourke KF, Fischler AH, Jordan GH. Treatment of recurrent idiopathic priapism with oral baclofen. *J Urol* 2002;168:2552-3.
69. Bialecki ES, Bridges KR. Sildenafil relieves priapism in patients with sickle cell disease. *Am J Med* 2002;113:252.
70. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med* 2006;3:1077-84.
71. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Longterm oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006;67:1043-8.
72. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Leuret T, Levine L, Mulhall J, Perovic S, Ralph D, Stackl W. Priapism. *J Sex Med* 2004;1:116-20.
73. Pryor JP, Hehir M. The management of priapism. *Br J Urol* 1982;54:751.
74. Bennett N, Mulhall J. Sickle cell disease status and outcomes of African American men presenting with priapism. *J Sex Med* 2008;5:1244-50.
75. Canguven O, Logoda G et al: Losartan Preserves Erectile Function After Bilateral Cavernous Nerve Injury via Antifibrotic Mechanisms in Male Rats. *J Urology* 2009; 181: 2816-2822

76. Boderick GA, Harkaway R. Pharmacologic time-dependent changes in the corporal environment. *Impot Res* 1994;6:9–16
77. Muneer A, Cellek S, Ralph DJ, Minhas S. investigation of putative agents, using an in vitro model, prevent cavernosal smooth muscle dysfunction during lowflow priapism. *BJU Int* 2008;102:988–992
78. Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The Angiotensin IV system: Functional implications. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 23-52.
79. Dates JA, Brown NJ. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Harman JG, Limbird LE, Gilman AG. New York, McGraw-Hill Professional 2001;10:871-900.
80. Kayaalp SO. Antihipertansif ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 2002;10:429-464.
81. Chung O, Unger T. Pharmacology of angiotensin Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor anta-gonists. *Lancet* 2000;355: 637-645.96.
82. Sadoshima J Novel AT(1) receptor-independent functions of losartan. *Circ Res* 2002;90:754–756
83. Kramer C, Sunkomat J, Witte J, et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 2002;90:770–776
84. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK et al: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-121
85. Cohn RD, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- β -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007;13: 204–210.
86. Dietz HC TGF- β in the pathogenesis and prevention of disease: A matter of aneurysmic proportions. *J Clin Invest* 2010;120:403–407.

87. Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res* 1998;10:113–120
88. Moreland RB et al. PE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor- β 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995;153:826–834.
89. Leof EB, Proper JA, Gets MJ, Moses HL. Transforming growth factor β regulation of actin mRNA. *J Cell Physiol* 1986;127:83–88.
90. Ignatz RA, Massague' J. Transforming growth factor β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986;261:4337–4345.
91. Penttinen RP, Kobayashi S, Bornstein P. Transforming growth factor β increase mRNA for matrix proteins in the presence and absence of mRNA stability. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:1105–1108.
92. Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Esteban V, et al. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor- β -independent mechanism. *Circulation* 2005; 111: 2509.
93. Dzau VJ and Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* 1994; 89: 493.
94. Weber MA: The angiotensin II receptor blockers: opportunities across the spectrum of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: 183.
95. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P and Kubler W: Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623.
96. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V and Egido J: Molecular mechanisms of angiotensin II-induced vascular injury. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 73.

97. Belmadani S, Bernal J, Wei CC, Pallero MA, et al: A thrombospondin- 1 antagonist of transforming growth factor-beta activation blocks cardiomyopathy in rats with diabetes and elevated angiotensin II. *Am J Pathol* 2007; 171: 777.
98. Moon JA, Kim HT, Cho IS, Sheen YY and Kim DK. IN-1130, a novel transforming growth factor-beta type I receptor kinase (ALK5) inhibitor, suppresses renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 1234.
99. Yang F, Chung AC, Huang XR, Lan HY (2009) Angiotensin II induces connective tissue growth factor and collagen I expression via transforming growth factor- β -dependent and -independent Smad pathways: The role of Smad3. *Hypertension* 54:877–884.
100. Toblli JE, et al. Effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade by losartan on tubulointerstitial lesions caused by hyperoxaluria. *J Urol* 2002; 168:1550–1555.
101. Boffa JJ, et al. (2003) Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: Role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol* 14:1132–1144.
102. Lim DS, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789–791.
103. Khalil A, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist (losartan) downregulates transforming growth factor- β in experimental acute pyelonephritis. *J Urol* 2000; 164:186–191.
104. Leungwattanakij S et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl* 2003; 24: 239–245.
105. Li Y. et al. Transforming growth factor-beta1 induces the differentiation of myogenic cells into fibrotic cells in injured skeletal muscle: a key event in muscle fibrogenesis. *Am. J. Pathol.* 2004; 164:1007–1019
106. Sato, K. et al. Improvement of muscle healing through enhancement of muscle regeneration and prevention of fibrosis. *Muscle Nerve* 2003; 28:365–372

107. Gosselin, L.E. et al. Localization and early time course of TGF beta 1 mRNA expression in dystrophic muscle. *Muscle Nerve* 2004; 30:645–653
108. Massague J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev* 2000;14:627–44.
109. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001;103: 904-12.
110. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic Mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789-91.
111. Campistol JM, Iñigo P, Larios S, Bescos M, Oppenheimer F. Role of transforming growth factor-beta 1 in the progression of chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:Suppl 1: 114-6.
112. Abe H, Matsubara T, Iehara N, Nagai K, Takahashi T, Arai H, et al. Type IV collagen is transcriptionally regulated by Smad1 under advanced glycation end product (AGE) stimulation. *J Biol Chem* 2004;279:14201–6.
113. Takahashi T, Abe H, Arai H, Matsubara T, Nagai K, Matsuura M, et al. Activation of STAT3/Smad1 is a key signaling pathway for progression to glomerulosclerosis in experimental glomerulonephritis. *J Biol Chem* 2005;280:7100–6.
114. Matsubara T, Abe H, Arai H, Nagai K, Mima A, Kanamori H, et al. Expression of Smad1 is directly associated with mesangial matrix expansion in rat diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2006;86: 357–68.

7. ŐEKİLLER DİZİNİ VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1: Penis anatomisi, kavernöz cisimler ve venlerin ilişkisi	3
Şekil 2: Penisin enine kesiti	4
Şekil 3: Penisin arteriyel beslenmesi	5
Şekil 4: Penisin venöz drenajı	6
Şekil 5: Penil inervasyon.....	7
Şekil 6: Ereksiyonun santral mekanizmasında rol oynayan aracı moleküller	9
Şekil 7: Ereksiyonun başlatılması ve idamesini sağlayan moleküler mekanizmalar.....	11
Tablo 1: Deneklerin TGF- β 1 değerleri31
Tablo 2: Deneklerin Kollojen Tip 1 değerleri32
Tablo 3: Deneklerin TSP 1 değerleri33
Tablo 4: Deneklerin α -aktin değerleri.....	.34
Tablo 5: Deneklerin β -aktin değerleri.....	.35
Tablo 6: Deneklerin fibronektin değerleri.....	.36
Tablo 7: Deneklerin Smad 1 değerleri37

8.GRAFİKLER DİZİNİ VE RESİMLER DİZİNİ

Grafik 1: Deneklerin TGF- β 1 değerleri grafiği	31
Grafik 2: Deneklerin Kollojen Tip 1 değerleri grafiği.....	32
Grafik 3: Deneklerin TSP 1 değerleri grafiği	33
Grafik 4: Deneklerin α -aktin değerleri grafiği.....	34
Grafik 5: Deneklerin β -aktin değerleri grafiği.....	35
Grafik 6: Deneklerin fibronektin değerleri grafiği.....	36
Grafik 7: Deneklerin SMAD 1 değerleri grafiği.....	37
Resim 1: Priapizm oluşturmak için kullanılan malzemeler	26
Resim 2: Vakum yöntemi ile priapizm oluşturulması	26
Resim 3: İskemik priapizm	26
Resim 4: Ratlara gavaş ile ilaç ve su verilmesi	26
Resim 5: 4 saat priapizm su grubu H&E	38
Resim 6: 4 saat priapizmsu grubu trikrom.....	38
Resim 7: 4 saat priapizm ilaç grubu H&E	38
Resim 8: 4 saat priapizm ilaç grubu trikrom	38
Resim 9: 12 saat priapizm su grubu H&E	39
Resim 10: 12 saat priapizm su grubu trikrom	39
Resim 11: 12 saat priapizm ilaç grubu H&E	39
Resim 12:12 saat priapizm ilaç grubu trikrom	39
Resim 13: 24 saat priapizm su grubu H&E	40
Resim 14: 24 saat priapizm su grubu trikrom	40
Resim 15: 24 saat priapizm ilaç grubu H&E	40
Resim 16: 24 saat priapizm ilaç grubu trikrom	40
Resim 17: 48 saat priapizm su grubu H&E	41
Resim 18: 48 saat priapizm su grubu trikrom	41

Resim 19: 48 saat priapizm ilaç grubu H&E	41
Resim 20: 48 saat priapizm ilaç grubu trikrom	41