

79394

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

DİABETİK EREKTİL DİSFONKSİYONDA SERBEST RADİKALLERE BAĞLI

KAVERNOZ DOKU HASARLANMASI

UZMANLIK TEZİ

DR.ALPER TUNCAYENGİN

70394

ANKARA-1999

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
EREKTİL DİSFONKSİYON	3
SERBEST RADİKALLER	9
ANTİ OKSİDAN SİSTEMLER	14
DİABETES MELLİTUS	16
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	24
TARTIŞMA	29
SONUÇ	34
ÖZET	35
KAYNAKLAR	36

GİRİŞ

Yakın zamana kadar, erektil disfonksiyon vakalarının büyük bir kısmı psikojenik kabul edilirken, günümüzde ereksiyon fizyolojisi ile ilgili bilinenlerin artması, etyolojide büyük ölçüde organik patolojilerin rol oynadığını ortaya çıkarmıştır.

Feldman (28), 1987-89 yılları arasında, 1290 erkekte yaptığı çalışmada 40 yaşa kadar %5, 40-70 yaş arası %15 oranında erektil disfonksiyon bildirmiştir.

Penil ereksiyon kavernal ve vasküler düz kas gevşemesi, arterial akım hızında artma ve venöz oklüzyon gibi mekanizmaları içeren fizyolojik bir olaydır (58). Penil ereksiyon, santral, spinal ve periferik sinir sistemi ile sinüzoidal ve endotel düz kaslar gibi lokal faktörlerin etkileşimi sonucu gelişmektedir (58). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kavernal ve vasküler düz kas gevşemesinin periferik sinirlerden salınan non kolinerjik, non adrenerjik bir mediatör olan nitrik oksit (NO) ile olduğunu göstermiştir (67). Bu nedenle L-Arginin/NO yolunda etkili ilaçların erektil disfonksiyonda kullanılması uygun bir yaklaşım olarak kabul görmüştür (67).

Penil nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi, serum testosteron düşüklüğü, tip 1-2 diabet, adrenaektomi , kastrasyon ve kronik sigara içiciliği ile azalmaktadır (61). Buna ek olarak NOS enzimi testiste sertoli ve leydig hücrelerinde bulunmuş ve androjen üretimini etkilediği saptanmıştır (61,67). Ayrıca prostat ve seminal vesikülde saptanan NOS enziminin sperm maturasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (61). Jacop ve ark. (46) 1992 yılında, 21 empotan erkeğin kavernal dokusunda, elektrik saha stimülasyonu ile NO düzeylerine bakmışlar ve bu mediatörün korpus kavernal düz kas gevşemesinde ve penil ereksiyonda önemli rolü olduğunu göstermişlerdir.

Elde edilen kanıtlar toksik ve reaktif oksijen radikallerinin diabette de çok önemli rol oynadığını göstermektedir. Diabette uzun süreli hiperglisemi nedeniyle glikozun otooksidasyonu ve nonenzimatik protein glikozillenmesi olmakta ve membranlarda bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan oksidatif hasar membranlarda yapısal ve işlevsel bozukluklara yol açarak doku hasarı oluşturabilmekte ve erektil disfonksiyon ortaya çıkmaktadır (8,30 34,51).

Çalışmamızın amacı; erektil disfonksiyonu olan diabetik ve non diabetik iki grup hastada, ereksiyonun gerçek mediatörü olan nitrik oksitin son stabil ürünlerinden nitrit ve nitrat seviyelerini tespit ederek, bu mediatörün diabete bağlı erektil disfonksiyonda kaverno dokuda azalıp azalmadığını göstermek, diabetik erektil disfonksiyonda serbest radikallerin sebep olduğu doku hasarını gösteren malondealdehit (MDA) düzeyleri araştırılarak erektil disfonksiyona yol açıp açmadıkları ve serbest radikallere karşı defansif mekanizmanın bir enzimi olan glutatyon peroksidazın substratı; glutatyon (GSH) miktarlarına bakılarak serbest radikallere karşı vücudun savunma sistemlerinde bozukluk olup olmadığını araştırmaktır.

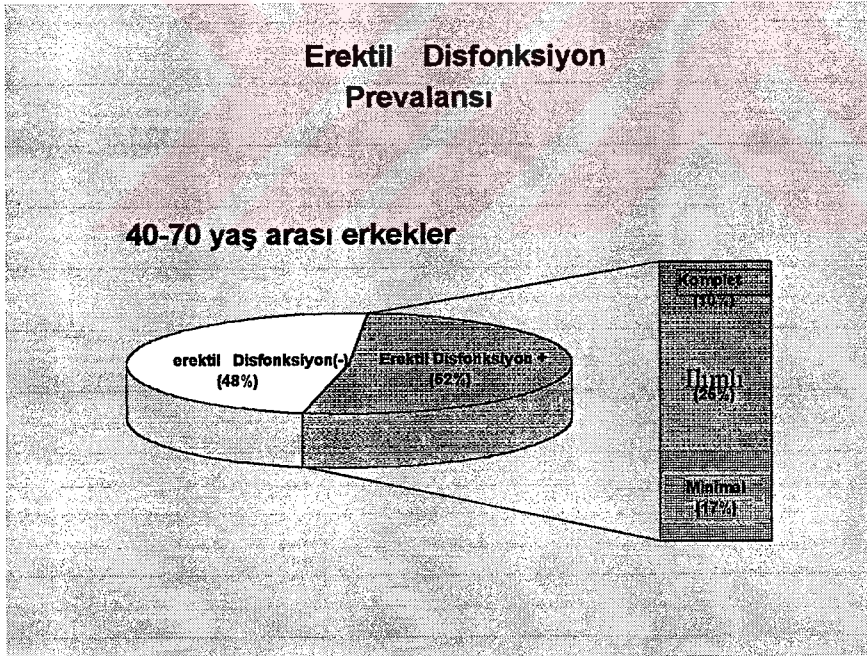
GENEL BİLGİLER

EREKTİL DİSFONKSİYON

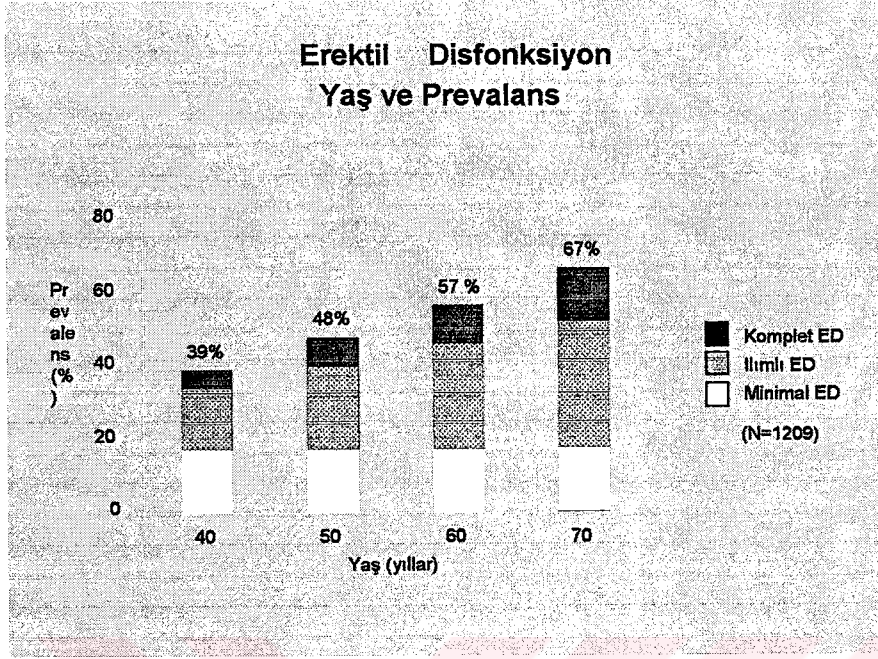
Son yıllarda penil ereksiyonla ilgili yapılan hemodinamik, farmakolojik, klinik ve laboratuvar çalışmaları, erkek seksüel disfonksiyon tanımlanmasında ve tedavisinde önemli mesafeler kazanılmasına neden olmuştur.

Eretil disfonksiyon; yeterli seksüel aktiviteyi sağlayacak ereksiyonu başlatma ve devam ettirmedeki kalıcı yetmezlik durumudur (71).

40-70 yaşları arası eretil disfonksiyon prevalansı, MMAS (Massachusetts Male Aging Study) tarafından %52 olarak rapor edilmiştir. Bunun % 17' si minimal, % 25' i ılımlı, % 10' u ise komplet eretil disfonksiyon olarak bildirilmiştir (27,71) (Şekil 1-2).



Şekil 1 .Eretil Disfonksiyon Prevalansı ve Derecelendirilmesi



Şekil 2. Eretil Disfonksiyonun Yaş Prevalansı

PENİL EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Penisin parasempatik, sempatik ve somatik olmak üzere üç tip innervasyonu vardır. Otonomik merkez medulla spinalisin sakral 2-4 ve torakal 12 lumbal 2 seviyelerindedir. Torakolumbal segmentten çıkan sinir lifleri inferior hipogastrik pleksusa, oradan da pelvik pleksusa gelirler. Bu pleksustan çıkan otonomik sinir lifleri kavernoöz sinir olarak seyreder. Bu sinir, prostat kapsülü içine girmeden önce pelvik fasia içinde yer alır ve prostata girdikten sonra prostatın posteriolaterali boyunca saat 5-7 hizasında, membranöz üretrada ise saat 3-9 hizasında seyreder (10). Sempatik sensitif sinirler penis ve perine cildindeki reseptörlerden köken alan ağrı, ısı, dokunma ve basınç duyularını üst merkezlere taşırlar (10).

Somatik motor sinirlerin merkezi sakral 2-4 segmentinin ventral boynuzundaki Onuf nükleusudur. Motor lifler pudental sinirle birleşerek bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslarını innerve eder.

Beyin ereksiyonda modülatör rol üstlenmektedir. Hipotalamus, limbik sistem, ventral talamus, supstansiya nigranın lateral bölgesi , orta beyin tegmental alanı, ponsun ventrolaterali ve medülla gibi birçok supraspinal bölge ereksiyonda görev alır (10,48).

Refleks, psikojenik ve noktürnal olmak üzere üç tip ereksiyon tarif edilmektedir (29). Genital stimulasyonla oluşan refleks ereksiyonun afferent kolu pudental sinir, efferent kolu ise sakral parasempatiklerdir. Bu yüzden servikal ve torasik spinal kord yaralanmalarında çoğunlukla refleks ereksiyon korunmaktadır (10,54). Görsel ve işitsel situmülasyonlar sonrası psikojenik ereksiyon oluşmaktadır. Uyarılar beyin kontrolu altında torakolumbar ve sakral merkezlere , oradan da kavernoza sinirlere ulaşır. Sakral kord lezyonlarında psikojenik ereksiyonun çok az görülmesi sakral bölgenin önemini vurgulamaktadır (10,54). REM uykusu esnasında görülen noktürnal ereksiyon, noktürnal penil tümessans testi (NPT) ile izlenebilmektedir. Gerek refleks, gerekse psikojenik ve hormonal empotansta noktürnal ereksiyon devam etmektedir (29,54,60).

Anatomi ve hemodinami

Penis, iki kavernoza ve bir spongioz korpustan oluşur. Corpus kavernoza; penisin dorsalinde, corpus spongiozum ise; distalde genişlemiş glans halinde başlar ve penisin ventral yüzünde iki corpus kavernoza arasındaki olukta seyrederek. Corpus spongiozum içinden üretra geçer. Her iki korpus, tunica albugenia ile sarılıdır (10,60).

Penisin ana arteri; Arteria iliaca internanın dalı olan a.pudentalis internadır. Bu arterin penise giden; bulboüretal, dorsal ve kavernoza arter olmak üzere üç dalı vardır. Kavernoza arter korpus kavernoza, dorsal arter glansı, bulboüretal arter ise, korpus spongiozumun kanlanmasını sağlamaktadır (10,54,60).

Penil ereksiyonun altı evreye ayrılmaktadır (35,60).

1- Flask evre: Nutrisyonel amaçlı minimal kan akımı vardır .

2- Latent evre (dolum evresi): Bu evrede penis uzar ve dolgunlaşır.En yüksek arteriel akım hızı bu evrededir.

3-Tümesans evresi: İntra kavernoza basınç artar, akım hızı azalmaya başlar, intra kavernoza basınç diastolik basıncı aşınca penise sadece sistolde kan dolar.

4-Tam ereksiyon evresi: İntra kavernoza basınç sistolik basıncın %80-90' ına ulaşmıştır.

5-Rijit ereksiyon: Kavernoza sinüs sitümülasyonu ile tam ereksiyon oluştuktan sonra pudental sinirin uyarılması iskiokavernoza kasın kontraksiyonuna neden olur. İntakavernoza basınç sistolik basıncın üstüne çıkar. Bu evrede arteriel akım durmuştur. Bu evre kısa sürdüğünden doku iskemisi ve nekroz gelişmez. İskelet kası bu fazda ereksiyona katılır.

6-Dezümesans evresi: Ejekülasyon veya erotik uyarımın sona ermesinden sonra sempatik tonik deşarj tekrar yerleşir, düz kas liflerinde tekrar kontrakte durum oluşur.

Penil ereksiyon mekanizması

Flask peniste sinuzoidal yapılar, arterler ve arterioller kontrakte, subtunika venüller ve emisser venler dilatedir. Erekte peniste ise arteriyel ve trabeküler düz kaslarda relaksasyon kavernoza vasküler rezistansta azalma arteriyel akımda artma ve venöz oklüzyon görülmektedir (60).

Arteriyel ve trabeküler düz kasların relaksasyonu ereksiyonda anahtar rol üstlenmektedir. İstirahat halinde adrenerjik uyarı etkisi altında flask haldeki peniste kontrakte arterioller nutrisyonel amaç için gerekli minimal kan akımına izin verirler (59,60). Nörotransmitterlerin salınımı veya alfa blokörlerin ve düz kas gevşeticilerin intrakavernoza enjeksiyonundan sonra, arteriyel ve sinuzoidal yapılarıdaki relaksasyon kavernoza vasküler

rezistansta azalmaya neden olarak arteriyel akımın artmasına ve dilate olmuş sinuzoidlerin yeterli akımla dolmasına neden olmaktadır (60,80).

Tunika albugenianın kapasitesi ölçüsünde uzayan ve genişleyen peniste gerek dilate sinuzoidal yapılar gerekse sinuzoidal yapılarla tunika albugenia arasında venöz yapıların oklüzyonu ile kan hapsolmaktadır (31,60,59).

Nörotransmitterler ve ereksiyonun farmakolojisi

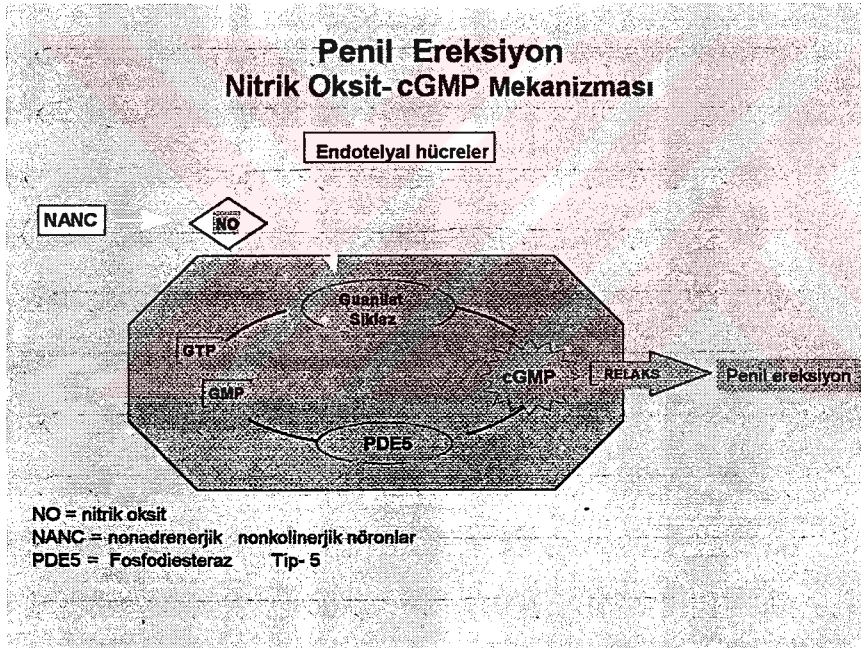
Penil ereksiyonun nöral kontrolü; kolinerjik, adrenerjik ve non adrenerjik-non kolinerjik nöroefektif sistemler tarafından olmaktadır (80).

Adrenerjik sistem kavernoza düz kaslarda kontraksiyon oluşturarak, peniste detümessansa neden olmaktadır. Adrenerjik sinir fiberlerinden salınan nörotransmitter norepinefrindir. Yapılan reseptör bağlanma çalışmalarına göre, kavernoza dokuda α reseptörler, β lara göre on kat fazla sayıdadır (33,80,89). Peniste sempatik kontraksiyon, post sinaptik α - 1a, 1b, 1c reseptörleri ile olmaktadır (33). Penil detümesansda endotelin, trombaksan A_2 , prostoglandin F 2α ve lökotrienler gibi nörotransmitterler de rol oynamaktadır (35,54,80).

Asetilkolin nikotinic reseptörler ile ganglionik iletimi, muskarinik reseptörler ile vasküler düz kas gevşemesini sağlamaktadır. Penil kavernosal doku ve penil arter düz kasında muskarinik reseptörlerin; m_1 , m_2 ve m_3 sub tipleri bulunmaktadır (80). Asetilkolin, endotelial hücrelerden NO salınımını sağlayarak, penil ereksiyonda düz kas relaksasyonunu kontrol altında tutmaktadır (80).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, korpus kavernoza ve artaeriol düz kas hücrelerindeki relaksasyonun NO'nun indüklediği 3' 5' guanozin monofosfat (GMP) formasyonu ile oluştuğu rapor edilmiştir (14,45). Seksüel stimülasyona cevap olarak penisin,

nonadrenerjik ve non kolinerjik sinirlerinden ve arteriollerin endotel hücrelerinden salınan NO, düz kaslarda guanilat siklazın aktivasyonu ile c-GMP sentezleterek, düz kas relaksasyonuna neden olmaktadır. C-GMP, corpus cavernozumda spesifik enzim olan; fosfodiesteraz-5 (PDE-5) ile hidrolize uğramaktadır. Sildenafil sitrat ise bu enzimi inhibe ederek etkisini göstermektedir (9,14,45). (Şekil 3). Bunun yanında, diğer önemli bir nörotransmitter olan vazoaktif intestinal peptid (VIP)' in hem endotelial hem de corpus cavernozum düz kas hücreleri ile ilişkide olup, lokal NO formasyonu için bir tetikçi olduğu düşünülmektedir (75,89).



Şekil 3 . Penil Ereksiyonda NO-cGMP Mekanizması

SERBEST RADİKALLER

Yörüngelerinde çiftleşmemiş tek elektron taşıyan kimyasal olarak reaktif atom yada moleküllerdir. 3 yolla meydana gelirler (2,7,38).

- 1- Kovalent bağlı bir molekülün, homolitik olarak bölünmesi ile,
- 2- Normal bir molekülden tek bir elektron kaybı veya bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile,
- 3- Normal bir moleküle tek bir elektron eklenmesi ile oluşurlar.

Serbest radikaller pozitif, negatif yüklü veya nötral olabilirler.

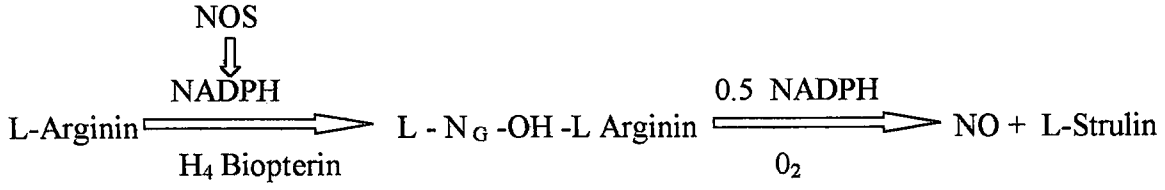
Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir. Serbest oksijen radikalleri; singlet oksijen, süperoksit, H_2O_2 ve bunların çeşitli reaksiyonları ile oluşan hidroksil radikali olarak sayılabilir (7,38).

Nitrik Oksit

Yakın zamana kadar vasküler endotel yapısı ve aktif metabolizması bilinmiyordu. Son 15-20 yılda yapılan çalışmalarla, endotel hakkında geniş bir bilgiye sahip olundu. Endotelin fonksiyonu, sadece vazomotor tonusu düzenlemek değil, inflamatuvar cevabı, hemostazı, vasküler hücre büyümesini ve hücreler arası metabolizmayı da ayarlamaktır (83).

İgnarro ve ark (45), 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada kavernoal vasküler endotelden salınan mediatörün NO olduğunu bulmuşlardır. NO; bir aminoasit olan L-argininden NOS enzimi ile sentezlenmektedir (22,70). Bu reaksiyon şekil 4' de gösterilmiştir.



Şekil 4 . L-Arginin'den NO Oluşumu

Organizmada birçok madde ve etken, NO salınımını stimüle etmektedir (22) (Tablo 1).

Tablo1. NO Salınımını Artıran Etkenler

<u>Fizyolojik</u>	
Akım hızındaki değişiklikler	
O ₂ tansiyonundaki değişiklikler	
<u>Vazoaktif substanslar</u>	
Asetilkolin	Histamin
Kolesistokinin	NA
ADP	VIP
ATP	Trombin
Bradikinin	Substans P
Kalsitonin gen ilişkili peptid	Serotonin

NO sentezi kompetitif inhibitörlerle inhibe edilebilir. Bunlar; monomethyl-L-arginin (L-NMMA), asymmetric dimethyl-L-arginin (L-ADMA), nitro-L-arginin (L-NMA), nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) dir.

NO veya onun stabil deriveleri (nitrit,nitrat) düz kas hücrelerinde guanilat siklazın hem grubunu bağlayarak stimüle eder ve cGMP seviyelerini artırır. cGMP intrasellüler kalsiyumu azaltıp, Ca⁺⁺ ile aktive olan K⁺ kanallarını açmakta ve K⁺ akımı ile hiperpolarizasyon ve düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır (86). Fizyolojik olarak endotelial NO sentezi, kan akımının artmasına paralel olarak artabilir (37). Ayrıca artmış nabız basıncı, endotel yüzeyindeki mekanoreseptörleri uyarır ve bu da NOS aktivitesini

artırarak daha çok NO oluşumunu sağlamaktadır (37). Detrüssör trigon ve üretranın sinir fiberlerinde de NOS'ın bulunduğu gösterilmiştir (4).

NO'nun yarı ömrü oldukça kısa olduğundan (15 dak) spesmenlerde direkt tespit edilemeyip, onun en son ve stabil ürünleri olan nitrat ve nitrit tayini NO miktarını en iyi şekilde yansıtmaktadır (25).

Lugg J ve ark. (61) tarafından penil ereksiyonda NO'nun gerçek mediatör olduğu gösterilmiştir. Peniste potansiyel NO kaynakları; nöronlar, sinüzoidal endotelyum ve korporal düz kas hücreleridir (11). Serum testesteron düşüklüğü, tip 1-2 diabet, adrenelektomi, kastrasyon ve kronik sigara içimi NOS enzim aktivitesini azaltmaktadır (13,76).

Endotelium, insülinin bir hedef dokusudur. İnsüline cevap olarak endotel kaynaklı NO salınımında artış olmaktadır. İnsüline rezistans sonucu gelişen diabette endotel seviyesinde de bu rezistans nedeniyle NO salınımında ve vazodiltasyonda azalma diabete bağlı erektil disfonksiyonda öne sürülen mekanizmalardandır (6). Bunun yanında, diabette ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin yaptığı antiproliferatif etki ile NOS enziminde ve ilişkili olduğu reaksiyonlarda yetersizlik sonucu erektil disfonksiyon oluşmaktadır (44).

Serbest radikal kaynakları

Biyolojik kaynaklar

Organizmada çeşitli reaksiyonlarda serbest radikaller oluşmaktadır (7). Bu reaksiyonlar;

Radyoliz

Fotoliz

Organik maddelerin termal parçalanması

Metal iyonları tarafından katalizlenen redoks reaksiyonları

Enzimler tarafından katalizlenen redoks reaksiyonları olarak sayılabilir.

Hücresel kaynaklar

Hücrelerde en büyük radikal kaynağı elektron transport zincirinden olan elektron sızıntısıdır (16). Hücresel kaynaklar; endojen, ekzojen kaynaklar ve toksik maddelerdir (7,23,38)

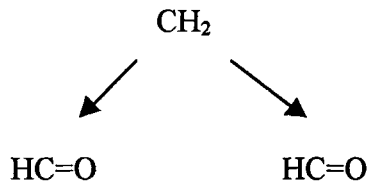
Serbest radikaller hücrelerde lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi bileşenlere etki ederek önemli patolojik değişikliklere yol açarlar (2,7,16,23,38,39).

Serbest radikallerin etkileri

Membran lipidlerine etkileri

Radikaller, membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile reaksiyona girerek, peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Lipid peroksidasyon ile oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Oluşan peroksi radikali, hücre membran akışkanlığını değiştirerek bazı iyonların (Ca^{++} gibi) hücre içine girişini artırmakta ve özellikle nöron olmak üzere membran fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır (2,23,38,76).

Üç yada daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu tiobarbitürik asitle (TBARS) ölçülebilen ve lipid peroksidasyonunun derecesini gösteren malondialdehit (MDA) oluşmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5 . Lipid Peroksidasyon Son Ürünlerinden MDA'nın Oluşumu.

Proteinler üzerine etkileri

Serbest radikaller, protein moleküllerindeki aminoasitlere etki ederek, peptid bağlarının hidrolizine, disülfid bağlarının oluşmasına ve proteinler arası çapraz bağların meydana gelmesine neden olurlar. Etkilenme dereceleri proteinlerin içerdiği aminoasit çeşitine bağlıdır. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere olan duyarlılığı yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein gibi aminoasitler içeren proteinler, serbest radikal hasarından kolayca etkilenirler. Örneğin $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz ve Ca^{++} ATPaz enzimleri tiol gruplarının serbest radikaller tarafından oksidasyonu ile aktivitelerini kaybederler. Buna bağlı olarak hücre içi ve dışı iyon dağılımının bozulması sonucu hücre hasarı oluşmaktadır (7,17,23).

Nükleik asitler ve DNA üzerine etkileri

Başta hidroksil radikali olmak üzere tüm serbest radikaller, nükleik asit bazlarını modifiye ederek DNA şeridinin kırılması sonucu DNA polimerazı inhibe ederler. Beyin dahil bir çok dokuda, yaşlanmayla birlikte oluşan fonksiyon bozuklukları, proteinlerin oksidasyonu ile açıklanmaktadır (7,16,17,39).

Karbonhidratlar üzerine etkileri

Monosakkaritlerin oto oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler oluşmaktadır. Bunlar diyabet ve sigara içimi sonucu oluşan doku hasarı patogeneğinde bu radikaller sorumlu tutulmaktadır (63).

ANTIOKSIDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Organizmalar oksidatif harabiyeti önleyen veya sınırlayan koruyucu mekanizmalara sahiptirler (41,66).

Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Endojen antioksidanlar (2);

Nonenzimatik antioksidanlar

Beta karoten

Alfa Tokoferol

Askorbik asit

Ferritin

Seruloplazmin

Glutatyon

Hemoglobin

Bilirubin

Albümin

Laktoferrin

Melatonin

Metiyonin

Transferrin

Myoglobulin

Ürat

Sistein

Enzimatik antioksidanlar

Mitokondrial sitokrom oksidaz

Süperoksit dismutaz

Katalaz

Glutatyon peroksidaz

Glutatyon-S-transferaz

Eksojen antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri

Sitokinler

NADPH oksidaz inhibitörleri

Barbitüratlar

Demir redoks döngüsünün inhibitörleri

Rekombinan süperoksit dismutaz

Nötrofil adhezyon inhibitörleri

Troluks-C- (E vitamini analogu)

ENDOJEN ANTIOKSİDANLAR

Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD) , iki radikali radikal olmayan bir moleküle dönüştürdüğünden antioksidan sistemin en önemli öğelerinden biri olarak bilinmektedir (38,66).

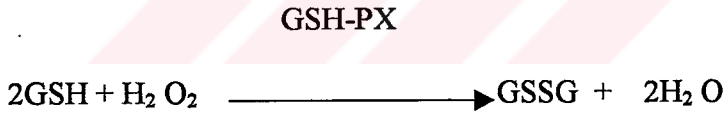
Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da, direkt oluşan H_2O_2 'yi detoksifiye eden 2 ayrı enzim bulunur ; Bunlar katalaz ve glutatyon peroksidazdır (41).

Katalaz (CAT):

H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif reaksiyonla, yüksek olduğu durumlarda da katalitik reaksiyonla $H_2 O_2$ 'ti suya indirgeyerek ortadan kaldırır (7).

Glutatyon peroksidaz (GSH PX):

Katalaz gibi glutatyon peroksidaz da hidrojen peroksiti suya redükte eder (7,66).



Yeterli miktarda GSH olduğu takdirde katalaz ve glutatyon peroksidaz hidrojen peroksit radikalini benzer hızda detoksifiye etmektedirler (73).

Glutatyon, hücreleri oksidatif strese karşı koruyucu rol üstlenmektedir (12,85). Yapılan çalışmalarda, özellikle DNA yapı ve fonksiyon bozukluğu yapan lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (53,56). Ayrıca, glutatyon tek başına veya ilişkili olduğu bazı proteinlerle birlikte mikrozomları lipid peroksidasyona karşı korumaktadır (12). Ancak, lipid peroksidasyonuna karşı glutatyonun tek başına mı yoksa GSH bağımlı peroksidaz aktivitesi ile mi koruyucu olduğu henüz anlaşılamamıştır (12,32,85).

DIABETES MELLİTUS

İnsülin sekresyonunun kısmen yada tamamen azalması sonucu hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik hastalıktır (20). Patogenezinde, pankreatik beta hücrelerinin otoimmün hasarından, insülin etkisine direnç gelişmesine kadar çeşitli olaylar yer almaktadır (20). Diabet, hiperglisemi ile poliüri, kilo kaybı, polifaji, görme bozukluğu, gelişme geriliği, enfeksiyon sıklığında artma gibi bulgulara neden olmaktadır. Akut olarak; hiperglisemi ile seyreden ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar koma, kronik olarak ise, görme kaybına neden olabilen retinopati, nefropati, ayak ülserleri ve ürogenital, kardiovasküler semptomlar ile seksüel disfonksiyona yol açabilecek otonomik nöropati gibi komplikasyonlar görülmektedir (53,63,68).

Diabette hipergliseminin derecesi,altta yatan metabolik olayın şiddetini gösterir (20,68).

Diabet ve erektil disfonksiyon

Altta yatan sebep, psikojenik olmaktan çok organiktir (24,55). Şu ana kadar yapılmış birçok çalışmaya göre, diabetik empotansın, çok az bir kısmı reversibldir. Büyük bir kısmı organik, ilerleyici ve irreversibldir (24). Genellikle diabete bağlı erektil disfonksiyon, birkaç ay veya yıl içerisinde gelişmektedir (24). Hastalar, azalmış rijiditeden ve ereksiyonu sürdürmemekten yakınırılar. Diabetlilerde erektil disfonksiyon, her zaman geç bir komplikasyon değildir. Hatta tanı almadan bile ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir (55,78). Diabetik nöropati ve vaskülopati erektil disfonksiyonun oluşmasında ençok suçlanan nedenlerdir. Ayrıca korpora vena okluzif disfonksiyon ve otonomik nöropati, kalıcı diabetik erektil disfonksiyonun diğer sebepleridir (15,81).

Diabete bağlı n6rojenik empotans

Diabette empotans g6r6lmesi n6ropati bulunması ile sıkı ilişki içindedir (15,91). Son yıllara kadar kavernoza dokunun otonomik sinirlerinin durumu nokt6rnel penil t6messans testi ve itrakavernosal ajan enjeksiyonu gibi testlerle araştırılırken, diabetli hastalarda beraberinde hemodinamik bozuklukların da bulunması nedeniyle bu testler yetersiz kalmıştır (36,88). Mesane ve penisin otonomik innervasyonunun aynı orijinli olması, mesane ile ilgili n6ropatilerde, penil n6ropatiyi de d6ř6nmemizi gerektirir (26,84).

Lincoln ve ark (57); diabetik hastaların korpus kavernosumunda norepinefrin ve asetilkolin esteraz pozitif fiberlerin azaldığını bulmuşlardır.

Vask6lojenik empotans

Diabette, b6y6k ve k66k damar vask6lopatisi, hastalığın morbidite ve mortalitesinde 6nemli rol oynamaktadır (43,79). Aterosklerotik vask6ler hastalık ve erektil disfonksiyon birbiriyle yakından ilişkilidir ve ateroskleroz, empotansa sebep olan en 6nemli organik hastalıktır (49). Klinik periferel arteriel hastalığı olanların %40-70 inde erektil disfonksiyon g6r6lmektedir. Bu hastaların %80 inde ise sebep organiktir (87). Penisin maj6r arterinde %50'nin 6zerinde tutulum olduğunda erektil disfonksiyon g6r6lmektedir (77,69)

Diabetin ind6klediği ateroskleroz ilişkili erektil disfonksiyonun bir mekanizması; arteriyel perf6zyon basınc d6ř6kl6ę6 ve korpus kavernosumdaki lak6ner boşluklara arteriyel akımın azalmasıdır (1,72). Bu hemodinamik bozukluklar rijiditenin azalmasına, maksimum ereksiyon için geçen s6renin uzamasına sebep olmaktadır. Aynı zamanda korporal vena okluzif mekanizmada da trabek6llerin fibroelastik komponentindeki değişiklikler nedeniyle bozukluk s6z konusu olabilmektedir (62). Diabete bağlı empotansta suçlanan diğer bir vask6lojenik mekanizma; corpus cavernozum d6z kası ve lak6ner boşluk endotel

hücrelerindeki değişikliklerdir. Diabetli hastaların korporeal dokularında yapılan çalışmalarda, endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu gösterilmiştir (47,65).

Diabetik erektil disfonksiyonda serbest radikallerin rolü

Diabetin ve komplikasyonlarının patogeneğinde serbest radikallere bağlı oluşan oksidatif stres önemli bir yer tutmaktadır (8). Nonenzimatik glikolizasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yolu aktivitesi, hipoksi ve iskemik reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarı, enfeksiyonlar ve antioksidan savunma sistemindeki değişiklikler, diabette oksidan stresi artıran ve erektil disfonksiyona neden olan mekanizmalardır (8,90).

Diabetik kişilerde, plazma ve doku lipid peroksidasyon ürünlerinin aynı yaştaki kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (34,51). Retinopati ve anjiopatili hastalarda da lipid peroksidasyon ürünleri yüksek seyretmektedir (7).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 1996-99 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalı' na erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran ve penil protez implantasyonuna karar verilen 22 hasta dahil edilmiştir. Bunlardan 8 diabetli hasta, diabetli erektil disfonksiyon grubunu, 14 nondiabetik erektil disfonksiyonlu hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların yaş ve tanılarına göre dağılımları tablo 2' de gösterilmiştir. Diabetli 8 olgudan oluşan hasta grubu, daha önceden diabet tanısı almış, 6' sı insülin, 2' si oral olmak üzere diabet tedavisi devam eden kan şekeri regüle hastalardan oluşmaktadır. Nondiabetik grup ise, 8'i peyroni ve 6'sı psikojenik erektil disfonksiyon tanısı almış 14 hastadan oluşmaktadır. Peyronili hastalar daha önceden değişik medikal ve cerrahi tedaviler almıştır. Psikojenik erektil disfonksiyonlu hastalar ise, daha önce psikiyatri kliniği tarafından tetkik ve tedavisi yapılmış ancak tedaviden sonuç alınamamış hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 2 .Grupların Sayı ve Yaş Ortalamaları

Gruplar	n(sayı)	Yaş ort.
Diabetik	8	55
Nondiabetik	14	59

Her iki gruptaki hastalara penil protez implantasyonu öncesi, hastaların detaylı anamnezi alındıktan sonra, fizik muayeneleri yapılmış ve FSH, LH, Prolaktin, serbest testesteron hormonlarına bakılmış, ayrıca her hastaya papaverin testi, penil dopler USG ve noktürnal penil tümessans testi (NPT) yapılmıştır. Hormon düzeylerine Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD'nda bakılmıştır. FSH, LH, prolaktin; kemiluminissans yöntemi ile "İmmulate 2000" isimli cihazda, serbest testesteron ise DSL kiti kullanılarak radyo immünassay yöntemi ile tespit edilmiştir. Papaverin testi tarafımızdan, 0.40 mg papaverin HCL (Haver) 1cc' lik enjektöre çekilerek 24 G iğne ile lokal antisepsiden sonra penis köküne yakın saat 11 veya 1 hizasından sağ veya soldan bir yerden intrakavernozal olarak enjekte edilmiştir. Ereksiyon sertliği ve açısı gözlenerek kaydedilmiştir ve aynı anda penil doppler USG, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD' nda "Logic 700" model USG cihazı ile yapılmış, kavernozal arter çap ve amplitütleri ölçülerek kaydedilmiştir. Noktürnal penil tümessans testi için hastalar 1 gün hospitalize edilerek, uyku öncesi sulkus koronarius ve penis köküne iki adet sensör halka yerleştirilip, tüm gece boyunca 15 saniyede bir penis çevresi ölçülmüş, bu değer bazal değer ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca halkalar her 3 dakikada bir rijiditeyi ölçmüştür. Tüm bu değerler Rigiscan monitöründen elde edilmiş olup, penil çevre genişlemesi kökte enaz 3, uçta ise 2 cm ve rijidite %70 üzeri olan hastalar NPT (+) olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca her hastaya psikiyatri konsültasyonu yapılmış, emosyonel durumlarının stabil olduğu teyit edilmiştir.

Tüm hastalara genel anestezi altında penil protez implantasyonu yapılmıştır. Doku örnekleri per operatuar her iki kavernoza cisimden, dilate edilmeden hemen önce wedge biyopsi şeklinde her biri yaklaşık 0.15 gr. olarak alınmıştır. Alınan örnekler cam tüplerle -70

°C' de deep freeze 'e transport edilmiştir. Tüm dokularda nitrit ve nitrat ile MDA (TBARS) ve GSH miktarlarına aşağıdaki şekilde bakılmıştır.

Nitrit tayin yöntemi

Kavernozal doku örnekleri, pH' ı 7.5 olan 5 hacimlik fosfat tamponu ile homojenize edilmiş homojenat 2000 ×g' de 5 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. 0.5ml' lik üst faz alınarak, üzerine 0,25ml, 0.3M NaOH eklenmiştir. Oda ısısında 5 dakikalık inkübasyondan sonra, deproteinizasyon için bu karışıma %5'lik ZnSO₄ 'ten (w/v) 0,25ml konmuş, bu karışım 3000×g'de 20dk. boyunca santrifüj edilmiştir. Tayin için üstte kalan 0.5ml.'lik kısma 0°C'lik 1ml etanol eklenip ve 30dk. 0°C de bekletilmiş, 14.000 RPM'de 5 dakikalık santrifüjden sonra yine üst kısım alınarak, NO analizöründe nitrit tayini için kullanılmıştır. Nitrit tayini, 'Sievers 280' model NO analizörü ile yapılmıştır. Hazırlanan doku örneklerinin nitrit tayini yapılmadan önce standart bir eğri çizebilmek için 69mg NaNO₂ 10ml. deiyonize su içerisinde çözüldükten sonra bu elde edilen 100Mm.'lık stok solüsyona göre 10Mm, 1Mm, 100M, 75µM, 50µM, 25µM, 0µM ve 1µM'lık standart solüsyonlar hazırlanmış, standart eğri çizildikten sonra hazırlanan doku örneklerinin üst fazları otoanalizörde PPB değerleri olarak yazdırılmıştır.

Phosphate Buffer Saline Hazırlanışı:

8gr. NaCL

0.2gr. KCL

0.92gr. Na₂ HPO₄

1lt distile su ile tamamlanmıştır.

0.3M NaOH hazırlanışı:

MW_{NaOH} =40 gr.

1.2 gr. NaOH Tartılarak 100ml distile su ile tamamlanmıştır.

Nitrat tayin yöntemi

Test örneklerindeki total nitrat miktarı, Sievers Model 280A NO analizör cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Doku örnekleri kullanılmadan önce %96'lık etanol (doku / etanol=1/2 hacim / hacim) kullanılarak deproteinize edilmiştir. 1M HCl içindeki doymuş VCL₃ solüsyonu kullanım öncesi filtre edilerek hazırlanmış, bu reagenin 5 ml'si purge pipetine konularak nitrojen gazı ile 10 dak. muamele edilmiştir. Purge pipetine soğuk su kondansatörü ve reagenin 95°C 'ye kadar ısıtılmasına izin veren sirkülasyon halinde su banyosu eklenmiştir. HCl asit buharı 15 ml 1M NaOH İçeren gaz bubbler cihazı kullanılarak uzaklaştırılmış, kemilüminisans dedektör cihazına giden gazın akım hızı 6 torr basınca izin veren needle-valve cihazı kullanılarak kontrol edilmiştir. VCL₃/ HCl reagenleri ile reaksiyona girdiğinde, nitratı NO'ya çeviren materyaller, purge pipetine enjekte edilmiş, üretilen NO reaksiyon odacığından çekilerek, kemilüminisans dedektör cihazı kullanılarak, ozon ile uyarılmış kemilüminisans ile tespit edilmiştir. Ppb (parts per billion=milyon başına partikül sayısı) değerleri ölçüldü ve örneklerdeki NO seviyeleri en üst değerlerinden hesaplanmıştır. NO₃⁻ (10 µ M--100µM)' in çeşitli değerleri kullanılarak bir standart eğri oluşturulmuş, örneklerin nitrat seviyeleri de bu standart eğri kullanılarak hesaplanmıştır.

Dokuda thiobarbitirik asit reaktif substans (TBARS=MDA)

ölçüm yöntemi

Kavernoz dokuda lipid peroksidasyon derecesi tiobarbitirik asit reaktif madde oluşumu yöntemi ile çalışılmıştır. Doku örnekleri homojenizatör ile soğuk TCA (1 g doku + 9ml %10'luk) içinde buzlu ortamda homojenize edilmiş ve süpernatant alınarak, 4000 rpm de 8 dk. tekrar santrifüje edilmiştir. Örnekten 750µl alınarak, üzerine 750µl %0.67'lik TBA

eklenmiştir. Daha sonra örnekler 100°C de kaynayan su banyosunda 15 dk. bekletildikten sonra soğutularak 4000 rpm de santrifüj edilmiş, üst kısım alınarak her bir örneğin absorbansı 532 nm'de tayin edilmiş, kaverno dokü lipid peroksidasyon düzeyi $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı kullanılarak MDA eşdeğeri olarak ifade edilmiştir.

Dokü glutayon tayin yöntemi

Penil kaverno dokü GSH tayini için modifiye Ellman yöntemi kullanılmıştır. Kaverno dokü örnekleri homojenize edilerek santrifüj edildikten sonra 2 hacim süpernatant, 8 hacim 0.3M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 1 hacim ditiyobisnitrobenzoat (0.4mg/ml %1'lik sodyum sitrat) çözeltisi ile karıştırılmış, daha sonra spektrofotometrede karışımın 412nm dalga boyunda absorbansı ölçülmüş ve glutayon düzeyleri $13600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı kullanılarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar Mann-Whitney-U- istatistik testi kullanılarak değerlendirilmiştir

BULGULAR

8 diabetik erektil disfonksiyonlu ve 14 nondiabetik erektil disfonksiyonlu iki grup hastanın da anamnezinde erektil disfonksiyona sebep olabilecek ilaç kullanımı tespit edilmemiştir. Tüm hastaların hormon profilleri normal bulunmuştur.

8 diabetik hastanın papaverin testinde 5 hastada hiç ereksiyon olmazken, 3 hastada parsiyel ereksiyon (45° nin altında) tespit edilmiştir. Bu hastaların penil dopler USG' sinde ise papaverin testinde ereksiyon gözlenmeyen 5 hastada kavernoöz arter yetmezliği, papaverin testinde parsiyel cevap alınan 3 hastada ise kavernozaal arter amplitüdü ve çapında minimal, yetersiz artış gözlenmiştir. Diabetik grubun noktürnal penil tümessans testinde ise 1 hastada bu test (+) bulunmuş, diğer 7 hastada ise (-) olarak değerlendirilmiştir.

14 nondiabetik erektil disfonksiyon grubunun papaverin testinde, 6 psikojenik erektil disfonksiyonlu hastanın 5' inde rijit ereksiyon, 1' inde ise parsiyel ereksiyon (45° altında) gözlenmiş, penil dopler USG' leri ve NPT' leri normal bulunmuştur. 8 peyronili hastanın papaverin testinde ise 1 hastada hiç ereksiyon olmazken, 7 hastada tam ereksiyon sağlanmış,tüm hastalarda cinsel ilişkiye mani şekilde penil kurvatur tespit edilmiştir. Bu hastaların penil dopler USG' lerinde ise plak yanında sadece 1 (papaverin testinde ereksiyon olmayan hasta) hastada arteriel yetmezlik tespit edilmiştir. Peyronili hastaların NPT' leri ise USG' de arteriel yetmezlik tespit edilen hasta dışında (+) çıkmıştır.

Diabetli grupta nitrit düzeyleri en düşük 16.40 nM/grdoku, en yüksek 31.20 nM/grdoku, ortalama 21.25 nM/grdoku ve standart sapması 5.046 bulunmuştur. Nitrat değerleri en düşük 22.80 nM/mgr, en yüksek 47.10 nM/mgr, ortalama 31.01 nM/mgr ve standart sapması 8.840, MDA düzeyleri en düşük 74.20 nM/grdoku, en yüksek 81.30

nM/grdoku, ortalama 77.42 nM/grdoku ve standart sapması 1.968 ve GSH düzeyleri en düşük 4.60 μ mol/grdoku, en yüksek 5.30 μ mol/grdoku, ortalama 4.97 μ mol/grdoku, standart sapması ,255 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Diabetik Grubun Nitrit, Nitrat, MDA ve GSH Değerleri ile Standart Sapmaları.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Stand. Sapma
NİTRİT(nM/grdoku)	8	16.40	31.20	21.25	5,046
NİTRAT(nM/mgr)	8	22.80	47.10	31.01	8.840
MDA(nM/grdoku)	8	74.20	81.30	77.42	1.968
GSH(nM/grdoku)	8	4.60	5.30	4.97	,255

Nondiabetik grupta nitrit düzeyleri en düşük 31.60 nM/grdoku, en yüksek 40.00 nM/grdoku, ortalama 35.592 nM/grdoku ve standart sapması 2.162 bulunmuştur. Nitrat değerleri en düşük 33.30 nM/mgr, en yüksek 120.00 nM/mgr, ortalama 57.307 nM/mgr ve standart sapması 22.372, MDA düzeyleri en düşük 49.60 nM/grdoku, en yüksek 73.20 nM/grdoku, ortalama 55.085 nM/grdoku ve standart sapması 6.119 ve GSH düzeyleri en düşük 2.70 μ mol/grdoku, en yüksek 5.50 μ mol/grdoku, ortalama 4.264 μ mol/grdoku, standart sapması ,596 olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Nondiabetik Grupta Nitrit, Nitrat, MDA ve GSH Değerleri ile Standart Sapmaları.

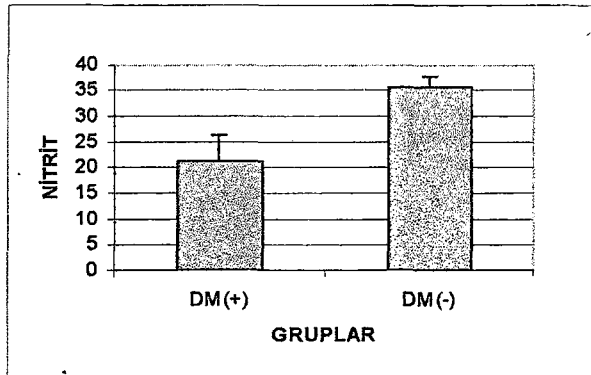
	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Stand. Sapma
NİTRİT(nM/grdoku)	14	31.60	40.00	35.592	2.162
NİTRAT(nM/mgr)	14	33.30	120.00	57.307	22.372
MDA(nM/grdoku)	14	49.60	73.20	55.085	6.119
GSH(nM/grdoku)	14	2.70	5.50	4.264	,596

Diabetik ve nondiabetik iki grubun ortalama nitrit, nitrat, malondealdehit ve glutatyon değerlerinin istatistiki olarak karşılaştırması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Her İki Grubun Ortalama Nitrit, Nitrat, MDA ve GSH Değerlerinin İstatistiki Karşılaştırması

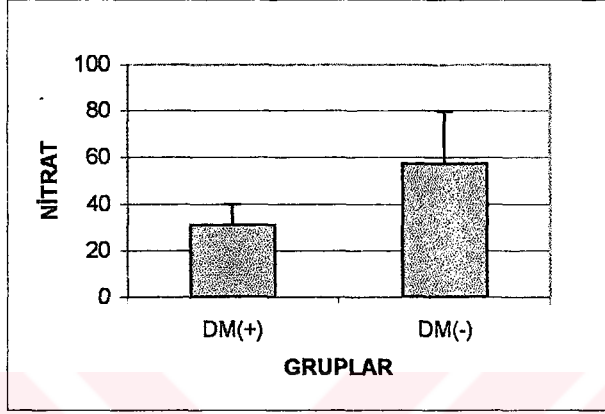
ORTALAMA			
	DIABETİK GRUP	NONDIABETİK GRUP	
NİTRİT(nM/grdoku)	21.250	35.592	P<0.001
NİTRAT(nM/mgr)	31.012	57.307	P<0.01
MDA(nM/grdoku)	77.425	55.085	P<0.001
GSH(nM/grdoku)	4.975	4.264	P<0.01

Diabetli grupta nitrit miktarları ortalama 21.25 nM/gr doku iken, nondiabetik grupta 35.59 nM/gr doku bulundu. Bu fark istatistiki olarak da anlamlı bulunmuştur (P< 0.001) (şekil 6).



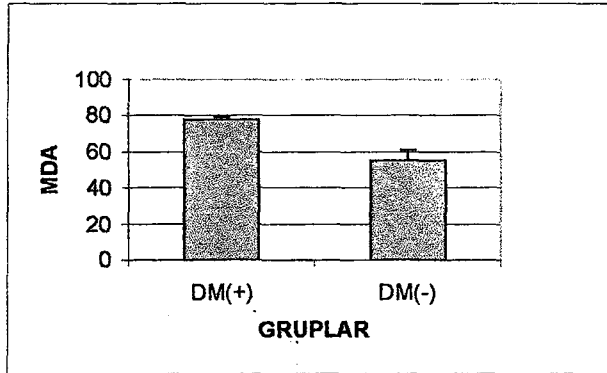
şekil 6. Nitrit Miktarlarının Karşılaştırılması

Nitrat miktarları; diabetik grupta ortalama 47.10nM/mg iken, nondiabetik grupta 57.3nM/gr doku bulunmuş, Gruplar arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur($P < 0.01$) (Şekil 7)



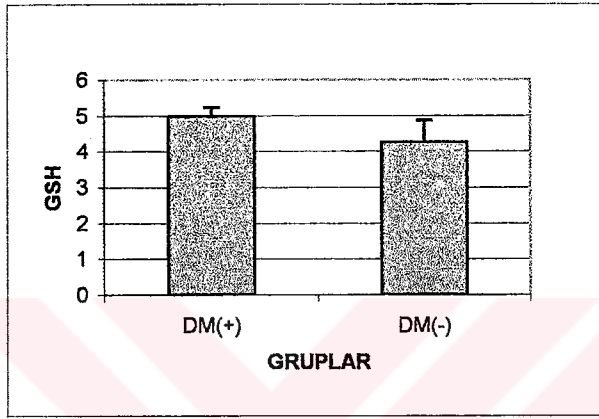
Şekil 7. Nitrat Miktarlarının Karşılaştırılması

Diabetik grubun MDA değerleri ortalaması; 77.42 nM/gr doku iken, nondiabetik grubunki 55.08 nM/grdoku olarak tespit edilmiş, her iki grup arasındaki fark istatistiki olarak da anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$) (Şekil 8).



Şekil 8. MDA miktarlarının Karşılaştırılması

Diabetik grubun glutatyon (GSH) değerleri ortalamaları ise; 4.975 $\mu\text{M}/\text{gram}$ doku iken diğer grubunki 4.264 $\mu\text{M}/\text{gr}$ doku olarak tespit edilmiş, buna göre diabetli grubun glutatyon ortalamaları istatistiki olarak diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P < 0.01$) (şekil 9).



şekil 9. Glutatyon (GSH) Miktarlarının Karşılaştırması.

TARTIŞMA

Diabetin en yaygın komplikasyonlarından biri olan erektil disfonksiyon, hastanın yaşam kalitesini, kendine olan güvenini ve partneri ile olan ilişkilerini olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalar diabet tanısı koyulmadan önce bile ilk semptom olarak erektil disfonksiyon şikayeti ile başvurabilirler (55,78). Diabete bağlı olarak erektil disfonksiyon gelişmesi hipergliseminin derecesi ile progresyon gösterir. Bu ilişki, diabetik glikasyon son ürünlerinin kavernoza doku veya nonadrenerjik, nonkolinerjik sinir fiberlerinde yaptığı hasar sonucu erektil disfonksiyon oluşmasını açıklayabilir.

Diabete bağlı erektil disfonksiyonun etyopatogenezinde birçok faktör suçlanmaktadır. Son yıllarda en çok kabul edilen görüş; diabette oluşan yaygın glikasyon son ürünleri, doku proteinlerini akümüle etmekte ve birçok diabetik komplikasyon gibi erektil disfonksiyona da bu şekilde neden olmaktadır (11). Bu glikozilasyon, penil NOS enzim aktivasyonunu azaltmakta, bu da NO'nun sentezinde ve aktivasyonunda azalmaya sebep olmakta, sonuçta endotel ve kavernoza düz kas relaksasyonunu azalarak erektil disfonksiyona neden olmaktadır (11,13). Ayrıca Burnett ve ark (13) tarafından yapılan *invivo* ve *invitro* deneylerle, diabetik glikasyon son ürünlerinin NO'yu baskıladığı gösterilmiştir. NO ve ereksiyon fiziolojisi hakkında bilgilerin olmadığı 1987 yılında Lincoln ve arkadaşlarının (57) yaptığı çalışmada; diabetik hastalarda gelişen erektil disfonksiyonda korpus kavernoza doku norepinefrin ve asetilkolinesteraz pozitif fiberlerin azalmasına bağlamışlardır.

Allen ve ark (3), erektil disfonksiyon nedeniyle penil protez implantasyonu yapılan hastaların kavernoza ve tunika albuginea doku örnekleri ile serumlarında diabetik glikasyon son ürünlerinden olan pentosidin miktarlarına bakmışlar ve diabetli hastalarda korpus kavernosum ve tunika albugeniada pentosidin miktarını fazla bulmuşlardır. Ancak bu yükseklik serum değerlerine paralellik göstermemiştir. Aynı çalışmada diabetli hastaların doku örneklerinde NOS enzim aktivitesinin diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Diabetik hastalarda, yaygın glikasyon ürünlerinin NO ile direkt etkileşerek veya NOS enzim aktivasyonunu azaltarak erektil disfonksiyona neden olduğunu açıklamışlardır. Çalışmamızda nitrit ve nitrat değerlerinin diabetik erektil disfonksiyonlu hastalarda düşük (Tablo 3, Şekil 6-7) bulunmasının nedeni, NOS enzim aktivasyonunun azalması veya diabetik glikasyon son ürünlerinin kavernoza dokuda direkt olarak NO'yu baskılaması olabilir.

Burnett ve ark, (13) yaptıkları bir çalışmada ilk defa nitrik oksiti, kavernoza düz kas relaksasyonunun ve penil ereksiyonun gerçek mediatörü olarak tanımlamışlardır. NO; intrasellüler cGMP'yi artırarak kalsiyum deplasyonuna ve düz kas relaksasyonuna neden olmaktadır. Penil NOS enzim aktivitesi; tip1-2 diabette, adrenaektomi ve kastrasyon ile düşmektedir (61). Çalışmamızda da NO'nun en son stabil ürünlerinden olan nitrit ve nitrat değerlerinin diabetiklerde, nondiabetiklere göre anlamlı derecede düşük olması (Tablo 3, Şekil 6-7), bu tezi doğrulamaktadır. Ancak Evyatar ve ark., (25) erektil disfonksiyonu olmayan erkeklerde, ereksiyon öncesi ve ereksiyon sırasında kavernoza ve periferik kanda nitrat ile nitrit miktarlarına bakmışlar. NO'nun son ürünlerinin kavernoza dokuda tespitinin NO sentezi ve salınımı hakkında ipucu verebileceğini düşünmüşlerdir. Ancak herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları, çalışmaya sadece erektil disfonksiyonu

olmayan hastaların dahil edilmesi ve kontrol gruplarının olmayışı nedeniyle bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermemiştir.

Rendell ve ark. (62) sildenafilin, insüline bağımlı 121 diabetik hastanın 74'ünde (%56) çeşitli derecelerde ereksiyon sağladığını ve oluşan ereksiyonu, fosfodiesteraz-5 enzim aktivitesinin diabetik erektil disfonksiyonlu hastalarda parsiyel olarak intakt olduğunun bir göstergesi olarak kabul etmişlerdir. Sildenafil ile %50' nin üzerinde ereksiyon sağlanabilmesi, kavernoza doku hasarlanmasının bu hastalarda tek başına önemli bir etyolojik faktör olmadığını göstermektedir. Şöyle ki tam ereksiyon sağlanabilen hastalarda kavernoza doku hasarlanması minimal ya da yoktur. Bu hastalarda diabete bağlı nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir fiberlerindeki harabiyet veya NOS enzim aktivitesindeki azalma erektil disfonksiyonun gerçek sebebi olabilir.

Baron ve ark (6) diabetik hastalarda endotel yapısındaki değişiklikler nedeniyle, endotel düz kas kaynaklı NO salınımının azaldığı ve endotel bağımlı relaksasyonun bozulmuş olması nedeniyle erektil disfonksiyon geliştiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda diabetik hastaların penil kavernoza dokularında nondiabetiklere göre lipid peroksidasyon son ürünlerinden olan MDA, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(Tablo. 5, Şekil. 8). Kakkar ve ark. (51), deneysel olarak diabet modeli oluşturulan hayvanların kavernoza dokularında, diabet oluşturulduktan 3 ve 6 ay sonra lipid peroksidasyon son ürünlerinden MDA miktarlarını araştırmışlar, diabet oluşturulmadan önceki değerlerine göre yüksek bulmuşlar ve bu yüksekliğin kavernoza doku hasarlanmasının bir göstergesi olarak kabul etmişlerdir.

Basaga ve ark. (7) yaptıkları çalışmada, lipid peroksidasyonuna bağlı oluşan doku hasarlanmasının en iyi göstergesinin doku MDA seviyesi olduğunu kabul etmişler ve ratların retinasındaki diabete bağlı doku zararlanmasını MDA seviyesine bakarak saptamışlardır. Yaptığımız bu çalışmada diabetlilerde kavernoza doku MDA miktarının nondiabetiklere nazaran anlamlı derecede yüksek olması (Tablo. 5, Şekil. 8), kavernoza doku harabiyetinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve diabetiklerde görülen erektil disfonksiyonun nedeni kavernoza dokudaki bu hasarlanma olabilir.

Ursini ve ark (85), glutatyon peroksidaz sistemini, lipid peroksidasyon doku hasarlanmasına karşı en önemli defansif mekanizmalardan biri olarak kabul etmişlerdir. Onlara göre glutatyon (GSH), ya reaktif olarak dokuda artmakta ve bu şekilde tek başına oksidan strese karşı hücreleri korumakta, ya da olarak glutatyon peroksidaz enzim sisteminin sustratı olduğundan bu antioksidan enzim sistemi dahilinde serbest radikallerin oluşturacağı hasara karşı dolaylı olarak etkili olabilmektedir. Çalışmamızda diabetik hastaların kavernoza doku glutatyon miktarının nondiabetiklere göre belirgin derecede yüksek olmasının (Tablo. 5, Şekil. 9) iki anlamı olabilir; glutatyon peroksidaz enzim aktivite düşüklüğüne bağlı olarak ya GSH kullanılmamıştır ya da bazı çalışmalarda rapor edildiği gibi, glutatyon tek başına veya ilişkili olduğu bazı proteinlerle birlikte oksidatif hasara karşı koruyucu olabilmektedir (32,90). Bu hipotezden yola çıkarak; peroksidaz sisteminden bağımsız olarak, oksidatif strese reaktif doku glutatyon miktarı diabetik erektil disfonksiyonlu hastalarda artmış olabilir.

Diabete bağlı gelişen erektil disfonksiyonun etyopatogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Son zamanlarda en çok kabul gören görüş; diabette oluşan iskemi ve nöropati nedeniyle penil vasküler endotelde, kavernoza düz kaslarda ve NO salınımından sorumlu nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir fiberlerinde oksidatif strese bağlı oluşan hasardır. Ayrıca

diabette antioksidan savunma sistemindeki yetersizliğin de bu hasarı kolaylaştırdığı düşünölmektedir.



SONUÇ

8 diabetik, 14 nondiabetik erektil disfonksiyonlu hasta üzerine yaptığımız çalışmamızda diabete bağlı erektil disfonksiyonda oluşan vaskülopatiye bağlı olarak iskemi ortaya çıkmakta ve serbest radikallerin artmasına neden olmakta ve oluşan oksidatif strese karşı savunma sistemleri bozulmaktadır. Nöropatiye bağlı olarak nonadrenerjik, nonkolinerjik fiberlerde oluşan bozukluk sonucu penil ereksiyonun gerçek mediatörü olan NO salınımı da global olarak azalmakta ve artmış glikasyon son ürünleri endotel ve korpus kavernozum düz kasında hasar oluşturmaktadır. Diabetik erektil disfonksiyonlu hastalarda sildenafil ile çeşitli derecelerde, %50' nin üzerinde ereksiyon sağlanabilmesi, kavernoza doku hasarlanmasının bu hastalarda tek başına önemli bir etyolojik faktör olmadığını göstermektedir. Şöyle ki tam ereksiyon sağlanabilen hastalarda kavernoza doku hasarlanması minimaldir veya yoktur. Bu hastalarda diabete bağlı nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir fiberlerindeki harabiyet veya NOS enzim aktivitesindeki azalma erektil disfonksiyonun gerçek sebebi olabilir.

ÖZET

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalı' na erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran ve penil protez implantasyonu planlanan 8'i diabetik toplam 22 hastada peroperatuar alınan kavernoöz doku örneklerinde, NO son stabil ürünlerinden nitrat ve nitrit düzeyleri, serbest radikallerle olan doku hasarlanmasının göstergesi olarak MDA ve serbest radikallere karşı koruyucu mekanizmalardan birisi olan glutatyon peroksidazın substratı; glutatyon (GSH) miktarları araştırılmış ve sonuçlar birbiri ile karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak; diabetik hastalarda nitrit, nitrat ve malondealdehit değerleri nondiabetik gruba göre anlamlı derecede düşük, glutatyon miktarları ise diabetik gruba, nondiabetik gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre; diabette serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres sonucu kavernoöz ve penil damar endotel ve kavernoöz düz kasında doku hasarı gelişmekte ve bunun sonucunda düz kas relaksasyonu ve ereksiyon oluşamadığı düşünülmüştür. Ayrıca, diabetik erektil disfonksiyonda kavernoöz dokuda antioksidan savunma sistemlerinde bozukluk olmakta ve NO sentaz ile glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri azalmaktadır. Çalışmamızda; diabetik grup kavernoöz doku glutatyon miktarlarının diğer gruba nazaran anlamlı derecede yüksek olması ve nitrit-nitrat miktarlarında düşük olması bu tezi doğrulamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Aboseif SR, Breza J, Orvis BR, :** Erectile response to acute and chronic occlusion of the internal pudendal and penile arteries. J Urol., 141: 398-402, 1989.
- 2-Akkuş İ :** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya 1995
- 3-Allen D, Seftel ND, Zhemnin NI, Karım Razmjouei:** Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS and eNOS; Urol., 50:1016-1026, 1997.
- 4-Andersson KE, Persson K:** Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. Scand J Urol Nephrol Suppl., 175: 43-53, 1995.
- 5-Bancroft J, Wu FCW:** Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy, Arch Sex Behav., 12: 59-66, 1983.
- 6-Baron AD:** The coupling of glucose metabolism and perfusion in human skeletal muscle. The potential role of endothelium-derived nitric oxide. Diabetes., 45: 105-109, 1996.
- 7-Basaga, HS:** Biochemical aspects of free radicals, Biochem Cell Biol., 68: 989-998, 1990.
- 8-Bognes JW:** Role of oxidative stress in development of complication in diabet. Diabetes, 40: 405-412, 1991.
- 9-Boolell M, Allen MJ, Ballard SA:** Sildenafil:an orally active type 5 cyclic GMP -specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectyle dysfunction.Int J Impot Res., 8: 47-52, 1996.

- 10-Breza J:** Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance, *J Urol.*, 141: 437-463, 1989.
- 11-Bucala R, Tracey KJ and Ceramy A:** Advanced glycosylation products quenches nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest.*, 87: 432-438, 1991.
- 12-Burk RF:** Glutathione dependent protection by rat liver microsomal protein, against lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*, 757: 21-28, 1983.
- 13-Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, Chang TKS and Snyder SH:** Nitric oxide a physiologic mediator of penile erection. *Science*. 257: 401-403, 1992.
- 14-Burnett AL:** Nitric oxide in the penis: physiology and pathology, *J Urol.*, 157: 320-324, 1997.
- 15-Campbell IW:** Diabetic autonomic neuropathy. *Br J Clin Proc.*, 30:153, 1993.
- 16-Cao W, Carney JM, Duchon A, Floyd RA, Chevion M, :Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain, *Neuroscience Letters*, 88: 233-239, 1998.**
- 17-Cerutti P, Larsson R, Krupitza G, Muehlemaier D, Crawford D, Amstad P:** Pathophysiological mechanisms of active oxygen, *Mutation Research*, 214: 81-88, 1989.
- 18-Cerutti PA:** Oxy-radicals and cancer, *The Lancet*, 344: 862-863, 1984
- 19-Champe PC, Harvey RA:** Lippincott's Illustrated Reviews, Biochemistry, 2. nd Edition, 269-280, Philadelphia, 1994.
- 20-Committee Report:** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* , 20: 1183-1197, 1997.
- 21-Darley-Usmar V, Radomski M:** Free radicals in the vasculature : The Good, The Bad and The Ugly, *The Biochemist*, Oct/Nov: 15-18, 1994.

22-Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO: Clinical biology of NO, *British J Surgery.*, 82: 1598-1610, 1995.

23-Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ: Biochemistry and pathology of radical-mediated oxidation, *Biochem J*, 324: 1-18, 1997.

24-Ellenberg M: Impotence in diabetes: The neurologic factor. *Ann Intern Med.*, 75: 213-19, 1971.

25-Evyatar ZM, Nestor GC: Levels of nitric oxide metabolites do not increase during penile erection, *Urol.*, 42 : 551-553 , 1993.

26-Fani K, Lundin AP, Beyer MM: Pathology of the penis in long-term diabetic rats. *Diabetologia*, 25: 424-28, 1983.

27-Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.*, 151: 54-61, 1994.

28-Feldman A, Benoff AE: The epidemiology of erektil dysfunction. *Urol Clinics North Am*, 22: 699-726, 1995.

29-Fisher C: The assesment of nocturnal REM erection in the differential diagnosis of sexuel impotence. *J Sex Marital Ther.* , 1: 277-89, 1975.

30-Toleikis PM, Godin DV: Alteration of antioxidant status in diabetic rats by chronic exposure to phycological stressors. *Pharmacol Biochem and Behaviour.*, 52: 355-366, 1995.

31-Fournier GR: Mechanism of venous occlusion during canine penile erection: Anatomic demonstration. *J Urol*: 137-163, 1987.

32-Gibson DD, Hawrylko J and McCay PB: GSH dependent inhibition of lipid peroxidation; Properties of a potent cytosolic system which protects cell membranes. *Lipids*, 20: 704-711, 1985.

33-Giuliano FA: Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am.*, 122: 747-766, 1995

34-Godin DV, Wohlschlag SA, Garnett ME, Goumeniouk AD; Antioxidant enzyme alterations experimental and clinical diabetes. *Molecular and Cellular Biochem.*, 84: 223-231, 1988.

35-Goldstein I: Neurologic impotence. In: *Male Sexual Dysfunction*, Krane RJ, Siroky MG, Goldstein I (editors). Little, Brown, 1983.

36-Goldstein I, Krane RJ: Diagnosis and therapy of erectile dysfunction. In Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA (eds): *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders, : 2591, 1993.

37-Green DJ, Driscoll G, Blanksby BA, Taylor RR: Control of skeletal muscle blood flow during dynamic exercise: contribution of endothelium-derived nitric oxide. *Sports Med.*, 21: 119-46, 1996.

38-Halliwell B: Current Status Review: Free radicals, reactive oxygen species and human disease : a critical evaluation with special reference to atherosclerosis, *Br J Exp Pathol.*, 70: 737-757, 1989.

39-Harman D: Free radicals in aging, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 84: 155-161, 1988.

- 40-Harris RA, Crabb DW:** Metabolic Interrelations, Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, (Devlin, T.M., ed), 575-606, 1124-1125, John Wiley and Sons, Inc., Publication, Newyork, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, (1993)
- 41-Harris ED:** Regulation of antioxidant enzymes, *Faseb J.*, 6: 2675-2683, 1992.
- 42-Hassan AA, Hassouna MM, Takele T:** The effect of diabetes on sexual behavior and reproductive tract function in male rats. *J Urol.*, 149: 148-54, 1993.
- 43-Herman A, Adar R, Rubinstein Z:** Vascular lesions associated with impotence in diabetic and nondiabetic arterial occlusive disease. *Diabetes*, 27: 975-81, 1978.
- 44-Hoffman D, Seftel AD, Hampel N, Resnick MI:** Advanced glycation end products quench cavernosal nitric oxide. *J Urol.*, part 2, 153:441A, abstract 849, 1995.
- 45-Ignarro U, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fuljuto JM, Rajfer J:** Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun.*, 170: 843-850, 1990.
- 46-Jacop Rajfer, William JA, Peggy A.B, Frederich BS, Dorey PH and Louis JÍ:** NO as a mediator of relax. of the corpus cavernosum in response to non adrenergic non cholinergic neurotransmission, *N Eng J Med.*, 326: 90-94, 1992.
- 47-Jevtich M, Khawand NY, Vidic B:** Clinical significance of ultrastructural findings in the corpus cavernosa of normal and impotent men. *J Urol.*, 143:289-93, 1990.
- 48-Johnston P, Davidson JM:** Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. *Horm Behav.*, 3: 345-52, 1972.
- 49-Junemann KP, Persson JC, Alken P:** Pathophysiology of erectile dysfunction *Semin Urol.*, 8: 80-3, 1990.

50-Kahn CR, Shechter Y: "Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas", *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (Gliman AG., Rall, TW., Nies AS., Taylor P Ed), Eight Edition, 2: 1463-1495, McGraw-Hill, Inc., Newyork, San Francisco, Colarodo, 1992.

51-Kakkar R, Kalra J, Mantha SV, Sprasad K: Lipid peroksidation and activity of antioksidant enzymes in diabetic rats. *Molecul and Cellul Biochem.*, 151: 113-119, 1995.

52-Karacan I , Aslan C, Hirshkowitz M: Sleep-related penil tümecence as a function of age. *Am J Psychiatry* ,132: 932-38, 1975

53-Karam JH, Salber PR, Forsham PH: "Pancreatic hormones & diabetes mellitus" *Basic and Clinical Endocrinology*, 595-663, (Greenspan, F.S., Strewler, G.J.: Ed.) Fifth Edition, Appleton & Lange, London, Sydney, Toronto, New Jersey, Singapore, 1997.

54-Kawatani M, Nagel J, de Groat WC: Identification of neuropeptides in pelvic and pudental nerve afferent pathways to the sacral spinal cord of the cat. *J Comp Neurol.*, 249:117-132, 1986.

55-Kolodny RC, Kahn CB, Goldstein A: Sexual dysfunction in diabetic men. *Diabetes*, 23:306-309, 1974

56-Lebovitz HE: Oral antidiabetic agents, *Joslin's Diabetes Mellitus*, (Kahn, C.R., Weir, G. C., ed) : Thirteenth Edition, Vol. 29, Lea & Febiger, Philadelphia, Baltimore, Honkong, London, Sydney, Tokyo, 1994

57-Lincoln J, Crowe R, Blacklay PF: Changes in the vipergic, cholinergic and adrenergic innervation of human penile tissue in diabetic and nondiabetic impotent males. *J Urol.*, 137:1053-59, 1987.

58-Lue TF, Tanagho EA, Mc Aninch JW(eds.): Male sexual dysfunction. Smith's G.Urology. Lange med. pub, San Fransisco: 772-793, 1995

59-Lue TF: Hemodynamics of erection in the monkey. J Urol ., 130: 1237-41, 1983.

60-Lue TF, Tanagho EA: Functional anatomy and mechanism of penile erection. In: Contemporary Management of Impotence and Infertility, Tanagho EA, Lue TF, McClure RD (editors), Williams & Wilkinas, 1988.

61-Lugg J, Chris NG, Rajfer JG, Cadavid N: Cavernosal nerve stimulation in the rat, reverses castration induced decrease in penil NO sentaz activity. Am J Phys., 271: 354-361, 1996.

62-Marc RS, Jacop R, Pierre A: Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. Jama, 281: 421-426, 1999.

63-McCord J, Fridovich I: The biology and pathology of oxygen radicals, Annals of Internal Medicine, 89: 122-127, 1978.

64-McEwen BX: Neural gonadal steroid actions. Science, 211: 1303-38, 1981.

65-Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs S: Ultrastructural changes in impotent penile tissue: A comparison of 65 patients. J Urol., 145:749, 1991.

66-Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J: Importance of se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress, free radical, Biology & Medicine, 17: 235-248, 1994.

67-Michael CT, Armin JB, Mohamad HD, Amilian J: Role of the nirric oxide donör ;linsomide chlorhydrate ;sin(1), in the diagnosis and treatment of erectyl dysfunction. Urol., 44: 553-556, 1994.

68-Mooradian A: Diabetic complications of the central nervous system, *Endocrine Reviews*, 9: 346-356, 1988.

69-Mottonen M, Nieminen K: Relation of atherosclerotic obstruction of the arterial supply of corpus cavernosum to erectile dysfunction. Proceedings of the Sixth Biennial International Symposium on corpus cavernosum revascularization and Third Biennial World Meeting on Impotence, Boston, 1988, p 12

70-Nakaki T : Physiological and clinical significance of NO. *Keio J Med.*, 43: 15-26, 1994.

71-NIH Consensus Development Panel on Impotence. *Impotence. Jama*, 270: 83-90, 1993.

72-Nisen HO, Alftan OS, Lindstrom BL et al: Single breath beat-to-beat variation testing in the diagnosis of autonomic neuropathy in impotence. *Int J Impotence Res.*, 2: 136-37, 1990.

73-Paglia DE, Valentine WN : Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathion peroxidase, *J. Lab & Clin. Med.*, 70: 158-169, 1967.

74-Pogach LM, Vailukaitis JI : Endocrine disorders associated with erectile dysfunction. In Krane RJ, Siroky MB, Goldstein I (eds): *M Sexual Dysfunction*. Boston, Little Brown, 1983, p 63

75-Polack JM: VIP-ergic nerves in the penis. *Lancet* , 2: 217, 1981.

76-Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ and Ignarro LJ: Nitric oxide as a mediator of relaxation of corpus cavernosum in response to nonadrenergic,non cholinergic neurotransmission. *N Engl J Med.*, 326: 90-94, 1992.

77-Rosen MP, Greenfield AI, Walker TG et al: Arteriogenic impotence: Findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. *Radiology*, 171: 1043 - 48, 1990.

- 78-Rubin A, Babbott D:** Impotence and diabetes mellitus. *JAMA*, 168:498-505, 1958.
- 79-Ruzbarsky V, Michal V:** Morphologic changes in the arterial bed of the penis with aging: Relationship to the pathogenesis of impotence. *Invest Urol.*, 15:194-99, 1977.
- 80-Saenz T:** Cholinergic neurotransmission in human penile corpus cavernosum smooth muscle. *Fed Proc.*, 256: 454, 1985.
- 81-Saenz de TI, Goldstein I:** Diabetic penile neuropathy. *Urol Clin North Am*, 15: 17-19, 1988
- 82-Sar M, Stumpf WE:** Androgen concentration in motor neurons of cranial nerves and spinal cord. *Science*, 197: 77-79, 1977.
- 83-Searle NR, Sahab P:** Endothelial vasomotor regulation in health and disease. *Can J Anaesth*, 39: 838-857, 1992.
- 84-Tammela TI., Leggett RE, Levin R:** Temporal changes in micturition and bladder contractility after sucrose diuresis and streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *J Urol.*, 153: 2014-2021, 1995.
- 85-Ursini F, Maiorino M, Ferri L., Gregolin C:** *Biochim Biophys Acta*, 710: 197-211, 1982.
- 86-Vaandrager AB, de Jonge HR:** Signalling by cGMP-dependent protein kinases. *Mol Cell Biochem.*, 157; 23-30, 1996.
- 87-Virag R. Bouilly P, Frydaman D:** Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 400 impotent men. *Lancet*, 1: 181-184, 1985.
- 88-Wagner G, Gerstenberg T, Levin RJ:** Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis. *J Urol.*, 142:723-25, 1989.

89-Willis E: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a possible neurotransmitter involved in penile erection. *Acta Physiol Scand.*, 113: 545-47, 1981.

90-Winkler, R., Moser, M. : Alterations of antioxidant tissue defense enzymes and related metabolic parameters in streptozotocin-diabetic rats-effects of iodine treatment, *Wien Klin Wochenschr*, 104: 409-413, 1992.

