

T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK PASİF SİGARA TÜKETEN TAVŞANLARDA KORPUS
KAVERNOZUM DÜZ KASININ FONKSİYONEL YANITLARININ
ARAŞTIRILMASI

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ
124050

Arş. Gör. Semil Selcen GÖÇMEZ

124050

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin Farmakoloji
Programı İçin Öngördüğü Yüksek Lisans Tezi Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Doç. Dr. Tijen UTKAN

KOCAELİ
2003

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ' NE

İşbu çalışma, jürimiz tarafından FARMAKOLOJİ Anabilim Dalı' nda BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Ali GÖKALP

İmza



DANIŞMAN

Doç. Dr. Tijen UTKAN

İmza



ÜYE

Prof. Dr. Güner ULAK

İmza



ÜYE

Prof. Dr. M. Nejat GACAR

İmza



ÜYE

Doç. Dr. B. Faruk ERDEN

İmza



ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

27/01/2003



Prof. Dr. M. Nejat GACAR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Kronik Pasif Sigara Tüketen Tavşanlarda Korpus Kavernozum Düz Kasının Fonksiyonel Yanıtlarının Araştırılması

Kavernozum düz kasın gevşemesi, penil ereksiyonun başlatılması ve sürdürülmesinde kritik bir öneme sahiptir. Korporal düz kasın gevşemesi, ereksiyon sırasında laküner boşlukların genişlemesini ve korpora kanla dolarken subtunikal venlere basınç yapmasını sağlar. Korpus kavernozum düz kas tonusu hem sinirler hem de endotel tarafından kontrol edilmektedir. NO' in nörojenik ve endotelyal korporal düz kas gevşemesine yol açtığı iyi bilinmektedir. Korpus kavernozum düz kasının gevşemesini sağlayan mekanizmalarda olabilecek bir bozukluk erektil disfonksiyon (ED) oluşumuna neden olabilmektedir.

Sigara tüketiminin bilinmeyen bir mekanizmayla, ED oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda in vitro, erişkin tavşan izole korporal düz kasının elektriksel uyarı-aracılı nörojenik ve asetilkolinin endotel aracılı gevşeme yanıtlarına pasif sigara tüketiminin etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada 27 adet erkek Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar 3 gruba ayrıldı: 1.Grupa (kontrol) hiçbir uygulama yapılmadı (n=9); 2. Gruptaki tavşanlar 10 hafta boyunca sigara dumanına maruz bırakıldı (n=9); 3. Gruptaki tavşanlar sigara dumanına maruz kalırlarken içme sularına L-arjinin katıldı (n=9).

Korpus kavernozum düz kasının endotelyal ve nörojenik gevşeme yanıtları sigara tüketen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). Ancak oral L-arjinin tedavisi uygulanan grupta endotel aracılı ve nörojenik gevşeme yanıtlarının kontrollerine geri döndüğü saptandı.

Her üç grupta KCl, sodyum nitroprussiyat ve papaverin gevşeme yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sigara ve L-

arjinin tedavi gruplarında fenilefrin kasılma yanıtlarının ise kontrollerine göre anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.05$).

Çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan tavşanların korpus kavernozum düz kasında nörojenik ve endotelial gevşeme yanıtlarının bozulduğu bulundu. Bu gevşeme yanıtlarının oral L-arjinin tedavisi ile düzeltildiği saptandı. Bu nedenle bu bulgulara dayanılarak sigara tüketiminin yol açtığı ED tedavisinde L-arjininin etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Sigara içimi, L-arjinin, Nitrik oksit, Erektile disfonksiyon, Korpus kavernozum.



ABSTRACT

Investigation of the Functional Responses of Corpus Cavernosum Smooth Muscle in Secondhand Smoked Rabbits

Relaxation of corpus cavernosum smooth muscle (CCSM) is critical in inducing and maintaining penile erection. Relaxation of the CCSM allows the expansion of the lacunar spaces and compression of subtunical venules with entrapment of blood in the corpora during erection. Nerves and endothelium controls CCSM tonus. Impaired relaxation mechanisms of CCSM may lead to ED. It is well known that NO has lead to neurogenic and endothelial CCSM relaxation. Smoking has been reported to cause ED. However underlying mechanism(s) is unclear. Therefore, we aimed in vitro to investigate the effects of passive smoking on neurogenic and endothelium-dependent relaxant responses of CCSM in rabbit.

Twenty-seven New Zealand male rabbits were divided into three groups. Group 1: Control group (n=9), Group 2: Rabbits exposed to smoke for 10 weeks (n=9), Group 3: Rabbits exposed to smoke and received orally L-arginine.

Endothelial and neurogenic relaxation of the CCSM significantly decreased in the smoking group compared to the control ($p<0.05$). However endothelial and neurogenic relaxant responses were improved in the L-arginine treated group.

There was no significant differences in KCl, sodium nitroprusside and papaverine induced relaxant responses in all groups. Phenylephrine-induced contractile responses of smoking and treatment group were significantly decreased compared to the controls ($p<0.05$).

Our study showed that smoking impaired neurogenic and endothelium-dependent relaxant responses in the isolated rabbit CCSM. These relaxant responses improved with L-arginine treatment. In the light of these findings L-arginine may be effective in the treatment of smoking-induced ED. But further work is needed to determine these evidence.

Key Words: Smoking, L-arginine, Nitric oxide, Erectile dysfunction, Corpus cavernosum.



TEŞEKKÜR

Bu çalışma KO. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı' nda yapılmıştır. Çalışmalarım sırasında büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım danışmanım, Sn. Doç. Dr. Tijen UTKAN' a şükranlarımı sunarım.

Bana bu olanağı sağlayan Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Güner ULAK' a teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek lisans eğitimimde bilimsel katkılarıyla büyük emekleri geçen Sn. Prof. Dr. Nejat GACAR ve Sn. Doç. Dr. Faruk ERDEN' e teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında yardımını esirgemeyen Sn. Yrd. Doç. Dr. Can DUMAN' a teşekkür ederim. Tez çalışmamı maddi olanaklarıyla destekleyen Pfizer İlaç Firması' na teşekkür ederim.

Çalışmalarımda ve en sıkıntılı dönemlerimde manevi desteğiyle yanımda olan eşim Sn. Ecz. Caner GÖÇMEZ' e teşekkür ederim.

Tez dönemim boyunca tüm yaşantımda olduğu gibi beni destekleyen aileme; anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv-v
ABSTRACT.....	vi-vii
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix-x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Penisin Anatomisi.....	4
2.2.Penil Ereksiyonun Fizyolojisi.....	5
2.3.Penil Ereksiyonu Düzenleyen Mekanizmalar.....	8
2.3.1.Ereksiyonun Santral Kontrolü.....	8
2.3.2.Ereksiyonun Periferik Kontrolü.....	8
2.3.2.1.Kasılmaya Neden Olan Transmitter/Modülatörler... 12	
2.3.2.2.Gevşemeye Neden Olan Transmitter/Modülatörler15	
2.3.3.Ereksiyonun Miyojenik Faktörlerle Kontrolü.....	21
2.3.4.Ereksiyonun Endokrin Kontrolü.....	22
2.4.Eretil Disfonksiyon.....	23
2.4.1.Tanımı.....	23
2.4.2.Patofizyolojisi.....	23
2.4.3.Etiyolojisi.....	24
2.4.4.Tedavisi.....	26
3.AMAÇ VE KAPSAM.....	29
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4.1.Deneysel Pasif Sigara Tüketilmesi Yöntemi.....	30
4.2.Deney Hayvanı.....	30
4.3.İzole Tavşan Korpus Kavernozum Preparatlarının İn vitro	

Deneylere Hazırlanışı.....	31
4.4.Kasılma Yanıtları.....	32
4.4.1.KCl Kasılma Yanıtları.....	32
4.4.2.Fenilefrin Kasılma Yanıtları.....	32
4.5.Gevşeme Yanıtları.....	32
4.5.1.Asetilkolin, Sodyum nitro prussiyat Gevşeme Yanıtları..	32
4.5.2.Elektriksel Alan Uyarısı Gevşeme Yanıtları.....	33
4.6.Deneylerde Kullanılan Besleyici Solusyon, İlaç ve Kitler.....	33
4.7.Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	33
5.BULGULAR.....	35
5.1.Kasılma Yanıtları.....	35
5.1.1.KCl Kasılma Yanıtları.....	35
5.1.2.Fenilefrin Kasılma Yanıtları.....	35
5.2.Gevşeme Yanıtları.....	36
5.2.1.Asetilkolin Gevşeme Yanıtları.....	36
5.2.2.Sodyum Nitroprussiyat Gevşeme Yanıtları.....	37
5.2.3.Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Gevşeme Yanıtları.....	38
6.TARTIŞMA.....	46
7.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
8.KAYNAKLAR DİZİNİ.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ED	Eretil disfonksiyon
NANK	Nonadrenerjik nonkolinerjik
NO	Nitrik oksit
VİP	Vazoaktif intestinal peptid
CGRP	Kalsitonin geniyle ilişkili peptid
EDRF	Endotel aracılı gevşetici faktör
cGMP	Siklik guanozin mono fosfat
GTP	Guanozin tri fosfat
NOS	Nitrik oksit sentaz
ET	Endotelin
PDE	Fosfodiesteraz
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
TBX	Tromboksan
ATP	Adenozin tri fosfat
L-NAME	N ^G -nitro-Larjinin-metil ester
EAU	Elektriksel alan uyarısı
SNP	Sodyum Nitroprussiyat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Penisin anatomisi.....	5
Şekil 2.2. Ereksiyonun mekanizması.....	7
Şekil 2.3.2. Kavernozaal düz kas hücresinin kontraktıl ve relaksan mekanizmaları.....	10
Şekil 5.1.1. İzole korpus kavernozaum şeritlerinin 124 mM KCl ile elde edilen kasılma yanıtları.....	39
Şekil 5.1.2. İzole korpus kavernozaum şeritlerinde fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	40
Şekil 5.2.1. 10^{-6} - 3.10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole korpus kavernozaum şeritlerinde asetilkolin konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	41
Şekil 5.2.2. 10^{-6} - 3.10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole korpus kavernozaum şeritlerinde sodyum nitroprussiyat konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	42
Şekil 5.2.3. 10^{-6} - 3.10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole korpus kavernozaum şeritlerinde EAU Hz-yanıt eğrileri.....	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.3.2. Penisin kasılma ve gevşemesini kontrol eden transmitter/modulatörler.....	9
Tablo2.4.3. Eretil Disfonksiyon ile birarada görülen durumlar.....	24
Tablo 2.4.4. Eretil Disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	27
Tablo 5.1.2.1. Korpus kavernozum düz kası üzerine etkili fenilefrin, asetilkolin ve sodyum nitroprussiyatın pD_2 değerleri.....	44
Tablo 5.1.2.2. Korpus kavernozum düz kası üzerine etkili fenilefrin (%KCl), asetilkolin (%fenilefrin), sodyum nitroprussiyat (%fenilefrin), EAU (%fenilefrin) ve KCL (mg)' ün E_{maks} değerleri.....	45



1.GİRİŞ

Penil ereksiyon nöronal, arteriyel, venöz ve sinüzoidal sistemler arasında koordinasyonla ortaya çıkan karmaşık hemodinamik bir olaydır (Aboseif et al, 1994; Conti et al, 1999; Guyton ve Hall, 2001). Erektile disfonksiyon (ED), tatmin edici bir cinsel performans için gerekli miktarda ereksiyon sağlayamama veya bu ereksiyonu devam ettirememesi ve bu durumun kalıcı olması olarak tanımlanır (Goldstein et al, 1998; Eardley and Sethia, 1998; Miller, 2000). Yapılan istatistiksel çalışmalar 2025 yılında tüm dünyada 322 milyon erektil disfonksiyon vakasının olabileceğini göstermektedir (Moreland et al, 2001).

Penisteki korpus kavernozum düz kasının gevşemesi, penil ereksiyonun oluşturulmasında kritik bir öneme sahiptir (Lue, 2000; Özdemirci et al, 2001; Utkan et al, 2001). Bu gevşemeyi kontrol eden başlıca adrenerjik, kolinerjik ve nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) olmak üzere 3 nöroefektör sistem vardır. Peniste bulunan bu 3 sisteme ait sinirler sinüzoid endoteli, damarlar ve penis düz kasının kontraktilesini kontrol eden nörotransmitter ve modülatör üretilmektedirler. Bu nörotransmitterlerden noradrenalin, endotelin ve anjiyotensinlerin salınması penisin flaccid (gevşek) kalmasını sağlarken asetilkolin, nitrik oksit (NO), VIP ve prostanooidlerin salınması kavernozaal arteriyel-venöz damarların ve trabeküler düz kasın gevşemesine bağlı olarak penisin rijiditesine ve tumescense neden olur (Andersson,2001). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, NANK nöral yolağın kavernozaal düz kas gevşemesinde önemli bir rol oynadığını ve bu NANK yolakta nitrik oksit salımının ön plana çıktığını vurgulamaktadır (Eardley and Sethia, 1998; Zusman et al, 1999; Jackson et al, 1999; Webb et al, 1999; Utkan et al, 2001). Çeşitli vazodilatörler tarafından oluşturulan gevşemenin endotel dokusunun varlığına gereksinim duyduğu bilinmektedir. Bu durum ilk kez tavşan aortasında Furchgott ve Zawadzki tarafından 1980 yılında tanımlanmıştır (Furchgott and Zawadzki, 1980).

Kavernozal dokunun endotele bağlı ve nörojenik gevşemesi büyük oranda NO aracılıdır. Kavernozal dokuda NO lacunar boşluklardaki endotel duvarından olduğu kadar otonomik dilatör sinirler tarafından da üretilir (Azadzoi et al, 1998).

Penil ereksiyon esnasında parasempatik aktivitenin arttığı, bu artışın ise asetilkolin dışında NO, CGRP ve VIP gibi nörotransmitterler tarafından da sağlandığı bilinmektedir (Eardley and Sethia, 1998). Asetilkolinin korpus kavernozumda parasempatik tonusu sağlarken bunu endotel kaynaklı bir vazodilatör faktör (EDRF) ile gerçekleştirdiğı ve bu maddenin de NO olduğu ortaya konmuştur (Azadzoi and Tejada, 1991; Morales et al, 1998). NO korpus kavernozumda L-Arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi vasıtasıyla sentezlenmektedir (Celermajer et al, 1996; Hutchison et al, 1997; Hutchison et al, 1999; Barua et al, 2001). Seksüel uyarıya bağlı olarak NO kavernoza NANK sinirlerden ve endotelden salınarak, kavernoza düz kasdaki guanilat siklazı aktive eder. cGMP' de meydana gelen artışla beraber intraselüler kalsiyum azalır ve düz kas gevşemesi meydana gelir (Azadzoi et al, 1998).

ED fizyolojik, vaskülojenik ya da organik, nörolojik veya endokrinolojik olabilmektedir (Moreland et al, 2001; Miller, 2000). ED sebepleri yaşlanma, kardiyovasküler, nöronal, endokrin veya diğer sistemik bir hastalık ya da ilaç, alkol veya sigara kullanımı olabilmektedir (Eardley and Sethia, 1998; Lue, 2000; Utkan et al, 2002).

Kronik sigara kullanımının kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklara ve kanser oluşumuna neden olduğuna dair insan ve hayvanlarda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (Shabsigh et al, 1991; Stefanadis et al, 1998; Houdi et al, 1995; Wang et al, 2000; Witschi et al, 2000; Izzotti et al, 2001). Kronik sigara kullanımının endotele bağlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyonu bozduğu bilinmektedir (Celermajer et al, 1996; Kato et al, 1999; Mayhan and Sharpe, 1999; Török et al, 2000). Sigara dumanının sebep olduğu serbest oksijen radikallerinin oluşumuna bağlı olarak endotelial hücre hasarının meydana geldiğı birçok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır (Freischlag et al, 1999). Bu nedenle bu çalışmada, kronik

pasif sigara içicisi olan tavşanlarda korporeal düz kasın endotele-bağımlı ve nörojenik gevşeme yanıtlarındaki olası değişikliklerin ve bu değişiklikler üzerinde oral L-arjinin tedavisinin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

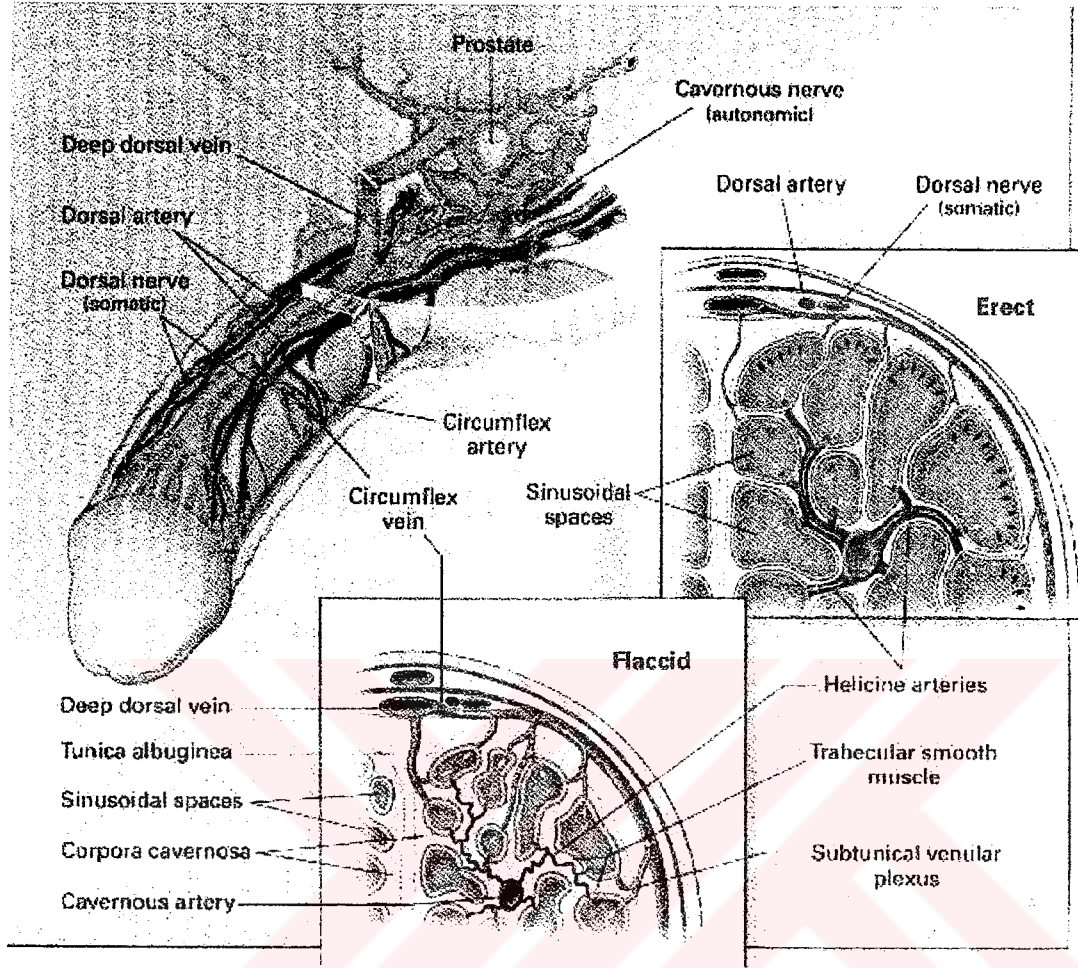
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Penisin Anatomisi

Penis birbirine paralel silindirik üç cisimden oluşmaktadır: erektil olan ve iki paralel silindir dokudan oluşup tunica albuginea adında ince fibroelastik bir zarla sarılmış korpus kavernozum ve arkada daha küçük ve tek olup üretrayı saran ve distalde glans penis ile sonlanan korpus spongiozum (Droupy et al, 1999). Penis erektil doku, birbiriyle bağlantılı kavernozaal boşluklardan oluşup vasküler endotel ile kaplı olan ağsı yapıllı sinüzoidal boşluklardan meydana gelmektedir (Saenz de Tejada et al, 1991). Bu boşluklar düz kas demetleri, kollajen ve elastik lifler, çeşitli arter ve sinirler ihtiva eden aerolar dokudan oluşan trabeküller ile çevrelenmiştir. Kan ile dolu sinüzoidler venlerdeki gibi endotel tabakası ile kaplıdır. Bu endotel tabakası diğerlerinden farklı olarak nörolojik uyarı ile kontrakte olabilir ve ereksiyon fizyolojisinde önemli rol oynarlar (Sevin ve Taşçı, 1990). Ereksiyon esnasında, trabeküller düz kas gevşemesi ve arteriollerde vazodilatasyonla beraber dokuya olan kan akımında birkaç kat artış olarak sinüzoidal boşluklarda gerilme ve peniste büyüme meydana gelmektedir (Park et al, 1997; Kandeel et al, 2001).

Penis dokusuna kan akımı başlıca internal pudendal arterin kavernozaal dalları ile sağlanmaktadır (Hanyu et al, 1987). Dallardan her biri kavernozaal boşluklara direk olarak açılan çok sayıda terminal dallara ayrılır. Eretil cisimciklerin venöz drenajı; derin dorsal ven içine boşalmadan önce tunica albugineayı delen büyük dışa açılan veni oluşturmak üzere birleşen post-kavernoza venüller vasıtasıyla olur(Şekil 2.1).

Penisi, otonomik ve somatik sinirler innerve etmektedirler. Parasempatik sinir lifleri omuriliğin sakral bölgesinden çıkarken, sempatik sinirler aşağı torasik ve yukarı lumbar bölgelerinden çıkarlar. Somatik uyarı ve motor lifler omuriliğe girer, çıkarlar ve penis ile pudendal sinirlere ait perineyi innerve ederler (Sevin ve Taşçı, 1990; Miller, 2000).



Şekil 2.1. Penisin anatomisi (Lue, 2000).

2.2. Penis Ereksiyonunun Fizyolojisi

Ereksiyon vasküler bir olay olup, arteriyel içeri akış ve venöz dışı akış arasındaki dengeye bağlı olarak ortaya çıkar (Aboseif et al, 1989; Pickard et al, 1994; Hellstrom et al, 1994; Carrier et al, 1997; Eardley and Sethia, 1998). Ereksiyon erkekte seksüel uyarın sonucu ortaya çıkan ilk etkidir ve omuriliğin sakral bölgesinden kaynaklanan pelvik sinirlerle penise ulaşan parasempatik uyarılarla oluşur (Miller, 2000). Bu parasempatik liflerin diğer parasempatik liflerin aksine asetilkolin yerine NO salgıladığı sanılmaktadır (Knispel et al, 1992). NO, penis shaftında spongioza ve korpus kavernozumun erektil dokusundaki düz kas liflerinin trabeküler ağısı yapısındaki gibi penis arterlerini de gevşetir (Azadzoı et al, 1992; Basar et al, 1999). Eretil dokudaki

kavernoz sinüzoidler normalde boştur. Ancak, arteriyel kan venöz damarların o anda kısmen kapalı olması nedeni ile büyük bir basınçla ve hızla sinüzoidlere dolar. Bu olay, kavernoz sinüzoidlerin aşırı dilatasyonuna yol açar. Ayrıca erektil cisimcikler, özellikle korpus kavernozum güçlü bir fibröz örtü ile kaplıdır. Bu nedenle sinüzoidler içindeki yüksek basınç erektil dokunun balon gibi şişmesine, penisin sertleşmesi ve uzamasına neden olur (Cara et al, 1995). Bu olaya "ereksiyon" adı verilir (Lue, 2000; Guyton ve Hall, 2001) (Şekil 2.2).

Penil ereksiyonu iki ayrı mekanizmayla sağlanabilir: Santral fizyojenik ve refleksojenik. Bu ikisi normal seksüel aktivite esnasında ilişki halindedir. Fizyolojik ereksiyon işitsel, görsel, olfaktoral veya hayali bir uyarıya cevaben santral olarak başlatılır. Refleksojenik ereksiyon, somatik ve parasempatik eferentlerin uyarılmasıyla oluşmaktadır (Miller, 2000).

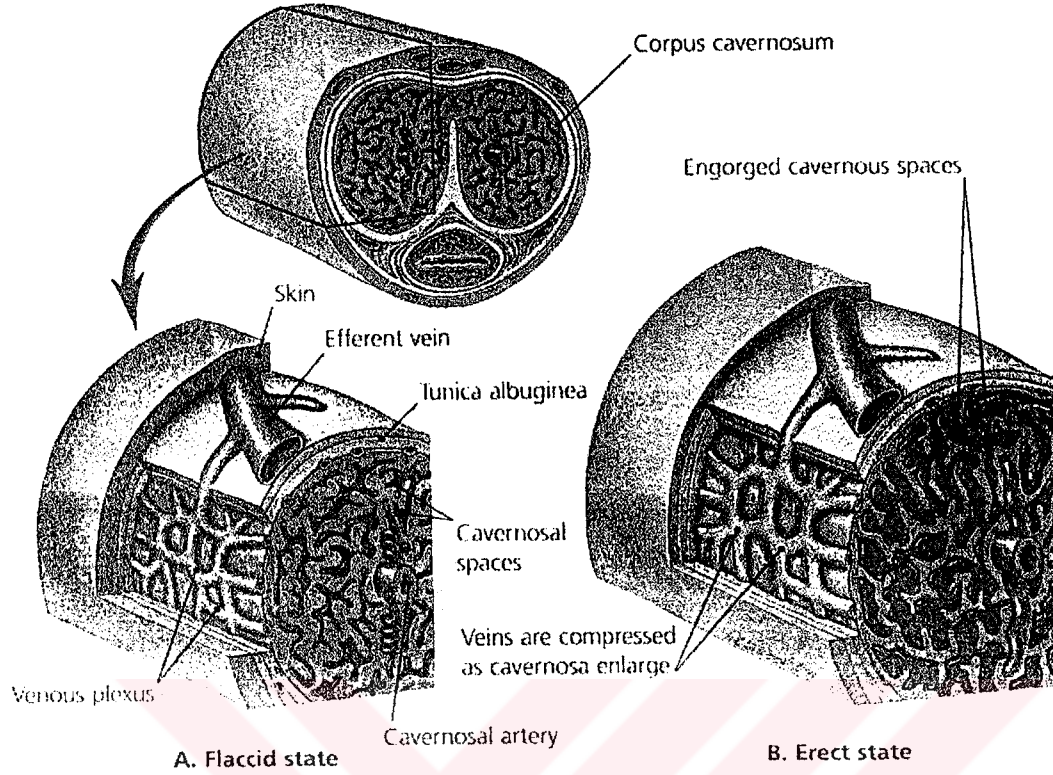
Ereksiyon 8 fazda incelenmektedir:

*Faz 0: Flassid Faz Sempatik nöral tonus baskınken penis flassid durumdadır. Arteriyel içeri akış düşük olup trabeküler düz kas kasılıdır. Sinüzoidler boştur ve kan gazları venöz kanla aynıdır.

*Faz 1: Dolma Fazı Parasempatik uyarı arteriyel kan akımında büyük bir artışı sağlayan arterioller dilatasyona neden olur. Trabeküler gevşeme intrakavernozal basınçta önemli bir değişim oluşturmaksızın sinüzoidlerin dolmasına yol açar.

*Faz 2: Tumesens Fazı İntrakavernoz basınç artmaya başlarken arteriyel içeri akışta küçük bir düşüş olur. Basınç diyastolik kan basıncının üzerine çıktığından, kan akımı sadece sistolik faz esnasında olur. Sinüzoidler büyüdüğünden subtunikal venöz kavşakta basınç vardır. Penis maksimal kapasitede genişleyip uzamıştır.

*Faz 3: Tam Ereksiyon Fazı İntrakavernozal basınç sistolik kan basıncının %90' ı düzeyine çıkmıştır. Penise arteriyel kan akımı bir ölçüde düşmüştür, ancak hala flassid fazdakinden yüksektir. Genişleyen sinüzoidler subtunikal venöz kavşaklara baskı yaparak emissari venlere kan akımını azaltır. Bu esnada kan gaz seviyesi arteriyel kanla aynıdır.



Şekil 2.2. Ereksiyonun mekanizması (Miller, 2000).

***Faz 4: Sert Ereksiyon Fazı** Pudental sinirin etkisi altında, iskiokavernos kas kasılır, bu yüzden krura sıkışır ve intrakavernozal basınç sistolik kan basıncının üzerine yükselir. Penis tamamen sert ve erektil hale geçer. Arteriyel içeri akış durur ve emissar venler tamamen kapanarak penis kapalı bir alan haline gelir. Penisten venöz dışarı akışın azaldığı bu mekanizmaya "Veno-oklüzif Mekanizma" denir (Azadzoi, 1992; Christ et al, 1995; Garban et al, 1995; Oates et al, 1995).

***Faz 5: Detumesensin Başladığı Faz** Intrakavernozal basınçta geçici küçük bir artış vardır ve büyük bir ihtimalle kapalı olan venöz dışı akışa karşı sempatik uyarıyla gerçekleşir.

***Faz 6: Yavaş Detumesens Fazı** Trabeküler düz kas kasılır, helisin arterioller sıkışır ve intrakavernozal basınç düşer. Bu durum subtunikal venlerin basıncında düşmeye neden olur ve venöz dışı akış artmış olur.

***Faz 7: Hızlı Detumesens Fazı** Sempatik stimülasyon hem arteriyel hem de intrakavernozal basınçta hızlı bir düşüş sağlar, bu sırada venöz dışı akışta

artış görülür, hızlı detumesens gelişir (Hanyu et al, 1992; Eardley and Sethia, 1998).

2.3.Penil Ereksiyonunu Düzenleyen Mekanizmalar

Penil ereksiyon santral, periferel, hormonal ve miyojenik olmak üzere başlıca 4 mekanizmayla düzenlenmektedir (Eardley and Sethia, 1998; Andersson, 2001). Hayvan deneylerinde hem periferel hem de santral nöral mekanizmalarla ilgili veriler bulunmuş olsa da insanda bu tip bulgular azdır.

2.3.1.Ereksiyonun Santral Kontrolü

İnsan ereksiyonunda santral sinir sisteminin önemiyle ilgili çok az veri olsa da, hayvanlarda hipotalamus erektil aktivitede santral bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Hipotalamusdaki önemli bölgeler: Medial preoptik Çekirdek (MPON) ve Paraventriküler Çekirdek (PVN)' tir. Bu çekirdeklerde penisi innerve eden ve spinal çekirdekleri oluşturan bölgeler vardır (Eardley and Sethia, 1998). Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalarda bu yollardaki muhtemel nörotransmitterler: 5-Hidroksitriptamin, dopamin, noradrenalin, eksitatör aminoasitler, γ -aminobutirik asit, oksitosin, adrenokortikotropik hormon, α -melanosit stimulan hormon, opioid peptidler, asetilkolin ve NO' tir (Andersson, 2001).

2.3.2.Ereksiyonun Periferel Kontrolü

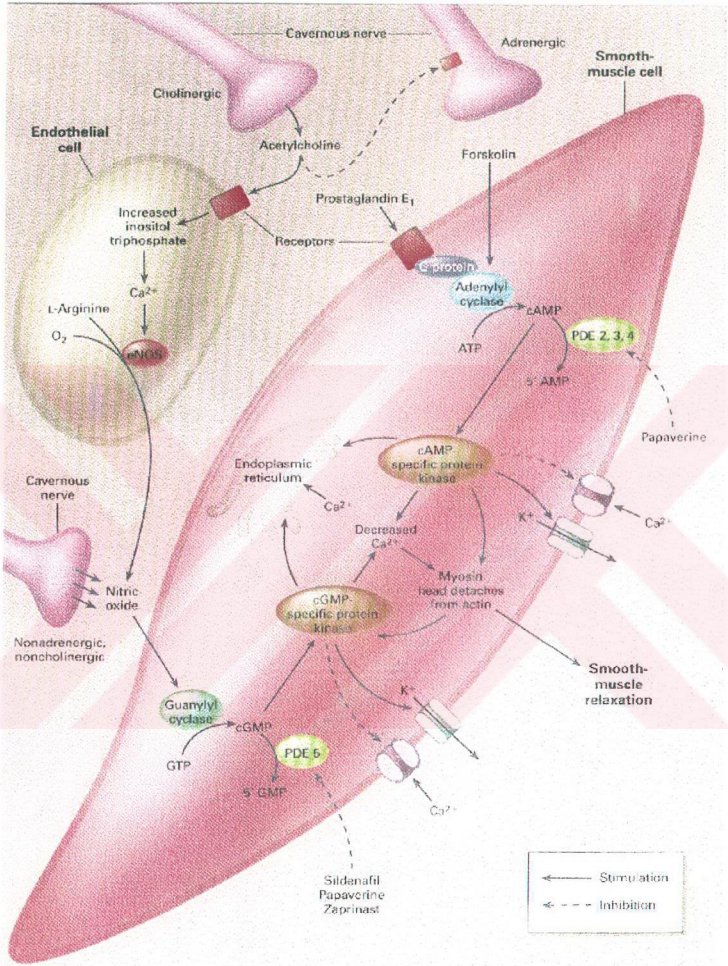
Peniste sempatik, parasempatik, somatik ve duysal innervasyon vardır. Sinirler farklı nörotransmitterler içermekte ve sinir toplulukları adrenerjik, kolinerjik ve NANK olarak sınıflandırılmaktadır. Sinirlerde nöropeptitler, nörotransmitterler, transmitter/modülatör oluşturuvcu enzimler (NOS, HO gibi) vardır. NANK transmitter/modülatörler adrenerjik ve kolinerjik sinirlerde de bulunabilir. Bu yüzden sinir topluluklarını transmitter içeriğine göre tanımlamak daha anlamlıdır.

Peniste sinirler, sinüzoid endoteli ve damar, penil düz kas kontraktilesini kontrol eden transmitter ve modülatörler aşağıda anlatılmaktadır (Andersson, 2001) (Şekil 2.3.2) (Tablo 2.3.2.).

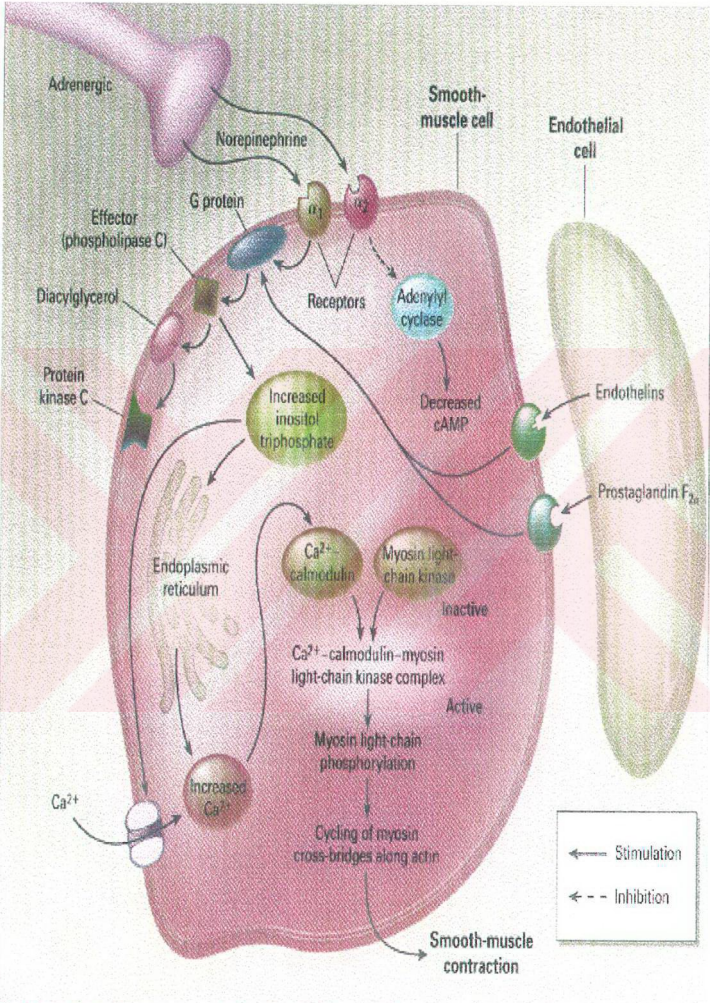
Tablo 2.3.2. Penisin kasılma ve gevşemesini kontrol eden transmitter/modulatörler (Eardley and Sethia, 1998).

	Kontraktıl	Relaksan
Nöronal	Noradrenalin	Nitrik oksit
	Nöropeptit Y	Asetilkolin
		Vazoaktif İntestinal Peptit
		CGRP
Dolaşımsal	Arjinin-Vazopressin	
Lokal	Endotelin-I	Nitrik oksit
	Tromboksan-A ₂	Prostagalndin E ₂
	Prostaglandin F _{2α}	Prostaglandin I ₂
	Prostaglandin I ₂	Histamin
	Anjiotensin II	ATP

a-



b-



Şekil 2.3.2. Kavernozal düz kas hücresinin a-gevşeme, b-kasılma mekanizmaları (Lue, 2000).

2.3.2.1.Kasılmaya Neden Olan Transmitter/Modülatörler

Noradrenalin: Penil arterleri, venleri ve kavernoza düz kas adrenerjik innervasyon açısından zengindir ve genel olarak bu sinirlerdeki tonik aktivite ile penisin flassid bir şekilde kaldığı kabul edilmektedir (Christ et al, 1990; Costa et al, 1993; Chan et al, 1996). Penil damarlardaki noradrenalin salımı α -adrenoseptörleri uyararak helisin damarları ve korpus kavernoza trabeküler düz kasını kontrakte eder. Noradrenalin sadece α -adrenoseptörleri değil β -adrenoseptörleri de uyarmaktadır ancak insan korpus kavernoza dokusunda yapılan reseptör bağlama çalışmalarında α -adrenoseptörlerin β -adrenoseptörlerden 10 kat daha yoğun olduğu gözlenmiştir (Andersson, 2001). Yapılan bu çalışmalarda insan korpus kavernoza dokusunda hem α_1 hem de α_2 -adrenoseptörleri varsa da, α_1 -adrenoseptörlerinin fonksiyonel olarak baskın olduğu bulunmuştur (Costa et al, 1993; Rees et al, 2001). α_1 -adrenoseptörlerin postgangliyonik sinir sonlarından salınan noradrenaline cevabı, düz kas kontraksiyonu şeklinde olmaktadır. α_2 -adrenoseptörleri ise kavşak önü sinirlerinden transmitter salımını inhibe etmekte, noradrenalin salımını önlemektedir. Düz kasdaki β_2 -adrenoseptörlerin uyarımı ise düz kas gevşemesine neden olmaktadır (Costa et al, 1993; Knoll et al, 1996).

Bu reseptörlerin alt tiplerini tespit etmek için yapılan çalışmalarda insan korpus kavernoza dokusunda α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} ve α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} reseptörlerinin mRNA' ları tespit edilmiştir (Andersson, 2001). α_2 agonisti olan UK 14300 adlı maddenin konsantrasyona bağlı olarak izole korpus kavernoza düz kas şeritlerindeki kasılmayı indüklediği bulunmuştur (Ruffalo and Hieble, 1999). Güçlü bir α_2 -adrenoseptör antagonisti olan yohimbinin ED'lu hastalarda kullanımına dair çalışmalar vardır. Hayvan çalışmaları, yohimbinin seksüel davranışları artırıcı etkisinin olduğunu göstermektedir. Etki mekanizması tam olarak açıklanamasa da yohimbinin erektil cevaptaki rolünün presinaptik ve postsinaptik α_2 -adrenoseptörlerin antagonizması olduğu tahmin edilmektedir. α_2 -adrenoseptörlerin yohimbin tarafından bloke edilmesi noradrenerjik nöronları noradrenalin salmak üzere aktive eder ki bu

da endoteldeki α -adrenoseptörleri NO ve prostanoidler salmak üzere aktive edebilir (Rampin, 1999; Tam et al, 2001). Bu tür bulgulara rağmen, korpus kavernozum düz kas tonusunun kontraktıl düzenlemesinde α_2 -adrenoseptörlerin önemli olup olmadığı hala açıkça ortaya konamamıştır.

Atlarda yapılan bir çalışmada penil rezistans arterlerindeki α_2 -adrenoseptörlerin kavşak önü uyarımıyla NANK transmitter salımının inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu durum, detumesens sırasında noradrenalinin hangi mekanizma ile etkili olduğunu ifade etmekte ve α_1 - α_2 -adrenoseptörlerinin kombine blokajıyla NO salımının artabildiğini desteklemektedir. İnsan korpus kavernozumunda nitrerjik innervasyon bulunup, sempatik cevapları sadece modüle etmez, kontrol de eder. Patolojik durumların dışında insan korpus kavernozumunda sempatik-nitrerjik sistemler arasında bir dengenin varolduğu desteklenmektedir (Andersson, 2001).

Endotelin: Endotelin 21 aminoasitli bir peptid olup vasküler ve vasküler olmayan düz kaslar için güçlü kasıcı bir maddedir (Holmquist et al, 1990; Holmquist et al, 1992). Yapılan çalışmalarda insan ve sıçanda üç tipi tanımlanmıştır: ET1, ET2, ET3. ET1 damar endotelinden salınan tipidir. Endotelinler, G proteinine bağlı ETA ve ETB reseptörlerine bağlanmaktadır. ETA- reseptörleri ET1 ve ET2' ye, ET3' den çok afinite gösterirken, ETB-reseptörleri ise her üç tipe de eşit afinite gösterir (Sullivan et al, 1997).

Otoradyografiksel ve immunohistokimyasal çalışmalar endotelinlerin korporal düz kas tonusunun varlığına katkıda bulunduğunu desteklemektedir. İnsan korpus kavernozum endotelyal hücre kültüründe ET-1 mRNA' ları bulunmuştur. Endotelin-benzeri immünoreaktivite sinüzoidlerde ve kavernozum düz kasta gözlenmiştir. ET-1' in bağlanma yerleri otoradyografi yoluyla insan korpus kavernozum trabeküler ve vasküler dokusunda bulunmuştur (Andersson, 2001).

İnsan korpus kavernozum dokusunda hem ETA hem de ETB-reseptörleri bulunmuşsa da ETA-reseptör alt tipinin daha baskın olduğu gözlenmiştir. Bu reseptörlerin rolleri tam olarak açıklıklanamamıştır. Endotelin

normal penil fizyolojisi için önemli gibi gözükse de sentez ve salımının hangi mekanizmalarla kontrol edildiği tam olarak bilinmemektedir (Eardley and Sethia, 1998).

ET-1 penil düz kaslarının (korpus kavernozum, kaverno arter, derin dorsal ven, penil circumflex vendeki) yavaş gelişen , uzun süren kontraksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca ET-2 ve ET-3' de insan korpus kavernozum dokusunda kontraksiyona neden olsa da, etki güçleri ET-1' den düşük bulunmuştur (Andersson, 2001).

Penis kasında ve penil arterlerindeki ET-1 aracılı kasılma, ET-A reseptörleri vasıtasıyla olmaktadır (Holmqvist et al, 1992).

Oluşturulan bilgi birikimi endotelinlerin flassidite ve detumesens mekanizmasında rol oynayabildiğini desteklese de, bunların penil fizyolojisi ve patofizyolojisindeki tam rolleri saptanmaya çalışılmaktadır. Endotelinler sadece korporal düz kas tonusunun uzun süreli olarak düzenlenmesi dışında, ayrıca noradrenalin gibi kontraktile etkili diğer ajanların modülasyonunu da sağlamaktadır (Andersson, 2001).

Anjiyotensin: Sinüzoidal endotelyumun vücudun diğer bölgelerinde vazokonstriktör etkili olan anjiyotensin II polipeptidini üretebildiği tesbit edilmiştir. İn vitro çalışmalar trabeküler düz kasta kontraktile bir etkiye sahip olduğunu göstermiş olup, bu etkinin fizyolojik temeli açık değildir (Eardley and Sethia, 1998).

Detumesens sırasında, flassid durumla paralel olarak korpus kavernozumdaki kanda anjiyotensin II düzeyinde yükselme olmaktadır. İnsan korpus kavernozum dokusunda anjiyotensin II üretilmektedir. İn vitro olarak Anjiyotensin II' nin insan ve köpek korpus kavernozum düz kasını kontrakte ettiği bulunmuştur.

Anjiyotensin II' nin intrakavernozaal injeksiyonu kasılmaya neden olmaktadır ve anestezi altındaki köpeklerde spontan ereksiyonu sonlandırmaktadır. Selektif anjiyotensin II blokeri losartan, düz kasta gevşeme ve ereksiyona neden olmaktadır. Ayrıca tavşan korpus kavernozumunda , korpus kavernozum düz kas tonusunun düzenlenmesinde

renin-anjiyotensin sisteminin varlığını destekleyen sonuçlar bulunmuştur ve cevap oluşumunda anjiyotensin II-AT1 reseptör alt tipinin önemli olduğu tespit edilmiştir (Andersson, 2001).

Vasküler yataktaki ekstrakavernozal bölgeler, vasküler düz kasın tonus ve kontraktilesi ve bölgesel kan akımının modülasyonu anjiyotensin II ve NO arasındaki dengeye bağlıdır. Anjiyotensin II salımının hızı, sitozolik kalsiyum düzeyini düzenleyen farmakolojik maddeler tarafından modüle edilebilmektedir ve bu maddeler klinik olarak ED tedavisinde kullanılabilir. İntrakavernozal anjiyotensin II injeksiyonu anestezi altındaki köpeklerde kavernoza düz kasın kontraksiyonuna ve spontan ereksiyonun sonlanmasına neden olduğundan, anjiyotensin II antagonistinin uygulanmasıyla düz kas gevşemesi ve ereksiyonun meydana geleceği tahmin edilmektedir (Kifor et al, 1997).

2.3.2.2. Gevşemeye Neden Olan Transmitter/Modülatörler

Asetilkolin: İnsan ve hayvan penil dokularında zengin bir kolinerjik innervasyon olduğu histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Bu sinirlerden asetilkolin salımı kavernoza düz kas ve endotel üzerindeki muskarinik reseptörleri etkiler. 4 tip muskarinik reseptör de insan korpus kavernoza dokusunda gösterilmiştir, ama özellikle düz kas üzerinde M-2 reseptörleri, endotelde ise M-3 reseptörleri baskındır (Andersson, 2001).

Aslında asetilkolin izole düz kas hücrelerinde kasılmaya neden olmasına rağmen, in vitro olarak noradrenalin ile prekontrakte edilmiş olan düz kas şeritlerinde gevşemeye neden olmaktadır. Bu bulgulardan yola çıkarak asetilkolinin düz kasdaki primer etkisinin kasılma olduğu, ancak asetilkolinin kavernoza gevşemeye neden olan diğer bir madde salımını uyardığı bulunmuştur (Eardley and Sethia, 1998). Asetilkolinin düz kas gevşemesi yapan etkisi direk değildir. Asetilkolin intrakavernozal olarak injekte edildiğinde sinüzoidlere difüze olmakta ve EDRF salımına aracılık etmektedir (Azadzo et al, 1991; Takahashi et al, 1991; Takahashi et al,

1992-a). Bu maddenin NO olduğuna dair ciddi kanıtlar vardır. NO salınımı endotel üzerindeki kolinerjik etkinin bir sonucu olarak gerçekleşmektedir.

Klinik olarak penisdeki asetilkolinin relaksan etki yaptığını gösteren çalışmalar vardır. Havanlardaki intrakorporal asetilkolin injeksiyonu penil tumesense neden olmaktadır (Eardley and Sethia, 1998).

Ereksiyonda kolinerjik nörotransmisyonun rolünü araştırmak için insan penil korpus kavernozum dokusunda yapılan bir çalışmada bulunan sonuçlarda da adrenerjik ve kolinerjik sistemin dışında penil ereksiyonu kontrol eden üçüncü bir NANK sistemin varlığını desteklemektedir. Çünkü atropinin eksojen asetilkoline olan gevşeme cevabını kaldırırken, elektriksel uyarı ile oluşturulan gevşemeyi etkilemediği bulunmuştur (Saenz de Tejada et al, 1988).

NO ve Guanilat siklaz/cGMP Yolağı: Ereksiyonda kritik bir rol oynayan düz kas gevşemesi büyük oranda NANK mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Son çalışmalar NO'in ereksiyondaki majör bir NANK mediatör olduğunu desteklemektedir (Burnett et al, 1993; Vizzard et al, 1994; Wang et al; 1994). NO, L-arjininden NOS enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir (Andersson et al, 1992; Ayan et al, 1998; Kaya et al, 1998; Ensign, 2001). NO ayrıca "Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF)" olarak da adlandırılmaktadır (Knispel et al, 1991). NO etkisini cGMP aracılı olarak gerçekleştiren periferel vasküler gevşetici bir madde olarak tanımlanmıştır (Trigo-Rocha et al, 1993-a).

Penisde iki önemli NO kaynağı vardır: parasempatik sinir sonları ve endotel tabakası. Bu iki yerdeki NOS da farklıdır. Nöronal NOS (nNOS) parasempatik sinirlerin sitoplazmasında bulunurken endotelyal NOS (eNOS) hem kan damarları hem de trabeküler dokudaki endotelde bulunmaktadır (Azadzo and Tejada, 1992; Hellstrom et al, 1994; Carrier et al, 1995; Gonzalez-Cadavid et al, 2000).

Seksüel uyarı sırasında düz kas gevşemesi NO aracılı olarak gerçekleşmektedir ve NO parasempatik sinir sonları, penisdeki NANK sinirler ve ayrıca kan damarları ve korpus kavernozum laküner boşluklarını gevşetir.

endotelial hücrelerde sentezlenmektedir. Efektör sistem henüz tamamen tanımlanmamış olsa da, NO' in GTP' nin cGMP' ye dönüşümünü sağlayan guanilat siklazı aktive ettiği bilinmektedir. cGMP, korpus kavernozum düz kasında ve penil arteriollerde gevşemeye neden olan sinyaller oluşturmaktadır (Taub et al, 1993; Ballard et al, 1998; Uma et al, 1998; Bakırcıoğlu et al, 2001; Mizusawa et al, 2001). cGMP düzeyi guanilat siklaz sentezi ve siklik nükleotid fosfodiesteraz (PDE) izozimleriyle guanozin 5 monofosfat (GMP)' a hidrolize olarak yıkılma oranı arasındaki dengeyle düzenlenmektedir. Bu yüzden cGMP hidrolizini inhibe eden maddeler cGMP sinyalini artırıp, korpus kavernozum düz kas gevşemesini artırıp, penil erektil cevabın oluşumunu kolaylaştırabilmektedir (Sparwasser et al, 1994; Jeremy et al, 1997; Taher et al, 1997; Ballard et al, 1998; Chuang et al, 1998; Goldstein et al, 1998; Stief et al, 1998; Gemalmaz et al, 2001).

Bugün ED' un oral tedavisinde kullanımı onay almış olan sildenafil de PDE tip 5 inhibitörüdür. İnsan ve hayvan deneylerinde in vitro olarak korpus kavernozumda NO-aracılı gevşemeyi artırmaktadır. Anestezi edilen köpeklerde doza bağlı olarak intrakavernoza basıncı yükseltmiştir. Sildenafilin intraselüler cGMP konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Wallis et al, 1999; Andersson, 2001).

Organ banyosu deneyleri parasempatik sinir uyarımıyla NO' e bağlı iki etki görüldüğünü desteklemektedir: Birincisi sinir sonlarından direk NO salımına neden olmalarıdır. Diğer parasempatik sinirlerden asetilkolin salımıyla vasküler endoteldeki eNOS uyarılarak NO salımının gerçekleşmesidir. Endotelde tonik NO salımının sürekli olduğuna dair bulgular vardır ve parasempatik sinir aktivitesine ek olarak oksijen geriliminin de NO salımını kontrol ettiği düşünülmektedir. Buna göre flaccid penisde düşük oksijen gerilimi vardır ve NOS aktivitesinde de düşüş bulunmaktadır.

Penil ereksiyonundaki NO' in rolünü destekleyen deneysel bulgular da vardır. Nitroprussid ve linsidomin gibi NO donörlerinin intrakorporal enjeksiyonu ile hem potent hem de impotent erkeklerde ereksiyon meydana gelmektedir (Eardley and Sethia, 1998).

İnsan ve tavşan korpus kavernozum düz kasındaki gevşemeden NO' in sorumlu olduğuna dair bazı in vitro çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca sıçanlar ve köpeklerde yapılan in vivo çalışmalar NO' in kavernoza düz kas gevşemesindeki ana nörotransmitter olduğunu göstermektedir (Wang et al, 1994).

Başka bir çalışmada da izole tavşan korpus kavernozum şeritleri atropin ve guanitidin ile önceden muamele gördükten sonra uyarıldığında endojen NO, nitrit ve cGMP oluşum ve salımının var olduğu gösterilmektedir. Elektriksel uyarı aracılığıyla korporal düz kas gevşemesinin, L-arjininden NO biyosentezini inhibe eden N^G-nitro-L-arjinin ile önemli ölçüde inhibe edildiği bulunmuştur (Ignarro et al, 1990).

Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP): NO tanımlanmadan önce, VIP kavernoza düz kas gevşemesinden sorumlu en önemli madde olarak düşünülmüştür. NO' in rolü tanımlandıktan sonra VIP' in yerinin ne olacağı tartışılmıştır (Eardley and Sethia, 1998). VIP' in korpus kavernozumdaki otonomik sinirlerde var olduğu kesindir ve parasempatik sinir sonlarında asetilkolin ile birlikte bulunduğu dair bazı bulgular vardır (Lincoln et al, 1987; Takahashi et al, 1992-a). İnsan ve hayvan penisindeki sinirlerde NOS ve VIP' in birlikte lokalize olduğu bilinmektedir (Andersson, 2001).

VIP' in NANK bir gevşetici transmitter olduğu düşünülmektedir (Hedlund et al, 1985). Peptidin G-proteini ile beraber bulunan VIP reseptörlerine (tip 1 veya tip 2) bağlanması sonucu adenil siklazın yönlendirdiği etkiler ortaya çıkmaktadır. VIP reseptörlerinin uyarılmasıyla insan, sıçan ve tavşandaki korporal dokuda cGMP düzeyi etkilenmeksizin cAMP konsantrasyonu artmaktadır. Bu artışla birlikte kavernoza düz kasta gevşeme meydana gelmektedir (Knispel et al, 1992; Trigo Rocha et al, 1993-b; Ensign, 2001).

VIP in vitro olarak kavernoza düz kas gevşemesi yapmaktadır. İnsanda intrakavernoza düz kas gevşemesi için yolla injekte edildiğinde, tam bir ereksiyon olmasa da tumescens oluşturmaktadır (Eardley and Sethia, 1998). VIP' in penil dokularda meydana getirdiği düz kas gevşemesini tek başına

yaptığını söylemek güçtür. Penil sinirlerde bulunan NO, VIP ve asetilkolinin birbiriyle etkileşim içinde olduğu sanılmaktadır (Azadzo et al, 1992; Ding et al, 1995).

Yapılan bir çalışmada VIP ve asetilkolin sıçanlara tek başlarına ve kombine olarak intrakavernozal injeksiyon yoluyla verilmiştir. VIP ve asetilkolinin ne tek başlarına ne de kombine olarak tam bir ereksiyon oluşturamadığı gözlenmiş ve her iki nörotransmitterin de penil ereksiyonu için temel transmitter olmadığı sonucuna varılmıştır. VIP' in penil ereksiyon ve ED' daki fizyolojik rolü henüz tam olarak saptanamamıştır (Andersson, 2001).

Prostanoidler: İnsan korpus kavernozum dokusu farklı prostanoidleri üretme yeteneğine sahiptir (Knispel et al, 1991; Knispel et al, 1992). Ayrıca onları lokal olarak metabolize edebilmektedir. 5 ana prostanoid metaboliti vardır. Bu prostanoidler ve bağlandıkları reseptörlerin adları şöyledir: PGD₂-DP, PGE₂-EP, PGF_{2α}-FP, PGI₂-IP, TBXA₂-TP (Hedlund et al, 1989; Andersson, 2001).

Prostanoidler etkileri bakımından ikiye ayrılmaktadırlar: fosfodiesteraz turn-over'ını başlatan ve TP ile FP reseptörlerini uyaran, erektil dokularda kontraksiyon yapan PGF_{2α} ve TBXA₂; intraselüler cAMP konsantrasyonunda artışı başlatan ve EP reseptörlerini uyaran, erektil dokularda gevşeme yapan PGE₁ ve PGE₂ (Hedlund and Andersson, 1985; Roy et al, 1989; Takahashi et al, 1992-a; Miller et al, 1994; Taher et al, 1997; Ayan et al, 1998).

Palmer ve arkadaşları adenilat siklazı direk uyaran forskolinin insan korporal düz kas hücre kültürlerinde intraselüler cAMP oluşumunun güçlü bir uyarıcısı olduğunu bulmuşlardır. Forskolinin PGE₁ aracılığıyla cAMP üretiminde önemli bir artış sağladığının bulunması, olası sinerjistik etkiyi desteklemektedir. Hem foskolin hem de PGE₁ sistemik etki olmaksızın köpeklerde intrakorporal basınç büyüklük ve süresinde konsantrasyona bağlı olarak artış sağlamakta olduğu gösterilmiştir (Palmer et al, 1994; Andersson, 2001).

ATP ve Adenozin: Adenozin, nörotransmitter varsayılan ATP' nin bir metabolitidir ve çeşitli periferel vasküler yataklarda güçlü bir vazodilatör etkisi

bulunmaktadır. Bu yüzden adenozinin ED tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Adenozinin tavşan femoral arteri, köpek karotid arteri ve penil erektil dokusunda vazodilatör bir role sahip olduğu bilinmektedir. Takahashi ve arkadaşları adenozinin köpeklere intrakavernozal yolla uygulandığında tam bir ereksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Adenozinin vasküler yataklardaki vazodilatör etkisi EDRF aracılı değildir. Adenozin ve ATP' nin NO/cGMP yolağından farklı bir mekanizmayla etki eden güçlü bir gevşetici etkiye sahip olduğu gösterilmiş ve purinerjik transmisyonun penil ereksiyonunun başlatılıp sürdürülmesinde önemli olabileceği sanılmaktadır (Takahashi et al, 1992-b; Ayan et al, 1998).

ATP ve diğer purinlerin izole tavşan korpus kavernozum preparatında hem bazal gerimi hem de fenilefrin etkisiyle oluşan gerimi azalttığı gösterilmiştir. Köpeklerde intrakavernoz yolla ATP injeksiyonu intrakavernozal basınç ve ereksiyonda artışa neden olmaktadır. Bu bulgular ATP' nin penil ereksiyonda rol oynayan NANK bir transmitter olduğunu doğrulamaktadır.

Sonuç olarak ATP ve adenozinin ereksiyonun fizyolojik mekanizmasındaki yeri hala tam olarak saptanamasa da, purinlerin fizyolojik ereksiyonu etkileyebileceği kabul edilmektedir (Andersson, 2001).

Histamin: Histamin, vasküler tonusu düzenleyen ve endotele bağlı NO salımı aracılı vazodilatasyona neden olan biyoaktif bir amindir. Ek olarak histamin NANK sistem aracılı penil ereksiyonundaki bir nörotransmitterdir. Örneğin H2-reseptör antagonisti kullanan peptik ülserli erkek hastalarda ED meydana gelmektedir. Bazı çalışmalar histaminin insan korpus kavernozum dokusunda 3 farklı etki gösterdiğini vurgular. Bu etkiler: Kasılma, gevşeme ve gevşemeyi takiben kasılmanın başlamasıdır (Kim et al, 1995).

Histaminin 3 tip reseptörü de bu dokularda bulunmaktadır. Ancak bu reseptörlerin aracılık ettiği etki farklıdır. Histamin H1 reseptör aracılığı ile gevşeme yapmaktadır (Eardley and Sethia, 1998). H3 reseptör aktivasyonu ile ise histaminin tavşan serebral arterinde EDRF ve prostasiklin salımına neden olduğu tespit edilmiştir (Cara et al, 1995).

Adrenomedullin ve Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptid (CGRP):

Adrenomedullin dolaşımında bulunup sistemin arteriyel basıncı düzenleyen bir hormondur. Kedilerde intrakavernozal yolla injekte edildiğinde, intrakavernozal basınç ve penil uzunlukta artışa neden olur. CGRP ve adrenomedulline olan erektil cevap, L-NAME ile NOS inhibisyonu veya glibenklamid ile K_{ATP} kanallarının bu cevapta yer almadığını desteklemektedir.

CGRP' nin ED tedavisinde yararlı olabileceği bilinse de adrenomedullin için böyle bir bilgi henüz yoktur. Her 2 maddeyi de sınırlayan faktör, intrakaveroz olarak injekte edilme zorunluklarının bulunmasıdır (Andersson, 2001).

Noziseptin: Dinorfin peptid ailesinden olan 17 aminoasiti bir polipeptittir. Orfan opioid reseptörleri için bir endojen ligandır.

Champion ve arkadaşları kedilere noziseptin ile VIP, adrenomedullin, bir NO donörü üçlü kombinasyonunu intrakavernoz injeksiyon yoluyla vererek oluşan erektil cevabı kıyaslamıştır. Noziseptinin üçlü ilaç kombinasyonu ile kıyaslanabilir ölçüde doza-bağlı olarak intrakavernoz basınçta artış meydana getirdiği saptanmıştır (Champion et al, 1997; Andersson, 2001).

2.3.3.Ereksiyonun Miyojenik Faktörlerle Kontrolü

Penil ereksiyon sırasında nöral veya endotelial uyarım , ikinci ulaklar olarak adlandırılan intraselüler maddelerin konsantrasyonundaki değişimlerle gerçekleşmektedir. Bu ikinci ulaklar hücre sitoplazmasındaki kalsiyum konsantrasyonunda değişim meydana getirirler.

Düz kas hücreleri, intraselüler kalsiyum konsantrasyonundaki artışla kontrakte olup, düşüşle gevşerler. Genellikle intraselüler kalsiyum konsantrasyonu, ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonundan düşüktür. Selüler membrandaki kalsiyum kanalları açıldığında, kalsiyum iyonları konsantrasyon gradienti yönünde konsantrasyonun düşük olduğu hücreye doğru hareket ederler. Farklı tipte birçok kalsiyum kanalı vardır, fakat düz kas

hücredeki en önemli tip, L-tipi kalsiyum kanallarıdır. Bu kanalın açılma derecesi pek çok faktöre bağlıdır, düz kas hücrelerinin membran potansiyeli ve kanalın fosforillenip fosforillenmediğine bağlıdır. Kalsiyum ayrıca sarkoplazmik retikulum ve çekirdekten de salınabilir, böylece sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonu yükselip, düz kasın kontraksiyonu sağlanmaktadır (Eardley and Sethia, 1998).

2.3.4.Ereksiyonun Endokrin Kontrolü

Normal seksüel istek için dolaşımdaki androjenlerin önemi açık olmakla beraber, androjenlerin erektil fonksiyona etkisi daha az bilinmektedir. Deneysel hayvanlarda kastrasyon, erektil aktivite gibi bazı durumlarda değişim meydana getirmektedir. Bu değişimlerin çoğu testosteron replasman tedavisi ile geri çevrilebilmektedir (Eardley and Sethia, 1998).

Ejakülasyonda androjenlerin etkilerinin olduğunu gösteren ikna edici bulgular olsa da ereksiyon için durum böyle değildir. Hipogonadal erkeklerde seksüel arzu ve aktivite düşükken, erotik uyarılara karşı verilen erektil cevaplar kontrol grubuyla aynı bulunmuştur (O'Carroll and Bancroft, 1984). Başka bir çalışmada ise, kastre sıçanlarda testosteronun doza bağlı bir şekilde ereksiyon sayısını artırdığı bulunmuştur. Testosteronun normal erektil bir cevap oluşturmak için gerekli olduğu ancak yeterli miktarda testosteron bulunmasının normal bir cevabı artırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Heaton and Varrin, 1994).

Hayvan ve insanlarda yapılan bir çalışmada ise androjenlerin penisin normal gelişimi için çok önemli olduğu ve androjen reseptörlerinin peniste bulunduğu gösterilmiştir. Kastrasyonun apomorfin, kavernoza elektriksel alan uyarımı ve intrakavernoz yolla papaverin injeksiyonuna olan cevaba zarar verdiği ve bu anomalinin testosteron replasman tedavisi ile geri çevrildiği saptanmıştır (Shabsigh, 1997). Hipogonadal impotensli hastalarda yapılan çalışmalarda testosteron uygulaması ile tedavinin gerçekleştiği gösterilmiştir (Mc Clure et al, 1991; Morales et al, 1994; Jain et al, 2000).

Köpek korus kavernozum dokusunda yapılan başka bir çalışmada, prolaktin ve büyüme hormonunun korus kavernozumda kasılmaya neden olarak, erektil yetersizliğe neden olduğu bulunmuştur. Burada prolaktinin etkisinin prostaglandin aracılı olduğu gösterilmiştir (Ra et al, 1996).

2.4.Eretil Disfonksiyon

2.4.1.Tanımı

Eretil disfonksiyon, tatmin edici bir cinsel performans için gerekli miktarda bir ereksiyon sağlayamama veya bu ereksiyonu gerektiği kadar devam ettirememe ve bu durumun kalıcı olması olarak tanımlanmaktadır (Eardley and Sethia, 1998; Goldstein et al, 1998; Miller, 2000).

2.4.2.Patofizyolojisi

ED' un 4 tipi vardır: Fizyolojik, vaskülojenik, nörolojik ve endokrinolojik. ED ayrıca bazı farmakolojik tedavilerin yan etkileri de olabilmektedir (antihipertansifler, serotonin re-uptake inhibitörleri, diüretikler gibi).

Bugün ED' un patofizyolojisi için iki hipotez ileri sürülmektedir. Penisde biçimsel bozukluklar bulunması ve korus kavernozumdaki metabolik dengesizlik.

Penis, ereksiyon sırasındaki sertliği sağlayabilen kanla dolan kapasitör fonksiyona sahip yumuşak bir dokudan oluşmaktadır. Eretil doku olan korus kavernozum birbiriyle bağlantılı bir yapı gösteren, özel vasküler yatak yapısına sahip bir oluşumdur. Fonksiyonel korus kavernozum düz kası/bağlantılı doku oranı veno-oklüzyon için gereklidir. Bu orandaki değişim veno-oklüzyon oluşumunu önlemektedir.

ED patofizyolojisi ile ilgili diğer bir hipotezde, korus kavernozumda kasıcı ve gevşetici faktörler arasında metabolik bir dengesizliğin olduğu ileri sürülmektedir. Penisde normal fizyolojik koşullar altında kasıcı faktörler gevşetici faktörlerle denge halindedir. Ereksiyon sırasında, gevşetici faktörler

baskındır ve korpus kavernozum kontraksiyonu azalmıştır. Disfonksiyonel antagonizm sırasında kasıcı faktörler üstün duruma geçerken, gevşetici faktörler inhibe olmakta ve penis flassid durumda kalmaktadır (Lue, 2000; Moreland et al, 2001).

2.4.3.Etiyolojisi

ED' un sebepleri arasında vaskülojenik ED, hastaların %75'ini oluşturmaktadır (Andersson, 2001). Bugün erektil yetmezliğin fizyolojik ve psikolojik problemler arasındaki kompleks bir ilişki yoluyla olduğu kabul edilmektedir. Genç erkeklerde fizyolojik sebepler ön plandayken 50 yaş üzerinde organik sebeplerin daha yaygın olduğu saptanmıştır (Eardley and Sethia,1998). ED ile birarada görülen durumlar Tablo 2.4.3' de verilmiştir.

Tablo 2.4.3.Erektile disfonksiyon ile birarada görülen durumlar (Zusman, 1999; Ledda, 2000; Miller, 2000).

1-Yaşlanma	5-Nörojenik sebepler
2-Kronik hastalıklar	Omurilik hasarı
Diabetes mellitus	Multipl skleroz
Kalp hastalıkları	6-Penil hasar/hastalık
Hipertansiyon	Peyronie hastalığı
Lipid düzensizlikleri	Priapizm
Renal yetmezlik	Anatomik abnormaliteler
Vasküler hastalıklar	7-İlaç kullanımı
3-Endokrin anomalileri	Antihipertansifler
Hipogonadizm	Psikiyatrik ilaçlar
Hiperprolaktinemi	Antiandrojenik ilaçlar
Hipo-hipertiroidizm	
4-Yaşam şekli	
Sigara kullanımı	
Kronik alkol tüketimi	

Bu sebepler ana başlıklar altında incelenirse:

Yaşlanma: ED için önemli bir risk faktörüdür. 75 yaşındaki erkeklerin yaklaşık %55' inin impotent olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde yaşlanmayla beraber NO-aracılı gevşemenin azaldığı gösterilmiştir (Garban et al, 1995; Carrier et al, 1997; Andersson, 2001; Utkan et al, 2002).

Diabetes Mellitus: Genellikle bu hastalıkla beraber ED görülmekte ve NOS aracılı erektil mekanizmalara zarar verdiği bilinmektedir. ED' lu diabetik hastalardan alınan izole korpus kavernozum dokusunda ve hayvan deneylerinde hem nörojenik hem de endotele bağlı gevşeme yanıtlarının bozulduğu bulunmuştur (Christ et al, 1990; Azadzoı and Tejada, 1992; Andersson, 2001; Perimenis et al, 2001; Podlasek et al, 2001).

Aterosklerozis ve Hiperkolesterolemi: Vaskülojenik ED gelişiminde önemli risk faktörlerindedir. Aterosklerozisin hiperkolesteroleminin korpus kavernozum düz kas gevşemesine zarar verdiğine dair birçok insan ve hayvanlarla yapılmış deney vardır (Azadzoï and Tejada, 1991; Kim et al, 1994; Azadzoï et al, 1996; Andersson, 2001).

Sigara Kullanımı: ED gelişimindeki ana risk faktörlerinden biri olarak görülmektedir (Andersson, 2001). Kronik olarak aktif veya pasif sigara içiminin vasküler bozukluklara sebep olarak endotele bağlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyona zarar verdiği uzun süredir kabul gören bir gerçektir (Nakamura and Hayashida, 1992; Celermajer et al, 1996; Heitzer et al, 1996; Motoyama et al, 1997; Ota et al, 1997; Moreno et al, 1998; Freichlag et al, 1999; Kato et al, 1999; Mayhan and Sharpe, 1999; Raitakori et al, 1999; Török et al, 2000; Woo et al, 2000; Hutchison et al, 2001).

Kronik pasif sigara içirilen sıçanlarda yapılan bir çalışmada yaştan bağımsız olarak sistemik hipertansiyon oluştuğu ve penil nNOS içeriğinde önemli bir azalma olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada eNOS' un etkilenmediği gösterilmiştir (Xie et al, 1997). Bunun dışında sigara içiminin ED' a yol açabileceğini gösteren başka çalışmalar da vardır (Jeremy et al, 1986; Juenemann et al, 1987; Shabsigh et al, 1991; Ledda, 2000; Sullivan et al, 2001).

İlaç Kullanımı: ED için önemli bir risktir. Antihipertansif ilaçların ve serotonin re-uptake inhibitörlerinin erktil cevabı inhibe ettiğine dair çalışmalar vardır (Fovaeus et al, 1987; Prisant et al, 1994; Angulo et al, 2001-b).

2.4.4.Tedavisi

ED tedavisinde günümüzde çeşitli etken maddeler kullanılmaktadır. Bu konuda son yıllarda elde edilen büyük başarı PDE₅ inhibitörü olan sildenafilin geliştirilmesidir. ED tedavisi periferel etkiler ve korpus kavernozum düz

kasının gevşemesi üzerine odaklanmıştır. Günümüzde ED tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 2.4.4'de özetlenmiştir.

Tablo2.4.4.ED tedavisinde kullanılan ilaçlar(Lue et al, 2000; Moreland et al, 2001).

Madde	Hedef	Etki	Uygulama Şekli
PGE ₁	EP-R	cAMP artışı	IC, IU, oral,topikal
Forskolin	Adenilat siklaz	cAMP artışı	IC(deneysel)
PGE ₁ /Prazosin	EP-R/ α -R	cAMP artışı/ α -R blokasyonu	IU
VİP/Fentolamin	VİP-R/ α -R	cAMP artışı/ α -R blokasyonu	IC
Nitrogliserin	Guanilat siklaz	cGMP artışı	Topikal
Minoksidil	K _{ATP} kanalı	K _{ATP} açıcı	Topikal
Papaverin	PDE	cAMP/cGMP artışı	IC, Topikal
Milrinon	PDE ₃	cAMP artışı	IC(Deneysel)
Sildenafil	PDE ₅	cGMP artışı	Oral
IC351	PDE ₅	cGMP artışı	Oral
Vardenafil	PDE ₅	cGMP artışı	Oral
Fentolamin	α -R	α -R blokasyonu	Oral, IC
Prazosin	α -R	α -R blokasyonu	IC
Klorpromazin	α -R	α -R blokasyonu	IC
Yohimbin	α ₂ -R	α ₂ -R blokasyonu	Oral
Trazodon	5-HT _{2c} / α -R	5-HT _{2c} aktivasyonu , α -R blokasyonu	Oral
Apomorfin	D2 benzeri DA-R	DA-R' leri SSS yolağıyla aktive eder	SL

(R: Reseptör, IC: İntrakavernozal, IU: İntraüretral, SL: Sublingual)

ED oluşumunda L-arjinin/NO yolağının önemli bir yeri vardır. L-arjinin ve benzeri NO donörlerinin ED tedavisinde kullanımlarıyla ilgili deneysel çalışmalar vardır (Moody et al, 1997).

Tavşanlar üzerine yapılan çalışmada, sigara dumanına maruz bırakılan tavşanlarda endotelyal disfonksiyon ve aterosklerozis meydana gelmiş, ancak aynı işlemlere maruz bırakılıp aynı zamanda L-arjinin içeren sıvı diyetle beslenen tavşanlarda bu durum önlenmiştir(Hutchison et al, 1997; Hutchison et al, 1999; Hutchison et al, 2001). Tavşanlarda yapılan diğer bir çalışmada ise alloksan ile diabet oluşturulan tavşanlarda uzun süreli oral L-arjinin uygulamasının erektil cevaplara etkisi incelenmiş, oral L-arjinin uygulamasının muhtemelen NOS vasıtasıyla endotele-bağlı gevşemeyi artırdığı gösterilmiştir (Yıldırım et al, 1999).



**TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

3.AMAÇ VE KAPSAM

Penil ereksiyonun nöronal, arteriyel, venöz ve sinüzoidal sistemler arasında koordinasyonla ortaya çıkan karmaşık hemodinamik bir olay olduğu bilinmektedir (Aboseif et al, 1994; Conti et al, 1999; Guyton ve Hall, 2001). Penisdeki korpus kavernozum düz kasının gevşemesi, penil ereksiyonun oluşmasında kritik bir öneme sahiptir (Lue, 2000; Özdemirci et al, 2001; Utkan et al; 2001). Bu gevşemeyi kontrol eden başlıca adrenerjik, kolinerjik ve NANK olmak üzere 3 nöroefektör sistem vardır(Andersson, 2001). Son yapılan çalışmalar kavernoza düz kas gevşemesinde NANK nöral yolağın ve buradan salıverilen NO' in, adrenerjik ve kolinerjik sisteme göre daha önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır (Eardley and Sethia, 1998; Jackson et al, 1999; Webb et al, 1999; Zusman et al, 1999; Utkan et al, 2001). NO korpus kavernozumda L-arjininden NOS enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir (Celermajer et al, 1996; Hutchison et al, 1997; Hutchison et al, 1999; Barua et al, 2001).

Kronik sigara kullanımı endotele bağlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyonun azalmasına neden olup, ED' nin en önemli nedenleri arasında gelmektedir (Celermajer et al, 1996; Eardley and Sethia, 1998; Kato et al, 1999; Mayhan and Sharpe, 1999; Török et al, 2000).

Bu çalışmada kronik olarak pasif sigara tüketen tavşanların korpus kavernozum düz kasının NANK, adrenerjik ve kolinerjik mekanizmalardaki değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine L-arjininin etkilerinin araştırılması amaçlandı. Elde edilen bulguların sigara tüketimi sonrası gelişebilen ED ve impotens gibi komplikasyonlara yeni bir yaklaşımla katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

4.GEREÇ ve YÖNTEM

4.1.Deneysel Pasif Sigara Tüketilmesi Yöntemi

Tavşanlar pasif içici yapılmak üzere 1.92 m x 1.92 m x 0.97 m (3.58 m³) hacmindeki özel kafeslerine yerleştirildi. 10 hafta boyunca, haftada 5 gün 6 saat boyunca (9⁰⁰-15⁰⁰ arası), 15 dakikada bir 4 adet sigara yakılarak oluşturulan sigara dumanına maruz bırakıldı. 6 saatlik sürenin sonunda tavşanlar bu kafesten alınıp açık alana çıkarıldı (Hutchison et al, 1997; Hutchison et al, 1999; Hutchison et al, 2001).

Sigara dumanına maruz kalan tavşanlardan bir üreter kateter (Argyle, 3.5 Fr-silikon) yardımıyla idrar alındı ve "Radyoimmünoassay (Gama Counter,Iso-data 20/20 Series) Yöntemi" kullanılarak nikotin metabolitleri miktarı ölçüldü.

4.2.Deney Hayvanı

Çalışmada ağırlıkları 2.5-3 kg arasında değişen Deneysel Tıp Araştırma Birimi (DETAB)' nden temin edilen erkek albino tavşanlar kullanıldı (n=27). Tavşanlar 3 gruba ayrıldı:

Grup1: (Kontrol Grubu) (n=9) Hiçbir uygulama yapılmayan tavşanlar.

Grup 2: (Sigara Grubu) (n=9) 10 hafta boyunca pasif sigara tüketicisi haline getirilen tavşanlar.

Grup 3: (L-arjinin Grubu) (n=9) Sigara tüketme prosedürü süresince içme sularına 1mg/mL konsantrasyonda L-arjinin ilave edilen tavşanlar (Yıldırım et al, 1999).

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu' nun AEK-341/6 numaralı onayı alınarak yapılmıştır.

4.3. İzole Korpus Kavernozum Preparatlarının İn vitro Deneylere Hazırlanışı

Kontrol grubu, sigara grubu ve L-arjinin grubundaki tavşanlardan eter anestezisi altında çıkarılan penis dokusu Krebs-Bikarbonat solusyonu içine alındı. Korpus kavernozum etrafındaki cilt, ciltaltı dokuları, korpus spongiozum ve üretradan temizlendikten sonra yaklaşık 2 cm boyunda 2 şerit halinde kesildi. Bu şeritler %95 O₂-%5CO₂ ile gazlandırılan, 37°C' de ısıtılan Krebs-Bikarbonat solusyonu içeren 20 mL' lik organ banyosuna, bir ucu organ askısına diğer ucu gerim değışikliklerini kaydetmek üzere izometrik transdusıra (FDTA 10, Commat) bağlanarak yerleştirildi. Korpus kavernozum şeritleri 1.5 gram'lık ön gerim altında 15 dakikada bir yıkanarak 1 saat dengelemeye bırakıldı. Dokulardaki gerim değışiklikleri 4 kanallı bilgisayarlı farmakolojik veri toplama sistemi (TDA-94 Commat İletişim, Polywin 95 ver 1,0) aracılığıyla , izometrik olarak ölçüldü.

Dengelenme süresinin sonunda şeritler 30 dakika süreyle 124 mM KCl solusyonuna maruz bırakıldı. KCl uygulanması hem deney sırasında dokuda oluşabilecek spontan kasılmaları önlemek hem de kasılma yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılmak amacıyla yapıldı. Daha sonra yıkanan dokular kasıcı, gevşetici agonist ilaç ve elektriksel alan uyarısı uygulaması için dinlenmeye bırakıldı.

Elektriksel alan uyarısı (EAU) May ST95PT stimülatör (Commat İletişim) ile uygulandı. Korpus kavernozum şeritleri organ banyosuna birbirine 6-8 mm uzaklığında paralel iki platin tel elektrot arasına vertikal olarak iki ucundan asıldı. EAU sırasında sadece NANK liflerin korpus kavernozum dokusundaki etkilerini araştırmak için banyo ortamına adrenerjik sinir blokeri olan guanetidin ($3 \cdot 10^{-6}$ M) ve muskarinik reseptör blokeri olan atropin (10^{-6} M) ilave edilerek 30 dakika beklemek suretiyle sempatik ve parasempatik sinir aktivitesinden² oluşacak yanıtlar engellendi. EAU' dan önce şeritler submaksimal fenilefrin (10^{-6} ve $3 \cdot 10^{-5}$ M) ile prekontrakte edildi. EAU 10 mV voltajda 0,5 ms, 1, 2, 4, 8, 16, 32 Hz' lik frekanslarda toplam 10 sn süreyle uygulandı. Uygulamalar arası 5 dakika beklendi.

4.4.Kasılma Yanıtları

4.4.1.KCl Kasılma Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen korpus kavernozum şeritleri 124 mM KCl ile muamele edildi. Elde edilen kasılma cevapları mg olarak grafiklendi.

4.4.2.Fenilefrin Kasılma Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (10^{-8} - 10^{-4} M) kümülatif konsantrasyonlarda ilave edilerek konsantrasyon-yanıt eğrisi elde edildi. Her bir konsantrasyondaki kasılma yanıtı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Elde edilen kasılma yanıtları 124 mM KCl kasılma cevabına göre % kasılma olarak grafiklendi.

4.5.Gevşeme Yanıtları

4.5.1.Asetilkolin ve Sodyum Nitroprussiyat Gevşeme Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen izole korpus kavernozum şeritleri submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-6} - 3.10^{-5} M) ile kasıldıktan sonra, asetilkolin (10^{-8} - 10^{-4} M) ve sodyum nitroprussiyat (10^{-10} - 10^{-4} M) kümülatif konsantrasyonlarda ilave edilerek gevşeme yanıtları alındı. Elde edilen gevşemeler fenilefrin kasılma yanıtlarının yüzdesi olarak grafiklendi.

4.5.2.EAU Gevşeme Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen izole korpüs kavernozum şeritleri submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-6} - 3.10^{-5} M) ile kasıldıktan sonra uygulanan EAU ile 1, 2, 4, 8, 16, 32 Hz' de gevşeme yanıtları alındı. Her frekansa oluşan gevşeme yanıtı geri döndükten sonra diğer frekansa geçildi. Asetilkolin konsantrasyon-yanıt eğrisi tamamlandıktan sonra 10^{-4} M papaverin ile %100 gevşeme elde edildi. Elde edilen gevşemeler fenilefrin kasılmalarının yüzdesi olarak grafiklendi.

4.6.Deneylerde Kullanılan Besleyici Solusyon,İlaç ve Kitler

Deneylerde besleyici solusyon olarak Krebs-Bikarbonat solusyonu kullanıldı. (mM olarak içerik: NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, NaHCO₃ 25, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, glukoz 11.

Deneylerde kullanılan ilaçlar: Fenilefrin hidroklorür (Sigma), Papaverin hidroklorür (Sigma), Atropin sülfat monohidrat (Fluka), Guanetidin sülfat (Sigma), Asetilkolin klorür (Sigma), Sodyum nitroprussiyat (Adeca).

Tüm ilaçlar distile su içinde çözülüp, distile su ile seyreltilerek istenen konsantrasyonda günlük olarak hazırlandı.

Tavşanların idrarındaki kotinin metabolitinin düzeyini ölçmek için, çift Ab Nikotin metabolit ¹²⁵I radioimmunoassay kiti kullanıldı (Bio DPC).

4.7.Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Deney sonuçları aritmetik ortalama \pm standart hata olarak sunuldu. Deney grupları arasındaki farkın anlamlılığı ANOVA post-hoc Tukey testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Agonist ilaçların oluşturdukları maksimum yanıtın %50' sini oluşturmak için gerekli konsantrasyonları (EC_{50}) ve maksimum yanıtı oluşturan konsantrasyonlar (E_{maks}) her bir deneyin konsantrasyon-yanıt eğrilerinden

elde edildi. EC_{50} değerleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre pD_2 değerleri hesaplandı. Sonuçlar pD_2 ve E_{maks} için aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi.

$$pD_2 = -\log(A) - \log(E_{maks}/E_A - 1)$$

A: Agonist molar konsantrasyonu

E_{maks} : Agonistin oluşturduğu maksimum etki

E_A : Agonistin belirli konsantrasyonda oluşturduğu etki



5.BULGULAR

10 hafta boyunca pasif olarak sigara tüketen tavşanlarda kontrol grubu, sigara grubu ve L-arjinin grubu için ng/ml olarak nikotin metaboliti düzeyi şöyledir:

-Kontrol grubu: 176.842 ± 34.058 ng/mL (n=5)

-Sigara grubu: 2727.74 ± 609.52 ng/mL (n=9) *

-L-arjinin grubu: 3429.025 ± 921.47 ng/mL (n=4) *

* $p < 0.05$

5.1.Kasılma Yanıtları

5.1.1.KCl Kasılma Yanıtları

124 mM KCl ile elde edilen kasılma yanıtlarının, sigara (n=8) ve L-arjinin (n=7) gruplarında kontrol (n=9) grubuna göre anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (Şekil 5.1.1).

5.1.2.Fenilefrin Kasılma Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (10^{-8} - 10^{-4} M), konsantrasyona bağlı olarak kasılma meydana getirdi. pD_2 ve E_{maks} değerleri saptandı.

a-Pasif Sigara Tüketilmesinin Etkileri

Pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılan tavşanların korpus kavernozum şeritlerinde (n=8), fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrisinin kontrol grubuna (n=6) göre anlamlı olarak sağa kaydığı, pD_2 değerinde anlamlı bir

değişiklik olmadığı, E_{maks} değerinde ise anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 5.1.2.1, Tablo 5.1.2.2, Şekil 5.1.2).

b-L-arjininin Etkileri

Pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılırken içme sularına L-arjinin eklenen tavşanların korpus kavernozum şeritlerinde ($n=6$), fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrisinin kontrol grubuna ($n=6$) göre anlamlı olarak sağa kaydığı ($p<0.05$), pD_2 değerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı, E_{maks} değerinde ise anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0.05$). Ancak sigara grubu ($n=8$) ile karşılaştırıldığında fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrilerinde bir değişiklik gözlenmedi. Sigara grubunda azalan fenilefrin cevaplarının, L-arjinin grubunda kontrol değerlerine dönmediği saptandı (Tablo 5.1.2.1, Tablo 5.1.2.2, Şekil 5.1.2).

5.2.Gevşeme Yanıtları

5.2.1.Asetilkolin Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde, submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-6} - 3.10^{-5} M) ile kasıldıktan ve bu kasılma dengeye ulaştıktan sonra, kümülatif konsantrasyonda asetilkolin (10^{-8} - 10^{-4} M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler pD_2 ve E_{maks} üzerinden değerlendirildi.

Ayrıca asetilkolin ile maksimum yanıt elde edildikten sonra 10^{-4} M papaverin ile (%100) maksimum gevşeme yanıtları elde edildi.

a-Pasif Sigara Tüketilmesinin Etkileri

2

Pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılan tavşanların korpus kavernozum şeritlerinde ($n=6$), asetilkolin gevşeme yanıtlarının kontrol grubuna ($n=9$) göre anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05$), konsantrasyon-yanıt

eğrisinin sağa kaydığı, pD_2 değerinin değişmediği, E_{maks} değerinin ise anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p<0.05$) (Tablo 5.1.2.1, Tablo 5.1.2.2, Şekil 5.2.1).

b- L-arjininin Etkileri

Pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılırken içme suyuna L-arjinin eklenen tavşanların korpus kavernozum şeritlerinde ($n=7$), sigara grubuna ($n=6$) göre asetilkolin gevşeme yanıtlarının artarak kontrol değerlerine ($n=9$) döndüğü ve E_{maks} ve pD_2 değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (Tablo 5.1.2.1, Tablo 5.1.2.2, Şekil 5.2.1).

5.2.2.Sodyum Nitroprussiyat Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde, submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-6} - 3.10^{-5} M) ile kasıldıktan ve bu kasılma dengeye ulaştıktan sonra kümülatif konsantrasyonda sodyum nitroprussiyat (10^{-10} - 10^{-4} M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı.

a-Pasif Sigara Tüketilmesinin Etkileri

Pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılan tavşanların korpus kavernozum şeritlerinde ($n=7$), sodyum nitroprussiyat gevşeme yanıtlarında kontrol grubuna ($n=6$) göre anlamlı bir değişme gözlenmedi. Maksimum gevşeme ve pD_2 değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 5.1.2.1, Tablo 5.1.2.2, Şekil 5.2.2).

b- L-arjininin Etkileri

Pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılırken içme suyuna L-arjinin eklenen tavşanların korpus kavernozum şeritlerinde ($n=7$), sigara grubuna ($n=7$) göre sodyum nitroprussiyat yanıtlarının anlamlı olarak değişmediği,

E_{maks} ve pD_2 değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (Tablo 5.1.2.1, Tablo 5.1.2.2, Şekil 5.2.1).

5.2.3. Elektriksel Alan Uyarısının (EAU) Oluşturduğu Gevşeme Yanıtları

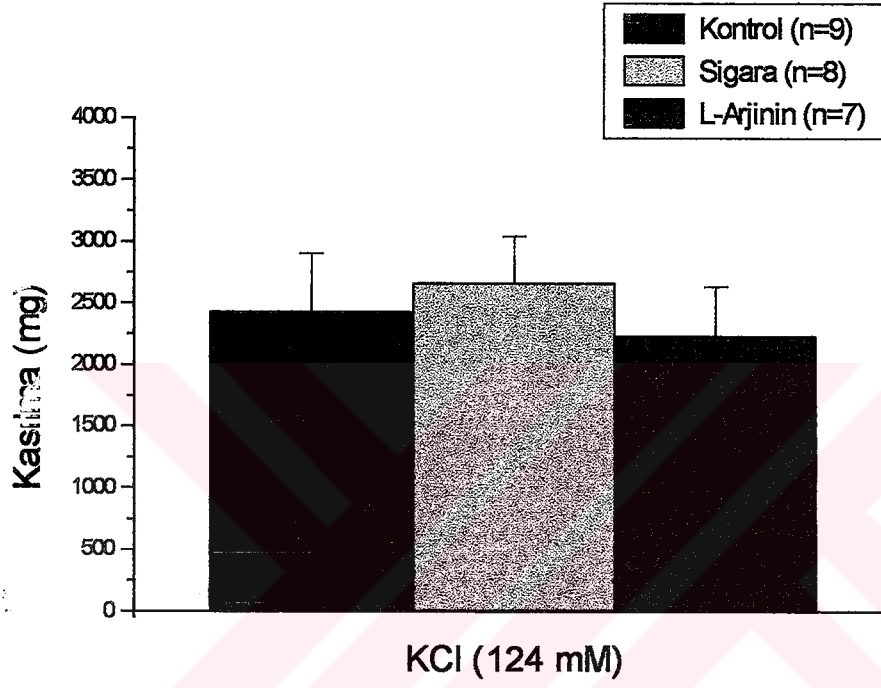
İzole korpus kavernozum şeritleri, submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-6} - 3.10^{-5} M) ile kasıldıktan ve bu kasılma dengeye ulaştıktan sonra, transmural elektriksel alan uyarısı uygulanarak gevşeme yanıtları alındı. Her frekansta meydana gelen gevşemeler kaydedildi.

a-Pasif Sigara Tüketilmesinin Etkileri

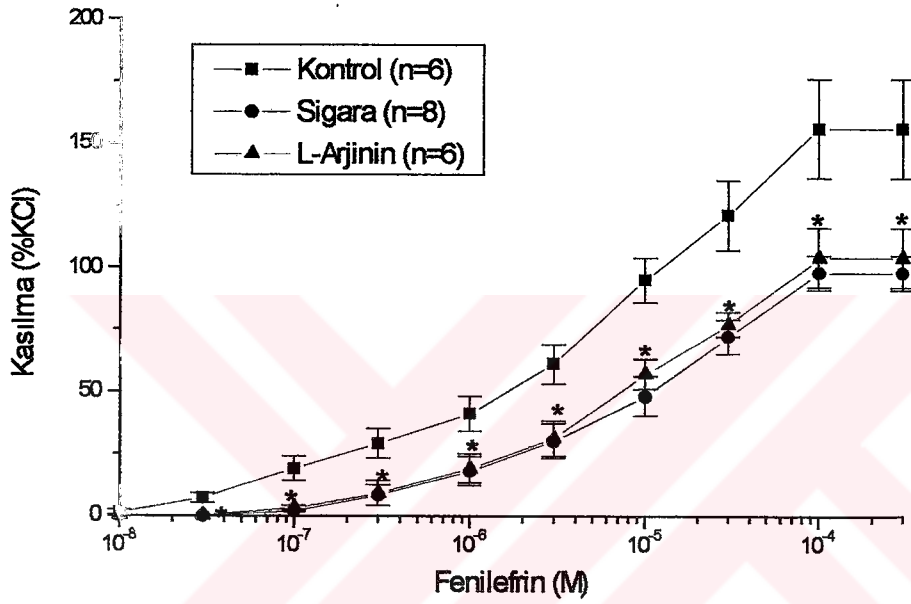
Pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılan tavşanların korpus kavernozum şeritlerinde (n=6), elektriksel alan uyarımı ile elde edilen gevşeme cevaplarında kontrol grubuna (n=6) göre anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0.05$). Bu azalma sadece yüksek frekanslarda (8-32 Hz) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu değerin kontrol değerine göre anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p<0.05$)(Şekil 5.2.3).

b- L-arjininin Etkileri

Pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılırken sıvı diyetine L-arjinin eklenen tavşanların korpus kavernozum şeritlerinde (n=8), elektriksel alan uyarımı ile bütün frekanslardaki (1, 2, 4, 8, 16, 32 Hz) gevşeme yanıtlarının kontrol değerine (n=6) geri döndüğü tespit edildi. Sigara grubunda özellikle 8-32 Hz' de görülen azalmalar da kontrol değerine döndü ($p<0.05$)(Şekil 5.2.3).

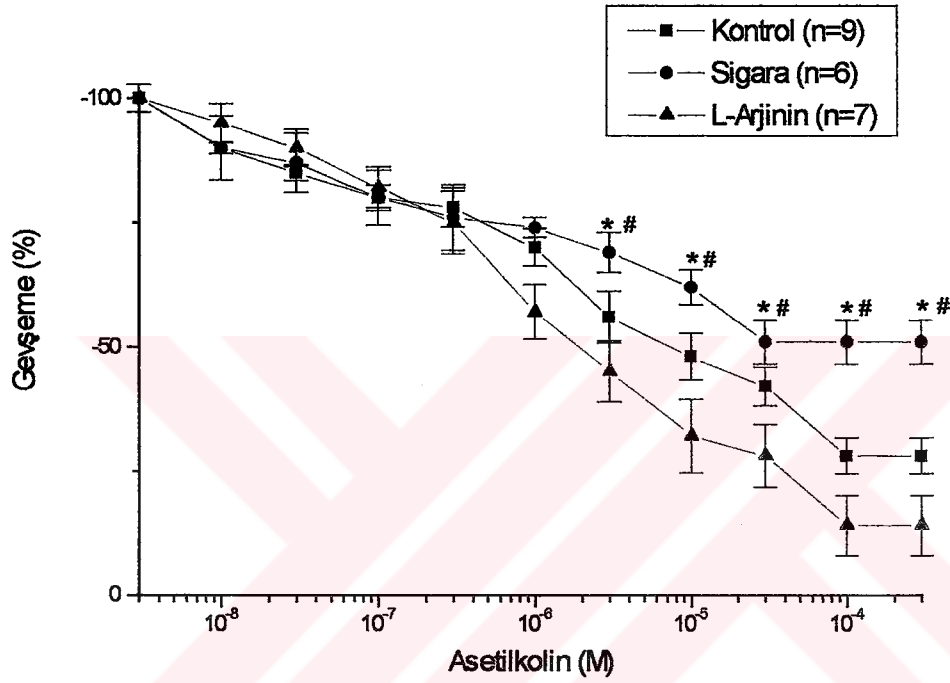


Şekil 5.1.1. İzole korpus kavernozum şeritlerinin 124 mM KCl ile elde edilen kasılma yanıtları



Şekil 5.1.2. İzole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrileri

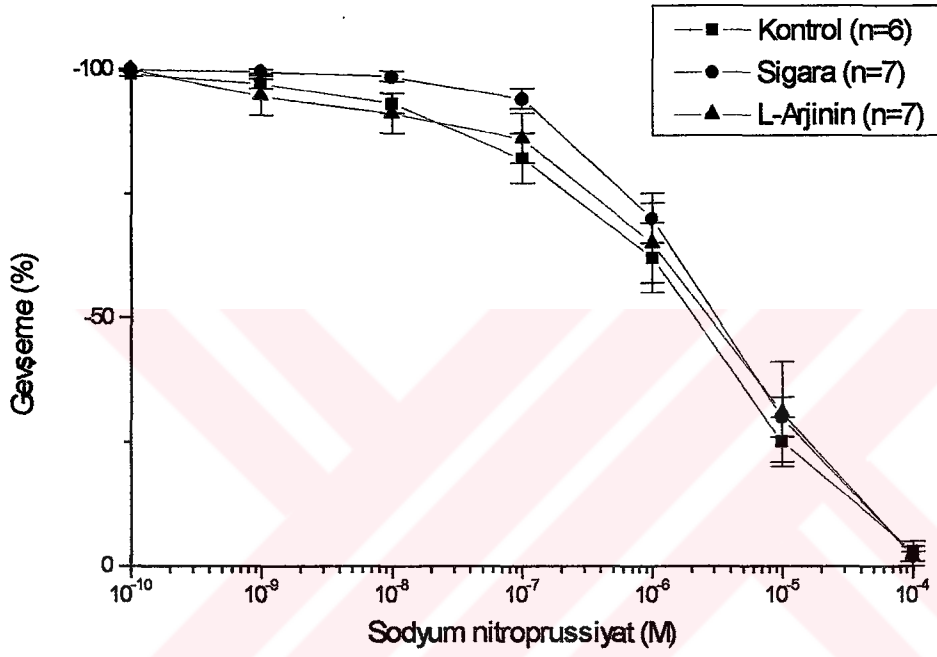
* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)



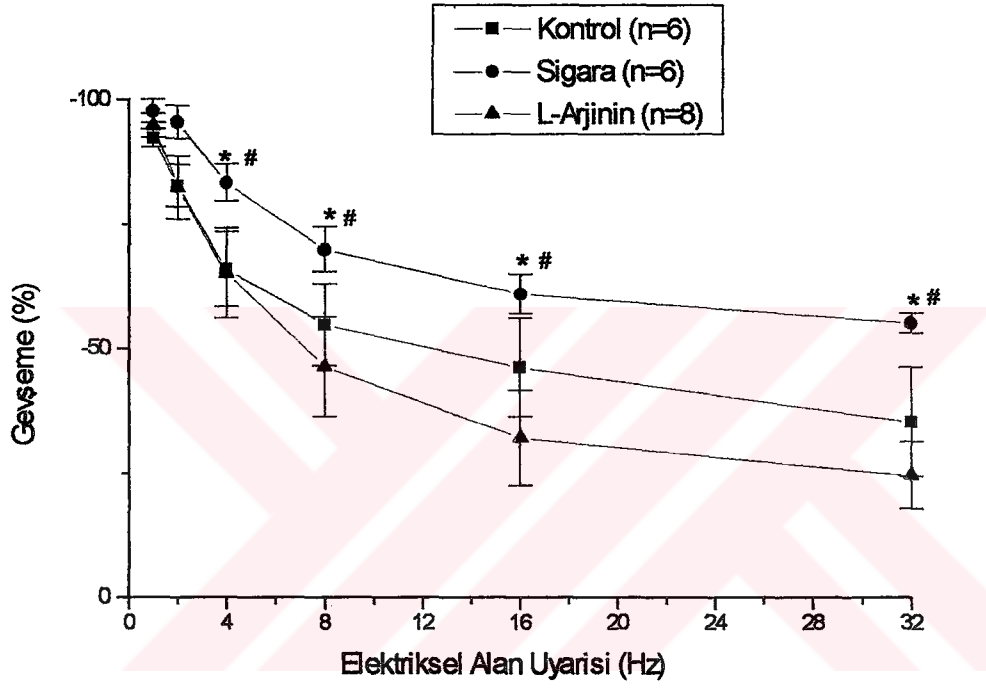
Şekil 5.2.1. 10^{-6} - $3 \cdot 10^{-5}$ M fenilefrin ile kastırılmış izole korpus kavernozum şeritlerinde asetilkolin konsantrasyon-yanıt eğrileri

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)

$p < 0.05$ (L-arjinin grubuna göre)



Şekil 5.2.2. 10^{-6} - $3 \cdot 10^{-5}$ M fenilefrin ile kastırılmış izole korpus kavernozum şeritlerinde sodyum nitroprussiyat konsantrasyon-yanıt eğrileri



Şekil 5.2.3. 10^{-6} - 3.10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole korpus kavernozum şeritlerinde EAU Hz-yanıt eğrileri

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre)

$p < 0.05$ (L-arjinin grubuna göre)

Tablo 5.1.2.1. Korpus kavernozum düz kasında fenilefrin, asetilkolin ve sodyum nitroprussiyatın pD₂ değerleri (-logM)

	Kontrol	n	Sigara	n	L-arjinin	n
Fenilefrin	5.24±0.06	6	5.14±0.15	8	5.10±0.11	6
Asetilkolin	5.78±0.21	9	5.94±0.17	6	5.92±0.14	7
SNP	5.72±0.20	6	5.55±0.43	7	5.59±0.71	7

n: Kullanılan preparat sayısı

Tablo 5.1.2.2. Korpus kavernozum düz kasında fenilefrin (%KCl), asetilkolin (% fenilefrin), SNP (%fenilefrin), EAU (%fenilefrin) ve KCL (mg)' ün E_{maks} değerleri

	Kontrol	n	Sigara	n	L-arjinin	n
Fenilefrin	155.9±20	6	97.5±6.7*	8	103.9±11.9*	6
Asetilkolin	72.0±3.6	9	50.4±9.4*#	6	85.7±6.0	7
SNP	97.3±2	6	98.0±1.1	7	98.4±1.7	7
EAU	64.8±10.9	6	44.9±7.4*#	6	75.5±6.7	8
KCl	2430.3±471	9	2658.6±381	8	2238.3±394	7

* p<0,05 (Kontrol grubuna göre)

p<0,05 (L-arjinin grubuna göre)

n: Kullanılan preparat sayısı

6.TARTIŞMA

Bu çalışmada, tavşanlarda pasif sigara tüketiminin ve L-arjinin tedavisinin, ereksiyonda önemli rolü olduğu bilinen nörojenik ve endotel aracılı trabeküler düz kas gevşemeleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı. Kronik pasif sigara içen tavşanlardan izole edilen korporeal düz kas şeritlerinde asetilkolinin oluşturduğu endotele-bağımlı gevşeme; sodyum nitroprussiyat ve papaverinin oluşturduğu endotelden bağımsız gevşeme; EAU'nın oluşturduğu nörojenik gevşeme yanıtları ve fenilefrin ile KCl' ün oluşturduğu kasılma yanıtları ve bu yanıtlar üzerinde oral L-arjinin uygulamasının etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda pasif sigara tüketen tavşanlardan izole edilen korporeal şeritlerde nörojenik ve endotele bağımlı NO-aracılı gevşeme yanıtlarının ve fenilefrin kasılma yanıtlarının kontrollerine göre azaldığı, sodyum nitroprussiyat ve papaverin gevşeme yanıtları ve KCl kasılma yanıtlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Pasif sigara tüketimi sırasında oral L-arjinin tedavisi alan tavşan dokularında ise endotele bağımlı ve nörojenik gevşeme yanıtlarının hemen hemen tümüyle kontrol cevaplarına geri döndüğü ancak fenilefrin kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı bulundu. Bu bulgulara göre, pasif sigara tüketen tavşan korporeal düz kas şeritlerinde NO-aracılı gevşeme yanıtlarındaki azalma; a- kronik pasif sigara tüketen tavşanlarda penil dokuda NO sentez ve/veya salıverilmesinin azalması, b- korporeal düz kasın NO' e cevap verebilirliğinde azalma veya düz kasın kontraktıl mekanizmalarının bozulması, c- NO' in düz kasa difüzyonunun azalması veya artan oksijen aracılı serbest radikallerin, salıverilen NO inaktivasyonunu artırmaları gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir.

Kavernozal dokunun endotel aracılı ve nörojenik gevşemesi büyük oranda NO aracılıdır (Azadzoı et al, 1998). Penil ereksiyon sırasında parasempatik aktivitenin arttığı, bu artışla beraber asetilkolinin korpus kavernozumda parasempatik tonusu NO ile sağladığı bilinmektedir (Azadzoı and Tejada, 1992; Morales et al, 1998). NO korpus kavernozumda L-arjininden

NOS enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. (Celermajer et al, 1996; Hutchison et al, 1997; Hutchison et al, 1999; Barua et al, 2001). NO' in, GTP' nin cGMP'ye dönüşümünü sağlayan guanilat siklazı aktive ettiği bilinmektedir. cGMP, korpüs kavernozum düz kasında ve penil arteriollerde gevşemeye neden olan sinyaller oluşturmaktadır (Taub et al, 1993; Ballard et al, 1998; Uma et al, 1998; Bakırcıoğlu et al, 2001; Mizusawa et al, 2001). cGMP PDE izozimleriyle guanozin 5 mono fosfata hidrolize olarak yıkılmaktadır. ED' un oral tedavisinde klinik kullanımı onay almış olan sildenafil de PDE tip 5 inhibitörüdür. Yapılan insan ve hayvan deneylerinde sildenafilin intraselüler cGMP konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Wallis et al, 1999; Andersson, 2001).

Literatürde EAU ile elde edilen gevşemelerin, 1µM tetrodotoksin ile hemen hemen tamamıyla ortadan kalktığı, bu nedenle gevşeme yanıtlarının sinir uyarımına bağlı olduğu bildirilmektedir (Martin and Villani, 1985). Ayrıca adrenerjik nöron blokeri guanetidin ve muskarinik reseptör blokeri atropin varlığında EAU ile elde edilen gevşemelerin, ortama 3.10⁻⁵ M L-NAME ilave edildiğinde, belirgin olarak azalması bu gevşeme yanıtlarının nitrejik sinirler aracılığıyla olduğunu göstermektedir (Martin and Villani, 1985). Yapılan diğer çalışmalarda asetilkolinin korporeal dokuda oluşturduğu gevşeme yanıtlarının endotele bağımlı olduğu gösterilmiştir (Andersson, 2001).

Yaşlanma, diabetes mellitus, aterosklerozis, hiperkolesterolemi gibi durumlarda, penil dokudaki NO-aracılı gevşeme yanıtlarının bozulduğu ve bunun ED ve impotens gelişmesine neden olabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Azadzo et al, 1992; Azadzo et al, 1996; Azadzo et al, 1998; Yıldırım et al, 1999; Podlasek et al, 2001; Utkan et al, 2002). Ayrıca kronik sigara tüketiminin ED' a yol açabilen önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir (Shabsigh et al, 1991; Xie et al, 1997; Ledda, 2000; Bartolotti et al, 2001; Sullivan et al, 2001).

Çeşitli NO donörlerinin ED tedavisinde başarıyla kullanılabilecekleri araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (Helstrom et al, 1994; Stief et al, 1998). Diyabette L-arjinin tedavisi uygulanmış tavşan penil korporeal dokusunda endotele-bağımlı gevşeme yanıtları saptanmış ve L-arjininin muhtemelen NOS aktivitesini artırarak bozulmuş gevşeme yanıtlarını artırdığı ve alloksanın

indüklediği diyabette ED gelişmesine karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (Yıldırım et al, 1999). Yaşlı sıçanlarda yapılan bir çalışmada, içme sularına 8 hafta boyunca %2,25 oranında L-arjinin katılmasının penil ereksiyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Uzun-dönem supra-fizyolojik dozda oral L-arjinin uygulamasının yaşlı sıçanlarda erektil cevap oluşumunda artış sağladığı bulunmuştur. Bu artışın ise L-arjininin, penil NOS aktivitesini up-regule etmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu bulgular ED tedavisinde oral L-arjinin kullanımının mümkün olabileceğini desteklemektedir (Moody et al, 1997).

Lebret ve arkadaşları (2000) tarafından insanlarda yapılan bir çalışmada 6 g L-arjinin ve 6 mg yohimbin hidroklorür kombinasyonu, tek başına 6 mg yohimbin ve plasebo uygulamasına karşı etkinlik ve güvenlik açısından kıyaslanmış ve L-arjinin ve yohimbin kombinasyonu ile hafif ve orta dereceli ED hastalarında erektil cevapların arttığı gösterilmiş ve bu kombinasyonun ED' nin tedavisinde ilk tercih olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Angulo ve arkadaşları (2001) izole tavşan korpus kavernozum düz kasının nörojenik yanıtlarının, fentolamin-L-arjinin veya fentolamin-sildenafil kombinasyonu ile değişip değişmediğini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna göre α -adrenerjik blokaj ve NO/cGMP yolağının potansiyalizasyonunun sinerjistik bir etkileşme meydana getirdiği ve trabeküler düz kas gevşemesindeki nörojenik yanıtların arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular α -adrenerjik reseptör blokörü ile L-arjinin veya sildenafil kombinasyonunun ED tedavisinde terapötik bir avantaj sağlayabileceğini desteklemektedir.

Günümüzde ED tedavisinde oral yolla kullanılabilecek ilaçların geliştirilmesine yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Bu çalışmalardan biri yohimbin ve L-arjinin kombinasyonu üzerine yapılmakta olup çalışma faz III aşamasındadır (Padma-Nathan and Giuliano, 2001).

Klotz ve arkadaşları (1999) karışık (miks) tip impotensli hastalarda oral L-arjininin tek başına, plaseboya göre erektil cevapta anlamlı bir değişiklik meydana getirmediğini bulmuşlardır. İnsanlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, organik ED hastalarına yüksek doz oral L-arjinin uygulanmasının, NO salınım veya üretiminde bir azalma olması

hastalarda seksüel fonksiyonda plaseboya göre anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Chen et al, 1999).

Sigara kullanımı halk sağlığını tehdit eden unsurların başında gelmektedir (Reilly et al, 1996). Sigara kullanımının damarlardaki endotele bağımlı gevşeme yanıtlarını bozduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (Reinders et al, 1986; Holden et al, 1990; Hirai et al, 2000). Pasif olarak günde bir saat sigara dumanına maruz kalan içicilerde yapılan bir çalışmada, deneklerin brakial arterlerinde endotelial fonksiyonda bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, trombosit agregasyonunu, monosit adhezyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edici etkisi olan NO' in biyoyararlanımının bozulmasının, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Celermajer et al, 1996).

Hutchison ve arkadaşlarının (1997, 1999, 2001) pasif sigara tüketiminin damar endoteline olan etkileri üzerine yaptıkları çalışmalarda ise, bir grup tavşan 10 hafta boyunca pasif olarak sigara dumanına maruz bırakılmış, diğer grup tavşanlara ise sigara tüketimi sırasında oral %2,25 oranında L-arjinin içeren sıvı diyet verilmiştir. Bu araştırmacılar sadece sigara dumanına maruz kalan grupta endotele bağıli gevşeme yanıtlarının bozulduğunu, oral L-arjinin uygulanan grupta ise endotel hasarının önlenildiğini göstermişlerdir. Sigara tüketen gruptaki endotele bağıli gevşeme yanıtlarındaki bu bozulmanın muhtemelen NOS aktivitesindeki azalmaya veya endotelial arjinin içeriğindeki azalmaya bağıli olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Moody ve arkadaşları (1997) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, insanlarda L-arjinin infüzyonunun plazma cGMP ve L-sitrülin seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada uzun dönem L-arjinin kullanımıyla sıçanların plazma L-arjinin düzeyinin yaklaşık olarak iki katına çıktığı ve NOS' ı aktive ettiği bildirilmiştir (Moody et al, 1997).

Sullivan ve arkadaşları (2001) ED' lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, sigara içen ED' lu hastaların plazma fibrinojen düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Sigara içiminin plazma fibrinojen konsantrasyonunu artırdığı bilinmektedir. ED' lu hastalarda HDL

düzeyi düşük, kolesterol düzeyi yüksek olup, bu çalışmada sigaranın HDL ve kolesterol düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Sonuç olarak sigara içiminin vaskülojenik ED oluşumunda majör bir risk faktörü olduğu ve bunun endotelial disfonksiyona neden olup NO üretimini bozarak gerçekleştirebileceği bildirilmiştir.

Deney hayvanlarında yapılan başka bir çalışmada ise sigara dumanına kronik olarak maruz kalan sıçanlarda penil NOS aktivitesinin ve nöral NOS içeriğinin azaldığı da gösterilmiştir (Xie, et al; 1997). Ayrıca yaşlanma, kastrasyon gibi bazı faktörlerin de penil dokudaki NOS içeriğini ve/veya aktivitesini azaltarak ED' a neden olduğu bildirilmektedir (Garban et al, 1995; Vernet and Garban, 1995).

Bütün bu bulgulara dayanarak çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan tavşanların korporal düz kas şeritlerinde azalmış endotele bağlı ve nörojenik gevşeme yanıtlarının sigara tüketiminin NO/cGMP yolağında patofizyolojik bir değişiklik meydana getirerek, NO sentez ve/veya salımında bir azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir. Yanıtların L-arjinin uygulanan grupta kontrol grubuna geri dönmesi ise, L-arjininin NO aracılı gevşeme yanıtları üzerindeki koruyucu etkisinin, penil NOS aktivitesindeki artışın bir sonucu olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, papaverin ve KCl yanıtlarında, kontrol grubuna göre diğer iki grupta da anlamlı bir fark olmaması, azalmış NO-aracılı gevşemelerin trabeküler düz kas gevşeme ve kasılma mekanizmalarındaki bir değişiklikle ilgili olamayacağını düşündürmektedir. Ayrıca NO donörü olan sodyum nitroprussiyat gevşeme yanıtlarında anlamlı bir fark olmaması da penil erektil dokusunun NO' e yanıt verebilirliğinin değişmediğini ve dolayısıyla cGMP oluşumunun azalmadığını göstermektedir. Özet olarak, sigara tüketen tavşan korporal düz kasında endotele bağlı ve nörojenik gevşemelerde gözlenen azalmanın korporal düz kasın NO' e cevap verebilirliğinin azalması veya cGMP üretimi mekanizmalarındaki bozukluğa bağlı olamayacağı düşünülmektedir.

NO aracılı gevşemelerdeki azalmalarla ilgili diğer bir hipotez, artmış serbest O₂ radikallerinin NO inaktivasyonuna neden olmasıdır. Pasif içici olan

tavşanlarla yapılan bir çalışmada izole arter reaktivitesi incelenmiş ve noradrenalin düzeyinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Arteriyel şeritlerde transmural sinir uyarımıyla oluşan nörojenik kasılmaların değişmediği ancak endotele bağımlı gevşemelerin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Bu azalmanın süperoksit anyonları tarafından, endotelden salınan NO' in yıkımında oluşan artışa bağlı olabileceği bildirilmiştir (Török et al, 2000). Erişkin hamsterlerde yapılan bir çalışmada, kronik nikotin injeksiyonu ile endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu, endotelden bağımsız gevşemenin etkilenmediği bulunmuş ve bu bozulmada serbest O₂ radikallerinin rol oynayabileceği gösterilmiştir (Mayhan and Sharpe, 1999). Kronik sigara içicileri ile yapılan diğer bir çalışmada da, serbest O₂ radikallerinin üretim ve/veya aktivitesindeki artışla endotelyal disfonksiyon geliştiği gösterilmiş ve bu kişilere antioksidan tedavisinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (Heitzer et al, 1996). Bu bulgulara dayanarak çalışmamızda gözlenen azalmış NO-aracılı gevşemelerin sigara tüketimi sonucu artmış serbest O₂ radikallerinin NO yıkımında yaptıkları artışa bağlı olabileceği öne sürülebilir.

Diğer taraftan pasif sigara içicisi olan ve L-arjinin uygulanan grubun fenilefrin cevaplarının, kontrol grubunkine göre anlamlı olarak azalması, sigara içiminin korporal düz kasdaki α_1 -adrenoseptör yoğunluğunun azalmasına neden olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu durum ayrıca L-arjininin korporal düz kas gevşemesinde, NO aracılı bir rol üstlendiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, sigara dumanına maruz kalan tavşanlardan alınan korpus kavernozum dokusunun fonksiyonel nörojenik ve endotele bağımlı gevşeme yanıtları bozulmuştur. Bu azalma, sigara tüketimi sonucu NO' in sentez ve/veya salınımındaki azalma veya yıkımındaki artışa bağlı olabilir. Sigara içenlerde geliştiği bildirilen ED ve impotensten bu mekanizma sorumlu olabilir. Aynı zamanda uzun süreli oral L-arjinin tedavisi muhtemelen NOS' u aktive ederek, azalan NO aracılı gevşeme yanıtlarını düzeltebileceği sonucuna varılabilir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sigara kullanımının zararları üzerine yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle damarlardaki endotele bağımlı gevşeme yanıtlarının bozulduğu bildirilmiştir. Yaşlanma, diabetes mellitus, aterosklerozis ve hiperkolesterolemi gibi durumların yanısıra, sigara tüketimi de ED nedenleri arasındadır. Ancak sigara tüketiminin hangi mekanizma ile ED oluşumuna neden olduğu bilinmemektedir.

Çalışmamızda, deneysel olarak pasif sigara içicisi haline getirilen ve sigara tüketirken içme suyuna oral L-arjinin ilave edilen tavşanlardan izole edilen korpus kavernozum düz kasının agonist ilaçlara verdikleri yanıtlar in vitro olarak incelenerek, sigara tüketiminin hangi mekanizmalarla ED oluşumuna neden olabileceği araştırılmıştır. İzole korpus kavernozum şeritlerinde KCl, fenilefrine bağılı kasılma yanıtları, asetilkolin, sodyum nitroprussiyat ve EAU' na bağılı gevşeme yanıtları değerlendirilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre sigara tüketen tavşanlarda korpus kavernozum şeritlerinde asetilkolin ve EAU' na verilen gevşeme cevaplarının kontrollerine göre anlamlı olarak azaldığı, L-arjinin grubunda bu yanıtların kontrol değerlerine geri döndüğü görülmüştür. Sodyum nitroprussiyat gevşeme yanıtlarında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak, sigara tüketimine bağılı olarak korpus kavernozum düz kasında nörojenik ve endotel aracılı gevşeme yanıtlarının bozulduğu, L-arjinin ile bu bozulmanın önlenebileceği sonucuna varılmıştır.

Sigara tüketimi sonucu ED oluşumunda gözlenen gevşeme bozukluklarının mekanizmasını aydınlatılabilmek amacıyla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR DİZİNİ

- ABOSEIF, S.R., BREZA, J., ORVIS, B.R., LUE, T.F., TANAGHO, E.A. (1989). Erectile response to acute and chronic occlusion of the internal pudendal and penil arteries. *The Journal of Urology*. 141: 398-402.
- ABOSEIF, S., SHINOHARA, K., BREZA, J., BENARD, F., NARAYAN, P. (1994). Role of penile vascular injury in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *British Journal of Urology*. 73: 75-82.
- ANDERSSON, K. (1992). Castration enhances NANC nerve-mediated relaxation in rabbit isolated corpus cavernosum. *Acta Physiol Scand*. 146: 405-406.
- ANDERSSON, K. (2001). Pharmacology of penile erection. *Pharmacological Reviews*. 53(3): 417-450.
- ANGULO, J., CUAVES, P., FERNANDEZ, A., GABANCHO, S., SAENZ DE TEJADA, I. (2001-a). Combination of phentolamine and L-arginine or sildenafil synergistically improves neurogenic relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Urology*. 57(3): 585-589.
- ANGULO, J., PEIRO, C., SANCHEZ-FERRER, C.F., GABANCHO, S., CUEVAS, P., GUPTA, S., SAENZ DE TEJADA, I. (2001-b). Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue. *British Journal of Pharmacology*. 134: 1190-1194.
- AYAN, S., YILDIRIM, S., UÇAR, C., SARIOGLU, Y., GÜLTEKİN, Y., BÜTÜNER, C. (1998). Corporal reactivity to adenosine and prostaglandin E₁ in alloxan-induced diabetic rabbit corpus cavernosum, and the effect of insulin therapy. *British Journal of Urology*. 82: 1-5.
- AZADZOI, K.M., TEJADA, I.S. (1991). Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *The Journal of Urology*. 146: 238-240.
- AZADZOI, K.M., TEJADA, I.S. (1992). Diabetes mellitus impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *The Journal of Urology*. 148: 1587-1591.
- AZADZOI, K.M., KIM, N., BROWN, M.L., GOLDSTEIN, I., COHEN, R.A., SAENZ DE TEJADA, I. (1992). Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle. *The Journal of Urology*. 147: 220-225.
- AZADZOI, K.M., SIROKY, M.B., GOLDSTEIN, I. (1996). Study of etiologic relationship of arterial atherosclerosis to corporal veno-occlusive dysfunction in the rabbit. *The Journal of Urology*. 155: 1795-1800.
- AZADZOI, K.M., GOLDSTEIN, I., SIROKY, M.B., TRAISH, A.M., KRANE, R.J., SAENZ DE TEJADA, I.S. (1998). Mechanisms of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *The Journal of Urology*. 160: 2216-2222.

- BAKIRCIOGLU, M.E., SIEVERT, K., NUNES, L., LAU, A., LIN, C., LUE, T.F. (2001). Decreased trabecular smooth muscle and caveolin-1 expression in the penile tissue of aged rats. *The Journal of Urology*. 166: 734-738.
- BALLARD, S.A., GINGELL, C.J., TANG, K., TURNER, L.A., PRICE, M.E., NAYLOR, A.M. (1998). Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *The Journal of Urology*. 159: 2164-2171.
- BASAR, M.M., YILDIZ, M., SÖYLEMEZOGLU, F., SÜRÜCÜ, H.S., BASAR, H., AKAN, H., BASAR, R. (1999). Histopathological changes and nitric oxide synthase activity in corpus cavernosum from rats with neurogenic erectile dysfunction. *British Journal of Urology International*. 83: 101-107.
- BARTOLOTTI, A., FEDELE, D., CHATENOU, L., COLLI, E., COSCELLI, C., LANDONI, M., LAVEZZARI, M., SANTEUSANIO, F., PARAZZINI, F. (2001). Cigarette smoking: A risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *European Urology*. 40: 392-397.
- BARUA, R.S., AMBROSE, J.A., REYNOLDS, L., DE VOE, M.C., ZERVAS, J., SAHA, D.C. (2001). Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation*. 104: 1005.
- BURNETT, A.L., TILLMAN, S.L., CHANG, T.S.K., EPSTEIN, J.I., LOWENSTEIN, C.J., BRETT, D.S., SNYDER, S.H., WALSH, P.C. (1993). Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *The Journal of Urology*. 150: 73-76.
- CARA, A.M., LOPES-MARTINS, R.A.B., ANTUNES, E., NAHOUM, C.R.D., DE NUCCI, G. (1995). The role of histamine in human penile erection. *British Journal of Urology*. 75: 220-224.
- CARRIER, S., ZVARA, P., NUNES, L., KOUR, N.W., REHMAN, J., LUE, T.F. (1995). Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *The Journal of Urology*. 153: 1722-1727.
- CARRIER, S., NAGARAJU, P., MORGAN, D.M., BABA, K., NUNES, L., LUE, T.F. (1997). Age decreases nitric oxide synthase-containing nerve fibers in the rat penis. *The Journal of Urology*. 157: 1088-1092.
- CELERMAJER, D.S., ADAMS, M.R., CLARKSON, P., ROBINSON, J., MC CREDIE, R., DONALD, A., DEANFIELD, J.E. (1996). Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *The New England Journal of Medicine*. 334: 150-155.
- CHAMPION, H.C., WANG, R., HELLSTROM, W.J.G., KADAWITZ, P.J. (1997). Nociceptin, a novel endogenous ligand for the ORL 1 receptor, has potent erectile activity in the cat. *Am. J. Physiol*. 273: E214-E219.

- CHAN, J.Y.H., HUANG, C., CHAN, S.H.H. (1996). Nitric oxide as a mediator of cocaine-induced penile erection in the rat. *British Journal of Pharmacology*. 118: 155-161.
- CHEN, J., WOLLMAN, Y., CHERNICHOVSKY, T., IANIA, A., SOFER, M., MATZKIN, H. (1999). Effect of oral administration of high-dose nitric-oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int*. 83(3): 269-273.
- CHRIST, G.J., MAAYANI, S., VALCIC, M., MELMAN, A. (1990). Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in α -adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissue. *J. Pharmacol*. 101: 375-381.
- CHRIST, G.J., LERNER, S.E., KIM, D.C., MELMAN, A. (1995). Endothelin-1 as a putativemodulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *The Journal of Urology*. 153: 1998-2003.
- CHUANG, A.T., STRAUSS, J.D., MURPHY, R.A., STREERS, W.D. (1998). Sildenafil, a type-5 cGMP-dependent relaxation in rabbit corpus cavernosum smooth muscle in vitro. *The Journal of Urology*. 160: 257-261.
- CONTI, C.R., PEPINE, C.J., SWEENEY, M.(1999). Efficacy and safety of Sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Am. J. Cardiol*. 83: 29C-34C.
- COSTA, P., SOULIE-VASSAL, M.L., SARRAZIN, B., REBILLARD, X., NAVRATIL, H., BALI, J.P. (1993). Adrnergic receptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum. *The Journal of Urology*. 150: 859-863.
- DING, Y., TAKADA, M., KANEKO, T., MIZUNO, N. (1995). Colocalization of vasoactive intestinal polypeptide and nitric oxide in penis-innervating neurons in the major pelvic ganglion of the rat. *Neuroscience Research*. 22: 129-131.
- DROUPY, S., GIULIANO, F., JARDIN, A., BENOIT, G. (1999). Cavemospongios shunts: Anatomical study of intrapenile vascular pathways. *European Urology*. 36: 123-128.
- EARDLEY, I., SETHIA, K. (1998). *Erectile Dysfunction*. Mosby-Wolfe Medical Communications. London. p: 1-32.
- ENSIGN, C. (2001). First-line therapies for erectile dysfunction. *Medical Economics Inc*. 14(10): 17
- FOVAEUS, M., ANDERSSON, K., HEDLUND, H. (1987). Effects of some calcium channel blockers on isolated human penile erectile tissues. *The Journal of Urology*. 138: 1267-1272.
- FREISCHLAG, J.A., JOHNSON, D., FAROOQ, M.M., DOTY, J., CAMBRIA, R.A.,

- SEABROOK, G.R., TOWNE, J.B.(1999). Cigarette smoke impairs endothelium-dependent relaxation in rabbit superficial femoral veins. *Journal of Surgical Research*. 81: 77-80.
- FURCHGOTT, R.F., ZAWADZKI, J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature(Lond.)*. 288: 373-376.
- GARBAN, H., VERNET, D., FREEDMAN, A., RAJFER, J., GONZALEZ-CADAVID, N. (1995). Effect of aging on nitric oxide-mediated penile erection in rats. *Am. J. Physiol.* H467-H475.
- GEMALMAZ, H., WALDECK, K., CHAPMAN, T.N., TUTTLE, J.B., STEERS, W.D., ANDERSSON, K. (2001). In vivo and in vitro investigation of the effects of sildenafil on rat cavernous smooth muscle. *The Journal of Urology*. 165: 1010-1014.
- GOLDSTEIN, I., LUE, T.F., PADMA-NATHAN, H., ROSEN, R.C., STEERS, W.D., WICKER, P.A. (1998). Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *The New England Journal of Medicine*. May 14 338: 1397-1404.
- GONZALEZ-CADAVID, N.F., BURNETT, A.L., MAGEE, T.R., ZELLER, C.B., VERNET, D., SMITH, N., GITTER, J., RAJFER, J. (2000). Expression of penile neuronal nitric oxide synthase variants in the rat and mouse penile nerves. *Biology of Reproduction*. 63: 704-714.
- GUYTON, A.C., HALL, J.E.(2001). *Tıbbi Fizyoloji*. 10. Baskı. Yüce Yayınları A. Ş. & Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. s: 921-922.
- HANYU, S., BIWANAGA, T., KANO, K., SATO, S. (1987). Mechanism of penile erection in the dog. *Urologia Internationalis*. 42: 401-412.
- HANYU, S., IWANAGA, T., TAMAKI, M., KANO, K., SATO, S. (1992). Increase in venous outflow from the corpora cavernosa during mild erection in dogs. *Urologia Internationalis*. 48: 58-63.
- HEATON, J.P.W., VARRIN, S.J. (1994). Effects of castration and exogenous testosterone supplementation in an animal model of penile erection. *The Journal of Urology*. 151: 797-800.
- HEDLUND, H., ANDERSSON, K. (1985). Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *The Journal of Urology*. 134: 1245-1250.
- HEDLUND, H., ANDERSSON, K., FOVAEUS, M., HOLMQUIST, F., USKI, T. (1989). Characterization of contraction-mediating prostanoid receptors in human penile erectile tissues. *The Journal of Urology*. 141: 182-186.
- HELLSTROM, W.J.G., MONGA, M., WANG, R., DOMER, F.R., KADOWITZ, P.J., ROBERTS, J.A. (1994). Penile erection in the primate: Induction with nitric-oxide donors. 151: 1723-1727.

- HEITZER, T., JUST, H., MUNZEL, T. (1996). Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation*. 94: 6-9.
- HIRAI, N., KAWANA, H., HIRASHIMA, O., MOTOYAMA, T., MURIYAMA, Y., SAKAMOTO, T., KUGIYAMA, K., OGAWA, H., NAKAO, K., YASUE, H. (2000). Insulin resistance and endothelial dysfunction in smokers: effects of vitamin C. *AJP-Heart and Circulatory Physiology*. 279(3): H1172-H1178.
- HOLDEN, W.E., KISHIYAMA, S.S., DONG, S.P., OSBORNE, M.L. (1990). Endothelium-dependent effects of cigarette smoke components on tone of porcine intrapulmonary arteries in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 104(2): 191-199.
- HOLMQUIST, F., ANDERSSON, K.E., HEDLUND, H. (1990). Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand*. 139: 113-122.
- HOLMQUIST, F., KIRKEBY, H.J., LARSSON, B., FORMAN, A., ALM, P., ANDERSSON, K. (1992). Functional effects, binding sites and immunolocalization of endothelin-1 in isolated penile tissues from man and rabbit. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 261(2): 795-802.
- HOUDI, A.A., DOWELL, R.T., DIANA, J.N. (1995). Cardiovascular responses to cigarette smoke exposure in restrained conscious rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 275(2): 646-653.
- HUTCHISON, S.J., REITZ, M.S., SUDHIR, K., SIEVERS, R.E., ZHU, B., SUN, Y., CHOU, T.M., DEEDWANIA, P.C. (1997). Chronic dietary L-Arginine prevents endothelial dysfunction secondary to environmental tobacco smoke in normocholesterolemic rabbits. *Hypertension*. 29: 1186-1191.
- HUTCHISON, S.J., SUDHIR, K., SIEVERS, R.E., ZHU, B., SUN, Y., CHOU, T.M., CHATTERJEE, K., DEEDWANIA, P.C., COOKE, J.P., GLANTZ, S.A., PARMLEY, W.W. (1999). Effects of L-Arginine on atherogenesis and endothelial dysfunction due to secondhand smoke. *Hypertension*. 34: 44-50.
- HUTCHISON, S.J., SIEVERS, R.E., ZHU, B., SUN, Y. (2001). Secondhand tobacco smoke impairs rabbit pulmonary artery endothelium-dependent relaxation. *Chest*. 120(6): 2004-2012.
- IGNARRO, L.J., BUSH, P.A., BUGA, G.M., RAJFER, J. (1990). Neurotransmitter identity doubt. *Nature*. 347: 131-132.
- IZOTTI, A., BALANSKY, R.M., D'AGOSTINI, F., BENNICELLI, C., MYERS, S.R., GRUBS, C.J., LUBET, R.A., KELLOF, G.J., FLORA, S. (2001). Modulation of biomarkers by chemopreventive agents in smoke-exposed rats. *Cancer Research*. March 15- 61: 2472-2479.
- JACKSON, G., BENJAMIN, N., JACKSON, N., ALLEN, M.J. (1999). Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *The Am. J. Cardiol*. 83: 13C-20C.

- JAIN, P., RADEMARKER, A.W., MC VARY, K.T. (2000). Testosterone supplementation for erectile dysfunction: Results of a meta-analysis. *The Journal of Urology*. 164: 371-375.
- JEREMY, J.Y., MIKHAILIDIS, D.P., THOMPSON, C.S., DANDONA, P. (1986). The effect of cigarette smoke and diabetes mellitus on muscarinic stimulation of prostacyclin synthesis by the rat penis. *Diabetes Res*. 3(9): 467-469.
- JEREMY, J.Y., BALLARD, S.A., NAYLOR, A.M., MILLER, M.A.W., ANGELINI, G.D. (1997). Effects of sildenafil, a type-5 phosphodiesterase inhibitor, and papaverin on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro. *British Journal of Urology*. 79: 958-963.
- JUENEMANN, K.P., LUE, T.F., LUO, J.A., BENOWITZ, N.L., ABOZEID, M., TANAGHO, E.A. (1987). The effect of cigarette smoking on penile erection. *The Journal of Urology*. 138(2): 438-441.
- KANDEEL, F.R., KOUSSA, V.K.T., SWERDLOF, R.S. (2001). Male sexual function and its disorders: Physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocrine Reviews*. 22(3): 342-388.
- KATO, M., ROBERTS-THOMSON, P., PHILIPS, B.G., NARKIEWICZ, K., HAYNES, W.G., PESEK, C.A., SOMERS, V.K. (1999). The effects of short-term passive smoke exposure on endothelium-dependent and independent vasodilation. *J. Hypertens*. 17: 1395-1401.
- KAYA, T., SARIOGLU, Y., GÖKSU, Ö.C., YILDIRIM, S., YILDIRIM, K. (1998). Effect of additional testosterone on purinergic responses in isolated rabbit corpus cavernosum strips. *Pharmacological Research*. 37(3): 227-232.
- KIFOR, I., WILLIAMS, G.H., VICKERS, M.A., SULLIVAN, M.P., JOBERT, P., DLUHY, R.G. (1997) Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *The Journal of Urology*. 157: 1920-1925.
- KIM, J.H., KLYACHKIN, M.L., SVENDSEN, E., DAVIES, M.G., HAGEN, P., CARSON, C.C. (1994). Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *The Journal of Urology*. 151: 198-205.
- KIM, J.C., DAVIES, M.G., LEE, T.H., HAGEN, P., CARSON, C.C. (1995). Characterization and function of histamin receptors in corpus cavernosum. *The Journal of Urology*. 153: 506-510.
- KLOTZ, T., MATHERS, M.J., BRAUN, M., BLOCH, W., ENGELMANN, U. (1999). Effectiveness of oral L-arginine in first-line treatment of erectile dysfunction in a controlled crossover study. *Urology International*. 63(4): 220-223.
- KNISPEL, H.H., GOESSL, C., BECKMANN, R. (1991). Basal and acetylcholine - stimulated nitric oxide formation mediates relaxation of rabbit cavernous smooth muscle. *The Journal of Urology*. 146: 1429-1433.

- KNISPEL, H.H., GOESSL, C., BECKMANN, R. (1992). Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. *Urology*. 40(5): 471-476.
- KNOLL, L.D., BENSON, R.C., BILHARTZ, D.L., MINICH, P.J., FURLOW, W.L. (1996). A randomized crossover study using yohimbine and isoxsuprine versus pentoxifylline in the management of vasculogenic impotence. *The Journal of Urology*. 155: 144-146.
- LEBRET, T., HERVE, J.M., GORNY, P., WORCEL, M., BOTTO, H. (2002). Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction. *European Urologia*. 41(6): 608-613.
- LEDDA, A. (2000). Cigarette smoking, hypertension and erectile dysfunction. *Current Medical Research and Opinion*. 16: S13.
- LINCOLN, J., CROWE, R., BLACKLAY, P.F., PRYOR, J.P., LUMLEY, J.S.P., BURNSTOCK, G. (1987). Changes in the vVIPergic, cholinergic and adrenergic innervation of human penile tissue in diabetic and non-diabetic impotent males. *The Journal of Urology*. 137: 1053-1059.
- LUE, T.F. (2000). Erectile dysfunction. *The New England of Medicine*. June 15 342: 1802-1813.
- MARTIN, W., VILLANI, G.M. (1985). Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by haemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics*. 232: 708-716.
- MAYHAN, W.G., SHARPE, G.M. (1999). Chronic exposure to nicotine alters endothelium-dependent arteriolar dilatation: Effect of superoxide dismutase. *Journal of Applied Physiology*. 86(4): 1126-1134.
- MC CLURE, R.D., OSES, R., ERNEST, M.L. (1991). Hypogonadal impotence treated by transdermal testosterone. *Urology*. 37(3): 224-228.
- MILLER, T.A. (2000). Diagnostic evaluation of erectile dysfunction. *American Family Physician*. January 1-61: 95-104.
- MILLER, M.A.W., MORGAN, R.J., THOMPSON, C.S., MIKHAILIDIS, D.P., JEREMY, J.Y. (1994). Adenylate and guanylate cyclase activity in the penis and aorta of the diabetic rat: an in vitro study. *British Journal of Urology*. 74: 106-111.
- MIZUSAWA, H., HEDLUND, P., HAKANSSON, P., ANDERSSON, K., (2001). Morphological and functional in vitro and in vivo characterization of the mouse corpus cavernosum. *British Journal of Pharmacology*. 132: 1333-1341.
- MOODY, J.A., VERNET, D., LAIDLAW, S., RAJFER, J., GONZALEZ-CADAVID. (1997). Effects of long-term oral administration of L-arginine on the rat erectile response. *The Journal of Urology*. 158: 942-947.

- MORELAND, R.B., HSIEH, G., NAKANE, M., BRIONI, J.D. (2001). The biochemical and neurologic basis for the treatment of male erectile dysfunction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 296(2): 225-234.
- MORALES, A., JOHNSTON, B., HEATON, J.W.P., CLARK, A. (1994). Oral androgens in the treatment of hypogonadal impotent men. *The Journal of Urology*. 152: 1115-1118.
- MORALES, A., GINGELL, C., COLLINS, M., WICKER, P.A., OSTERLOH, I.H. (1998). Clinical safety of oral Sildenafil citrate (Viagra[®]) in treatment of erectile dysfunction. *Int. J. Imp. Res.* 10: 69-74.
- MORENO, H., CHALON, S., URAE, A., TANGPHAO, O., ABIJOSE, A.K., HOFFMAN, B.B., BLASCHKE, T.F. (1998). Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *AJP-Heart and Circulatory Physiology*. 275(3): H1040-H1045.
- MOTOYAMA, T., KAWANO, H., KUGIYAMA, K., HIRASHIMA, O., OHGUSHI, M., YOSHIMURA, M., OGAWA, H., YASUE, H. (1997). Endothelium-dependent vasodilatation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *AJP-Heart and Circulatory Physiology*. 273(4): H1644-H1650.
- NAKAMURA, T., HAYASHIDA, Y. (1992). Autonomic cardiovascular responses to smoke exposure in conscious rats. *Am. J. Physiol.* 31: R738-R745.
- OATES, C.P., PICKARD, R.S., POWELL, P.H., MURTHY, L.N.S., WHITTINGHAM, T.A.W. (1995). The use of duplex ultrasound in the assessment of arterial supply to the penis in vasculogenic impotence. *The Journal of Urology*. 153: 354-357.
- O'CARROLL, R., BANCROFT, J. (1984). Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: A controlled study. *British Journal of Psychiatry*. 145: 146-151.
- OTA, Y., KUGIYAMA, K., SUGIYAMA, S., OHGUSHI, M., MATSUMURA, T., DOI, H., OGATA, N., OKA, H., YASUE, H. (1997). Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract-role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis*. 131(2): 195-202.
- ÖZDEMIRCI, S., YILDIZ, F., UTKAN, T., ULAK, G., ÇETINASLAN, B., ERDEN, F., GACAR, N. (2001). Impaired neurogenic and endothelium-dependent relaxant responses of corpus cavernosum smooth muscle from hyperthyroid rabbits. *European J. of Pharm.* 428: 105-101.
- PADMA-NATHAN, H., GIULIANO, F. (2001). Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol. Clin. North Am.* 28(2): 321-334.
- PALMER, L.S., VALCIC, M., GIROLDI, A.M., WAGNER, G., CHRIST, G.J. (1994). Characterization of cAMP accumulation in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Journal of Urology*. 152: 1308-1314.

- PARK, J.K., KIM, S.Z., KIM, S.H., PARK, Y.K., CHO, K.W. (1997). Renin-angiotensin system in rabbit corpus cavernosum: Functional characterization of angiotensin II receptors. *The Journal of Urology*. 158: 653-658.
- PERIMENIS, P., GYFTOPOULOS, K., AHANASOPOULOS, A., BARBALIAS, G. (2001). Diabetic impotence treated by intracavernosal injections: High treatment compliance and increasing dosage of vaso-active drugs. *European Urology*. 40: 398-403.
- PICKARD, R.S., KING, P., ZAR, M.A., POWELL, P.H. (1994). Corpus cavernosal relaxation in impotent men. *British Journal of Urology*. 74: 485-491.
- PODLASEK, C.A., ZELNER, D.J., BERVIG, T.R., GONZALEZ, C.M., MC KENNA, K.E., MC VARY, K.T. (2001). Characterization and localization of nitric oxide synthase isoforms in the BB/wor diabetic rat. *The Journal of Urology*. 166: 746-755.
- PRISTANT, L.M., CARR, A.A., BOTTINI, P.B., SOLURSH, D.S., SOLURSH, L.P. (1994). Sexual dysfunction with antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 154: 730-736.
- RA, S., AOKI, H., FUJIOKA, T., SATO, F., KUBO, T., YASUDA, N. (1996). In vitro contraction of the canine corpus cavernosum penis by direct perfusion with prolactin or growth hormone. *The Journal of Urology*. 156: 522-525.
- RAITAKARI, O.T., ADAMS, M.R., MC CREDIE, R.J., GRIFFITHS, K.A., CELERMAJER, D.S. (1999). Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med*. 130(7): 578-581.
- RAMPIN, O. (1999). Pharmacology of α -adrenoceptors in male sexual function. *European Urology*. 36(1): 103-106.
- REES, R.W., RALPH, D.J., ROYLE, M., MONCADA, S., CELLEK, S. (2001). Y-27632, an inhibitor of rho-kinase, antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. *British Journal of Pharmacology*. 133: 455-458.
- REILLY, M., DELANTY, N., LAWSON, J.A., FITZGERALD, G.A. (1996). Modulation of oxidant stress in vivo in cigarette smokers. *Circulation*. 94: 19-25.
- REINDERS, J.H., BRINKMAN, H.J., MOURIK, J.A., GROOT, P.G. (1986). Cigarette smoke impairs endothelial cell prostacyclin production. *Arteriosclerosis*. 6: 15-23.
- ROY, A.C., ADAIKAN, P.G., SEN, D.K., RATNAM, S.S. (1989). Prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase activity in human penile corpora cavernosa and its significance in prostaglandin-mediated penile erection. *British Journal of Urology*. 64: 180-182.
- RUFFOLO, R.R., HIEBLE, J.P. (1999). Adrenoceptor pharmacology: Urogenital applications. *European Urology*. 36(1): 17-22.

- SAENZ DE TEJADA, I., BLANCO, R., GOLDSTEIN, I., AZADZOI, K., DE LAS MORANES, A., KRANE, R.J., COHEN, R.A. (1988). Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. *American Journal of Physiology*. H459-H467.
- SAENZ DE TEJADA, I., MOROUKIAN, P., TESSIER, J., KIM, J.J., GOLDSTEIN, I., FROHRIB, D. (1991). Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model. *American Journal of Physiology*. 260: H1590-H1595.
- SEVİN, G., TAŞÇI, İ. (1990). *İmpotens Teşhis ve Tedavisi*. Bezmi Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi Yayınları (Yayın No: 5). Güray Matbaası. İstanbul. s: 3-22.
- SHABSIGH, R. (1997). The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol*. 15: 21-26.
- SHABSIGH, R., FISHMAN, I., SCHUM, C., DUNN, J.K. (1991). Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology*. 38(3): 227-231.
- SPARWASSER, C., DRESCHER, P., WILL, J.A., MADSEN, P.O. (1994). Smooth muscle tone regulation in rabbit cavernosal and spongiosal tissue by cyclic AMP-and cyclic GMP-dependent mechanisms. *The Journal of Urology*. 152: 2159-2163.
- STEFANADIS, C., VLACHOPOULOS, C., TSIAMIS, E., DIAMANTOPOULOS, L., TOUTOUZAS, K., GIATRAKOS, N., VAINA, S., TSEKOURA, D., TOUTOUZAS, P. (1998). Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Annals of Internal Medicine*. March 15-128(6): 426-434.
- STIEF, C.G., ÜCKERT, S., BECKER, A.J., TRUSS, M.C., JONAS, U. (1998). The effect of the specific phosphodiesterase (PDE) inhibitors on human and rabbit cavernous tissue in vitro and in vivo. *The Journal of Urology*. 159: 1390-1393.
- SULLIVAN, M.E., DASHWOOD, M.R., THOMPSON, C.S., MUDDLE, J.R., MIKHAILIDIS, D.P., MORGAN, R.J. (1997). Alterations in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: Potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. *The Journal of Urology*. 158: 1966-1972.
- SULLIVAN, M.E., MILLER, M.A.W., BELL, C.R.W., JAGROOP, I.A. (2001). Fibrinogen, lipoprotein (a) and lipids in patients with erectile dysfunction. *International Angiology*. 20(3): 195-199.
- TAUB, H.C., LERNER, S., MELMAN, A., CHRIST, G.J. (1993). Relationship between contraction and relaxation in human and rabbit corpus cavernosum. *Urology*. 42(6): 698-704.
- TAHER, A., MEYER, M., STIEF, C.G., JONAS, U., FORSSMANN, W.G. (1997). Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human cavernous smooth muscle. *World J Urol*. 15:32-35.

- TAKAHASHI, Y., HIRATA, Y., YOKOYAMA, S., ISHII, N., NUNES, L., LUE, T.F., TANAGHO, E.A. (1991). Loss of penile erectile response to intracavernous injection of acetylcholin in castrated dog. *Tokohu J. Exp. Med.* 163: 85-91.
- TAKAHASHI, Y., ABOSEIF, S.R., BENARD, F., STIEF, C.G., LUE, T.F., TANAGHO, E.A. (1992-a). Effect of intracavernous simultaneous injection of acetylcholine and vasoactive intestina polypeptid on canine penile erection. *The Journal of Urology.* 148: 446-448.
- TAKAHASHI, Y., ISHII, N., LUE, T.F., TANAGHO, E.A. (1992-b). Effects of adenosine on canine penile erection. *The Journal of Urology.* 148: 1323-1325.
- TAM, S.W., WORCEL, M., WYLLIE, M. (2001). Yohimbine: acinical review. *Pharmacology & Therapeutics.* 91(3): 215-243.
- TÖRÖK, J., GVOZDJAKOVA, A., KUCHARSKA, J., BALAZOVJECH, I., KYSELA, S., SIMKO, F., GVOZDJAK, J. (2000). Passive smoking impairs endothelium-dependent relaxation of isolated rabbit arteries. *Physiol. Res.* 49: 135-141.
- TRIGO-ROCHA, F., ARONSON, W.J., HOHENFELLNER, M., IGNARRO, L.J., RAJFER, J., LUE, T.F. (1993-a). Nitric oxide and cGMP: mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. *Am.J. Physiol.* H419-H422.
- TRIGO-ROCHA, F., HSU, G.L., DONATUCCI, C.F., LUE, T.F. (1993-b). The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection. *The Journal of Urology.* 149: 872-877.
- UMA, S., YILDIRIM, S., SARIOGLU, Y., BÜTÜNER, C., YILDIRIM, K. (1998). Tolerance to isosorbide dinitrate in isolated strips of rabbit corpus cavernosum. *International Journal of Andrology.* 21: 364-369.
- UTKAN, T., YILDIRIM, MK., YILDIRIM, S., SARIOGLU, Y. (2001). Effects of the spesific phosphodiesterase inhibitors on alloxan-induced diabetic rabbit cavernous tissue in vitro. *Int. J. Imp. Res.* 13: 24-30.
- UTKAN, T., YILDIRIM, Ş., SARIOGLU, Y., YILDIZ, F., YILDIRIM, K. (2002). Aging impairs nitricoxide- mediated relaxant responses of rabbit corporal smooth muscle. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry.* 6(3): 342-346.
- VERNET, D.C., GARBAN, H. (1995). Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic Bb/WORdp (type I) and BBZ WORdp (type II) rats with erectile dysfunction. *Endocrinology.* 136: 5709.
- VIZZARD, M.A., ERDMAN, S.L., FÖRSTERMANN, U., GROAT, W. (1994). Differential distribution of nitric oxide synthase in neural pathways to the urogenital organs (urethra, penis, urinary bladder) of the art. *Brain Research.* 646: 279-291.

- WALLIS, R.M., CORBIN, J.D., FRANCIS, S.H., ELLIS, P. (1999). Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotids, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol* . 83: 3C-12C.
- WANG, R., DOMER, F.R., SIKKA, S.C., KADOWITZ, P.J., HELLSTROME, W.J.G. (1994). Nitric oxide mediates penile erection in cats. *The Journal of Urology*. 151: 234-237.
- WANG, H.Y., MA, L., LI, Y., CHO, C.H. (2000). Exposure to cigarette smoke increases apoptosis in the rat gastric mucosa through a reactive oxygen species-mediated and P53-independent pathway. *Free Radical Biology&Medicine*. 28(7): 1125-1131.
- WEBB, D.J., FREESTONE, S., ALLEN, M.J., MUIRHEAD, G.J. (1999). Sildenafil citrate and blood pressure-lowering drugs: Results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am. J. Cardiol*. 83: 21C-28C.
- WISTCHI, H., UYEMINAMI, D., MORAN, D., ESPIRITU, I. (2000). Chemoprevention of tobacco-smoke lung carcinogenesis in mice after cessation of smoke exposure. *Carcinogenesis*. 21(5): 977-982.
- WOO, K.S., CHOOK, P., LONG, H.C., HUANG, X.S., CELERMAJER, D.S. (2000). The impact of heavy passive smoking on arterial endothelial function in modernized Chinese. *J Am Coll Cardiol*. 36: 1228-1232.
- XIE, Y., GARBAN, H., CHRIS, N.G., RAJFER, J., GONZALEZ-CADAVID, N.F. (1997). Effect of long-term passive smoking on erectile function and penile nitric oxide synthase in the rat. *The Journal of Urology*. 157: 1121-1126.
- YILDIRIM, S., AYAN, S., SARIOGLU, Y., GÜLTEKIN, BÜTÜNER, C. (1999). The effects of long-term oral administration of L-arginine on the erectile response of rabbits with alloxan-induced diabetes. *BJU International*. 83: 679-685.
- ZUSMAN, R.M., MORALES, A., GLASSER, D.B., OSTERLOH, I.H. (1999). Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am. J. Cardiol*. 83: 35C-44C.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Erzincan' da doğdu.

1992 yılında Erzurum Fen Lisesi' nden mezun oldu.

1992-1996 yılları arasında Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi' nde okudu.

1996-1999 yılları arasında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı' nda "Antibiyotik İçeren Modifiye Edilmiş Salım Yapan Mikrokapsüller Üzerine Formülasyon Çalışmaları" adlı yüksek lisans tezini hazırladı.

1999-2000 yılları arasında özel bir ilaç firmasında araştırma-geliştirme bölümünde formülasyon uzmanı olarak çalıştı.

2000 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı' nda yüksek lisans eğitimine başladı.

Halen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı' nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİLİM VE TEKNOLOJİ BAKANLIĞI**