

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPOTİROİDİZMİN İZOLE TAVŞAN KORPUS  
KAVERNOZUMUNDA ADRENERJİK, KOLİNERJİK VE NON-  
ADRENERJİK NON-KOLİNERJİK YANITLAR ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİ**

**Arş.Gör.Dr. Bülent SARAÇ  
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Doç.Dr. M. Kemal YILDIRIM**

**SİVAS  
2004**

## C.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İşbu çalışma jürimiz tarafından Farmakoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

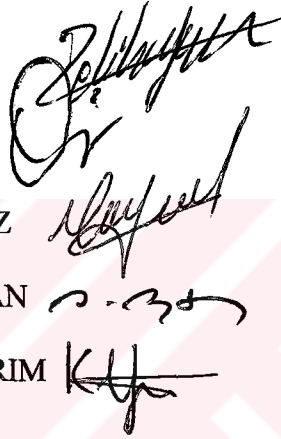
BAŞKAN : Prof. Dr. Zeliha YAZICI

ÜYE : Prof. Dr. Öner SÜZER

ÜYE : Doç. Dr. Tijen Kaya TEMİZ

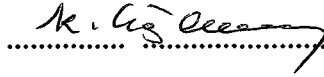
ÜYE : Doç. Dr. A. Serdar SOYDAN

ÜYE : Doç. Dr. M. Kemal YILDIRIM



Yukarıdaki imzalar, adı geçen öğretim üyelerine aittir.

.../.../ 2004



DEKAN

## SAYFA

II.8. Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları	12
II.9. Hipotiroidizm'de İmpotens ve İmpotensin Muhtemel Patofizyolojisi	13
ARAÇ GEREÇ ve YÖNTEMLER	15
III.1. Kontrol (Sham Operasyon) Grubu	15
III.2. Deney (Total Tiroidektomi) Grubu	15
III.3. Korpus Kavernozum Dokularının Alınması ve İn vitro Deneylere Hazırlanışı	16
III.4. Kasılma Yanıtları	17
III.4.a. KCl Kasılma Yanıtları	17
III.4.b. Fenilefrin Kasılma Yanıtları	17
III.4.c. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Kasılma Yanıtları	17
III.5. Gevşeme Yanıtları	18
III.5.a. Karbakol, Papaverin ve Sodyum Nitroprussiyat Gevşeme Yanıtları	18
III.5.b. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Gevşeme yanıtları	18
III.6. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyonlar ve İlaçlar	18
III.7. Korpus Kavernozum Şeritlerinin Patolojik Değerlendirilmesi	19
III.8. Tavşanlardan Alınan Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi	19
III.9. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi	19
BULGULAR	21
IV.1. Kasılma Yanıtları	21
IV.1.a. KCl Kasılma Yanıtları	21
IV.1.b. Fenilefrin Kasılma Yanıtları	21
IV.1.c. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Kasılma Yanıtları	21
IV.2. Gevşeme Yanıtları	22
IV.2.a. Karbakol Gevşeme Yanıtları	22
IV.2.b. Sodyum Nitroprussiyat Gevşeme Yanıtları	22
IV.2.c. Papaverin Gevşeme Yanıtları	22
IV.2.d. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Gevşeme Yanıtları	23
IV.3. Patolojik Değerlendirme Bulguları	23

	<b><u>SAYFA</u></b>
IV.4. Tavşanların Vücut Ağırlıkları ve Alınan Kan Örnekleri	
Sonuçlarının Değerlendirme Bulguları	23
TABLolar	25
ŞEKİLLER	31
RESİMLER	38
TARTIŞMA ve SONUÇ	40
KAYNAKLAR	46





### **TEŞEKKÜR,**

Tezimi yapmamda katkıda bulunan tez danışmanım Doç. Dr. M. Kemal YILDIRIM'a, Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Tijen KAYA TEMİZ'e, Doç. Dr. A. Serdar SOYDAN'a, Doç. Dr. Şahin YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. İhsan BAĞCIVAN'a, Uzm. Dr. Barış KARADAŞ'a Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hakan KILIÇARSLAN'a ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Esin YILDIZ'a teşekkür ederim.

Hipotiroidizm, erektil disfonksiyonun nedenlerinden birisidir ve bazı araştırmacılara göre tüm impotensli hastalardaki hipotiroidizm oranı %5-6 arasındadır. Bu çalışmada, hipotiroidizmin impotens oluşturma mekanizmasının in vitro olarak araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda tavşanlar kontrol (n=10) ve deney grubu (n=10) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Deney grubundaki tavşanlara total tiroidektomi, kontrol grubundaki tavşanlara ise sham operasyonu yapılmıştır. Her iki gruptaki tavşanlar da 6 hafta beklenildikten sonra, kan ve doku örnekleri alınıp, penis dokuları çıkarılarak korpus kavernozum şeritleri, organ banyosuna kasıcı ve gevşetici maddeler ile elektriksel alan uyarısına (EAU) maruz bırakılmak için asılmış ve elde edilen yanıtlar karşılaştırılmıştır. KCl kasılma yanıtları ile endotelden bağımsız gevşeme yapan sodyum nitroprussiyat (SNP) ve papaverin gevşeme yanıtları, her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur. Fenilefrin ve EAU ile elde edilen kasılma yanıtları ile endotel bağımlı karbakol ve nörojenik EAU'ya bağılı gevşeme yanıtları hipotiroidizimli grupta azalmıştır. Korpus kavernozum dokusunun patolojik incelemesinde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Yapılan biyokimyasal ve hormonal tetkiklerde ise hipotiroidizimli grupta, triiyodotironin (T<sub>3</sub>), tiroksin (T<sub>4</sub>), follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve testosteron düzeyleri azalmış, tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve prolaktin düzeyleri ise artmış, vücut ağırlığı, parathormon (PTH) ve total kalsiyum düzeyleri ise değişmemiştir.

Bu sonuçlara göre hipotiroidizmde, nitrik oksit (NO) aracılığıyla endotel üzerinden etkisini gösteren parasempatik uyarıya ve NO aracılığıyla etki yapan non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) nörojenik uyarıya bağılı oluşan EAU gevşeme yanıtlarıyla fenilefrin ve EAU'ya bağılı kasılma yanıtları azalmıştır. SNP ve papaverin ile oluşan gevşeme yanıtlarının değişmemesi NO/cGMP yolağının ve düz kas gevşeme fonksiyonunun normal olduğunu düşündürür. Hipotiroidizmdeki, karbakole bağılı gevşeme yanıtlarının azalması, endoteldeki muskarinik reseptörlerde azalmaya ve/veya muskarinik reseptör aracılı aktivasyona yanıt olarak oluşan endotelial NO sentezindeki yetersizliğe bağılı olabilir. EAU'ya bağılı gevşemelerdeki azalma ise olasılıkla nöronal NO'nun sentezindeki bir azalmaya bağılı olabilir.

Gevşemelerdeki azalmaya düşük testosteron düzeyi de katkıda bulunmuş olabilir. Kasılma yanıtlarının azalması, olasılıkla  $\alpha$ -adrenoseptörlerdeki azalmaya ve/veya reseptör sonrası olaylarda bir bozukluğa bağlı olabilir. Hipotiroidizmdeki erektil disfonksiyonun olası mekanizmalarını netleştirmek için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Erektile disfonksiyon, hipotiroidizm, in vitro, tavşan



Hypothyroidism is one of causes of erectile dysfunction, and according to some researcher rate of hypothyroidism in all impotences is 5-6%. In this study, it was aimed to in vitro research mechanism of hypothyroidism occurring impotence.

Rabbits were divided into two as control (n=10) and experiment groups (n=10). In the experiment group rabbits were performed total thyroidectomy, in the control group rabbits were carried out sham operation. The blood and tissue samples were obtained from rabbits in the both groups after 6 weeks. Penis tissues were removed and corpus cavernosum strips were suspended in 10 ml organ chambers, and exposed to contractile and relaxatile agents, electrical field stimulation. Then obtained responses were compared between two groups. KCl contraction responses and endothel indepent; sodium nitroprussiate and papaverine relaxation responses were similar in both groups. Contraction responses of phenylephrine and electrical field stimulation, and endothel dependend relaxation responses of carbachol and neurogenic electrical field stimulation reduced in hypothyroid group. In pathologic examine of corpus cavernosum tissue, there was not any change. Levels of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FSH, LH and testosterone decreased, but levels of TSH and prolactine increased in hypothyroid group. Levels of parathormone, total calsium and body weight did not change in both groups.

According to these results in hypothyroidism, relaxation response of parasympathetic stimulation releasing NO from endothel and EFS relaxation response of non-adrenergic non-cholinergic stimulation releasing NO reduced. In addition contraction responses of phenylephrine and electrical field stimulation decreased in hypothyroid group compared control. It suggest that NO/cGMP pathway and function of smooth muscle relaxation are normal, because relaxation responses of sodium nitroprussiate and papaverine did not change. Decrease of relaxation response of carbachol in hypothyroidism can depends on reduction of muscarinic receptors in endothelium and insufficiency about synthesis of endothelial NO responsing muscarinic receptor-mediated activation. Decrease of relaxations of electrical field stimulation can depend on a reduction of synthesis of neuronal NO. The most probable consideration is that hypothyroidism injuries synthesis of



endothelial and neuronal NO. Low testosterone level can contribute to decrease of relaxation of corpus cavernosum. Reduce of contraction responses can depend on decrease of  $\alpha$ -adrenoceptor density and/or damage in post-receptor process. However, advanced studies are needed to clear probable mechanism of erectile dysfunction in hypothyroidism.

**Key Words:** Erectile dysfunction, hypothyroidism, in vitro, rabbit



NO	: Nitrik oksit
NANK	: Non-adrenerjik non-kolinerjik
L-NAME	: L-nitro-L-arjinin metil ester
L-NMMA	: L-nitro monometil arjinin
L-NNA	: L-N-nitroarjinin
VİP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
ET	: Endotelin
EAU	: Elektriksel alan uyarısı
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
NOS	: Nitrik oksit sentaz
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
SNP	: Sodyum nitroprussiyat
PG F <sub>2α</sub>	: Prostaglandin F <sub>2α</sub>
TxA <sub>2</sub>	: Tromboksan A <sub>2</sub>
PGE <sub>1</sub>	: Prostaglandin E <sub>1</sub>
PGE <sub>2</sub>	: Prostaglandin E <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	: Prostatiklin
K <sub>Ca</sub>	: Kalsiyuma duyarlı potasyum kanalı
K <sub>ATP</sub>	: ATP'ye duyarlı potasyum kanalı
ATP	: Adenozin trifosfat
ADP	: Adenozin difosfat
GTP	: Guanezin trifosfat
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanezin monofosfat
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
LH	: Luteinize edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon

TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
PTH	: Parathormon
TTX	: Tetradodoksin
HO	: Hem-oksidaz
T <sub>4</sub>	: Tiroksin
T <sub>3</sub>	: Triiyodotironin



## TABLÖLAR

**Tablo IV.1.** Kontrol grubu ve total tiroidektomili deney grubu tavşanların cerrahi operasyondan önce vücut ağırlıkları ile bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerleri (aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata) (kontrol grubunda n=10, total tiroidektomili deney grubunda n=10).

**Tablo IV.2.** Kontrol grubu tavşanların cerrahi operasyondan önce ve cerrahi operasyondan 6 hafta sonra vücut ağırlıkları ile bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerleri (aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata) (n=10).

**Tablo IV.3.** Total tiroidektomili deney grubu tavşanların cerrahi operasyondan önce ve operasyondan 6 hafta sonra vücut ağırlıkları ile bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerleri (aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata) (n=10).

**Tablo IV.4.** Kontrol grubu ve total tiroidektomili deney grubu tavşanların cerrahi operasyondan 6 hafta sonra vücut ağırlıkları ile bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerleri (aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata) (kontrol grubunda n=10, total tiroidektomili deney grubunda n=10).

**Tablo IV.5.** İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde maksimum kasılma  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerleri (aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata) (kontrol grubunda n=10, total tiroidektomili deney grubunda n=10).

**Tablo IV.6.** İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde maksimum gevşeme  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerleri (aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata) (kontrol grubunda n=10, total tiroidektomili deney grubunda n=10).

## ŞEKİLLER

**Şekil IV.1.** İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde 124 mM KCl kasılma yanıtları.

**Şekil IV.2.** İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrileri.

**Şekil IV.3.** İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde EAU ile oluşan kasılma yanıtları.

**Şekil IV.4.**  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde karbakol konsantrasyon-yanıt eğrileri.

**Şekil IV.5.**  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde sodyum nitroprussiyat konsantrasyon-yanıt eğrileri.

**Şekil IV.6.**  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde papaverin konsantrasyon-yanıt eğrileri.

**Şekil IV.7.**  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde EAU ile oluşan gevşeme yanıtları.

## RESİMLER

**Resim IV.1.** Kontrol grubuna ait tavşan korpus kavernozumunu gösteren, büyük büyültme (x150) mikrofotoğraf.

**Resim IV.2.** Total tiroidektomili deney grubuna ait tavşan korpus kavernozumunu gösteren, büyük büyültme (x150) mikrofotoğraf.

## BÖLÜM I

### GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sistemi ve lokal faktörlerin rol aldığı hemodinamik bir olay olan normal penis ereksiyonu için, korpus kavernozum trabeküler düz kasının gevşemesi gerekmektedir. Bu gevşeme ile sinüzoidal boşluklar artan kan akımı ile dolar ve subtunikal venüllerin kapanması sayesinde dolan kanın geri kaçıışı engellenir. Bu süreç otonom sinirler ve korpus kavernozum endotelinin kontrolü altındadır (1).

Penisin gevşek durumda kalmasında, nöronal olarak salınan noradrenalinin  $\alpha$ -adrenoseptörleri uyarması baskın rol oynarken, ereksiyon için gevşemeyi başlatıcı nörotransmitter ise sakral parasempatik uyarı ile salıverilen asetilkolindir (1,2). Fakat, erektil fonksiyonun açıklanmasında ne adrenerjik, ne de kolinerjik mekanizmalar tek başına yeterli olmamıştır. Eretil doku ile ilgili çalışmalar, dikkati diğer nörotransmitter ve nöromediyatörlere çekmiştir. Bu nörotransmitter ve nöromediyatörlerden bazıları; nitrik oksit, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), nöropeptid Y, endotelin-1, prostanoidler, adenzin, adrenomedullin ve P maddesidir. Bunlar arasında nitrik oksidin ereksiyon sırasında nöronal ve endotelial olarak sentez ve salıverilmesinin penil ereksiyon için mutlak gerekli olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur (3). Aynı zamanda başta testosteron olmak üzere birçok hormonun da normal penis ereksiyonuna katkısı olmaktadır (4).

Yapılan son çalışmalarda impotent erkeklerdeki hormonal anormalliklerin oranının %25 ile % 35 arasında olduğu iddia edilmiştir (5). Başka bir çalışmada ise, impotensi olan hastaların % 32'sinde endokrin anormallik olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada impotensli hastaların % 6'sında hipotiroidizm olduğu saptanmış ve bu hastalardaki hipotiroidizm tedavi edildiğinde impotens düzelmiştir. Üretken çağıdaki erkeklerde gizli hipotiroidizm oldukça yaygındır ve bu erkeklerde impotensten başka hiçbir şikayet ve klinik bulgu olmayabilir. Bu nedenle impotent hastaların tümünde hipotiroidizm araştırılması tavsiye edilmektedir (6). Hipotiroidizmde görülen impotensin nedenini araştırmak amacı ile bugüne kadar in vitro düzeyde hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, total tiroidektomi ile deneysel olarak hipotiroidizm oluşturulmuş tavşanlardan izole edilen korpus kavernozum şeritlerinin in vitro olarak verdiği kasılma ve gevşeme yanıtlarının, doku histolojisinin ve bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerlerinin incelenmesi ve hipotiroidizmde oluşan erektil disfonksiyonun olası mekanizmaları hakkında bilgi edinmektir.





## BÖLÜM II

### GENEL BİLGİLER

#### II-1. Penis Anatomisi

Penis; radiks, corpus ve glans olmak üzere 3 bölümden oluşur. Yapı itibarıyla dorsolateral yerleşimli iki adet korpus kavernozum ve içinden üretranın geçtiği medioventral yerleşimli bir adet korpus spongiyozumdan oluşmuştur. Kalın iki tabakalı fibröz bir kılıf olan tunika albuginea, korpus kavernozumları örter. Korpus kavernozumları örten tunika albuginea lifleri bu yapıların tek birim olarak işlev görmesine izin veren perfore bir septum oluşturur. Daha ince bir tunika albuginea ise korpus spongiyozumun üzerini kaplar. Penisin bu üç korporal yapısı kalın bir fibröz doku olan buck fasyası ile çevrilidir. Kavernöz doku, süngere benzeyen bir dokudur. Sinuzoidal veya laküner boşluklar adı verilen aralarında bağlantı bulunan kavernöz bir şebekeden oluşur. Vasküler epitel hücreleri kavernöz boşlukları döşer ve bu boşlukları trabeküller ayırır. Trabeküller elastin, kollajen ve fibroblastlardan ibaret bir ekstrasellüler matriks olan düz kas lifi demetlerinden oluşmuştur (7).

Penisin arteriyel dolaşımı iki sistemden gelmektedir. Bunların ilki femoral arterin bir dalı olan eksternal pudental arterden gelen yüzeysel arteriyel sistemdir ve penis derisi ve penisin yüzeysel dokularını besler. İkincisi ise internal pudental arterden gelen derin arteriyel sistemdir. İnternal pudental arterden çıkan penil arter; bulboüretal arter, üretal arter ve kavernöz arter diye üç dala ayrılır ve bu üç arter korpus kavernozum, korpus spongiyozum ve glans penisini besler. Kavernöz arterden çıkan helisin arterler korpus kavernozumdaki sinüzoidlere açılırlar ve ereksiyonda görev alırlar (8).

Peniste üç adet ven grubu vardır. Bunlar yüzeysel, orta ve derin venlerdir. Yüzeysel venler cilt ve ciltaltının, orta venler glans penisin ve korpus kavernozumlar ile korpus spongiyozumun 2/3 distal kısmının ve derin venler ise korpus kavernozumlar ile korpus spongiyozumun 1/3 proksimal kısmının kanını taşır (9).

Penis hem otonomik hem de somatik sinir sistemi ile innerve olur. Penisin efferent sempatik innervasyonu fleksus hipogastrikus inferior ile lumbar sempatik zincir ve efferent parasempatik innervasyonu ise sakral 2-4 kaynaklı nervus erigentesler tarafından sağlanır. Penisin somatik afferent innervasyonu nervus

puğentus ile olur. Penisin duyusunu alan afferent lifler A-delta ve C lifleridir. Glans penis sinir son ucu bakımından yoğundur. Penisin motor siniri de pudental sinirdir ve iskiokavernoz ve bulbokavernoz kasları innerve eder. Parasempatik sinir sistemi penisin major uyarıcı sinyalinin sağlar ve penisin damar sisteminde vazodilatasyon ve ereksiyon yapar (10).

## II.2. Penis Ereksiyonunun Fizyolojisi

Ereksiyon oluşturmak veya penisi gevşek durumda tutmak için bir çok sistem birlikte çalışmaktadır. Bu sistemler arasında hormonlar, nörotransmitterler, endotel kaynaklı lokal otokoidler, kas kontraktıl proteinleri (filamanlar), düz kaslar arası iletişimler (gap junctionlar) sayılabilir (11).

Penis ereksiyonu korpus kavernozumdaki düz kasların gevşemesiyle gerçekleşen hemodinamik bir süreçtir. Korpus kavernozumdaki arteriyolar ve sinüzoidal düz kasların gevşemesi, kavernöz boşlukların içine artmış bir kan akışıyla sonuçlanır. Penis gevşek durumdayken sinüzoidal düz kaslar ve arteriyoller kasılı durumdadır, ancak dokunun beslenmesi ve dolaşımının sağlanması için gerekli bir kan akımı vardır. Penis afferentlerinin uyarılması ya da görsel, kokusal, dokunsal ve hayali uyarıları takiben parasempatik etkinlik artar, sempatik aktivite azalır, korpus kavernozumdaki arterler genişler ve periferik direnç azalır. Korpus kavernozum içine olan kan akımı, sistemik kan basıncında bir değişiklik olmaksızın artar. Korpus kavernozum içine olan kan akışının artmasına bağlı kavernöz boşluklarda genişleme olur ve bu genişleme sayesinde tunika albugineanın altında bulunan venüller sıkışır. Venokluziv mekanizma olarak bilinen bu olay, venöz dışa akımı azaltarak penisin uzamasına ve ereksiyon oluşmasına neden olur (1).

Ejakülasyon veya seksüel uyarının sona ermesi durumunda sempatik aktivite artar ( $\alpha_1$  adrenerjik uyarı baskın rol oynar), sinüzoidal düz kasların kasılmasında ve arteriyollerin tonusunda artma olur. Bu olay sonucunda arteriyel kan akımı ve sinüzoidal boşlukların hacmi azalır, venokluziv mekanizmanın ortadan kalkması meydana gelir, bu da penisin gevşek duruma dönmesine neden olur (1,2).

### **II.2.a. Ereksiyonun Santral Kontrolü**

Eretil fonksiyonun santral kontrolü ve düzenlenmesi, otonomik ve somatik sinirler ile bunların santral sinir sisteminde çeşitli spinal ve supraspinal yerlerce integre edilmesi sayesinde olur (10). Penisten gelen dokunsal uyarılar (refleks ereksiyon) veya beyinden gelen supraspinal uyarılar (psikojenik ereksiyon) ereksiyona neden olur. İnsanlarda ereksiyonun santral kontrolünde dopamin, asetilkolin, nitrik oksit (NO), oksitosin ve melanin stimüle edici hormonun kolaylaştırıcı rol oynadığı, serotoninin ise hem kolaylaştırıcı hem de inhibe edici fonksiyonlara sahip olduğu saptanmıştır (12). Seksüel cevaplarda hipotalamospinal yolların rolü oldukça iyi aydınlatılmakla birlikte, beyindeki daha yüksek merkezlerin fonksiyonu net değildir. Son yıllarda limbik sistemde penis ereksiyonunda rol oynayan üç kortikal ve subkortikal bölge tanımlanmıştır. Bunlar gyrus rektus, gyrus cinguli ve hippokampus'tur. Bu bölümlerden çıkan lifler ve uyarılar hipotalamus'ta organize edilir (13). Hipotalamus'tan çıkan lifler ise mezensefalon ve pons'tan geçerek medulla spinaliste dorsolateral kolonda seyreder. Serotonin ve oksitosin bulbospinal ve hipotalamospinal bağlantıların en aktif mediyatörleridir. Serotonerjik nöronlar hem aktivatör hem de inhibitör etki göstermektedir. Spinal korddaki eksitatör ve inhibitör mekanizmalar buraya gelen nöronal sinyalleri düzenler (14,15).

Sakral spinal kord penis ereksiyonu için esansiyeldir. Pudental sinirin terminal dallarının uyarılması refleks bir ereksiyona neden olur. Bu reflekse sakral spinal refleks denir ve bu refleksin motor yolu sakral parasempatik sinirlerdir (1,10). Suprasakral kord yaralanmaları bu refleksi ortadan kaldırmaz. Sakral spinal kordtaki preganglionik nöronlar asetilkolin, NO, VIP ve muhtemelen kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) içerir (12).

### **II.2.b. Ereksiyonun Periferik Kontrolü**

Penis düz kas tonusu kasıcı ve gevşetici faktörlerin dengesi ile sağlanır. Bu faktörler yalnız nöronal veya sirkulatuvar değil aynı zamanda endotel kaynaklı lokal faktörleri de içerir. Düz kas kasıcı faktörlerin arasında en baskın mekanizma tonik sempatik nöronal uyarı sayesinde noradrenalin salınmasıdır. Diğer kasıcı faktörler arasında ise nöropeptid Y, arginin-vazopressin, anjiyotensin II, endotelin-1 (ET-1) ve prostanoidler; prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) ile tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) sayılabilir. Düz

kas gevşetici faktörler, başta asetilkolin ve NO olmak üzere, VIP, prostanooidler; prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), adenzin, adenzin difosfat (ADP), adenzin trifosfat (ATP), adrenomedullin, CGRP, substans P, bradikinin ve nosiseptindir.

Korpus kavernozum düz kasında gevşemeyi ve sonuçta ereksiyonu sağlayan baskın mekanizmanın korporal endotelyal hücrelerdeki kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu ve bunun sonucunda NO yapımındaki artış olduğu konusunda görüş birliği vardır. NO düz kas hücrelerine girip guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanezin trifosfatı (GTP) siklik guanezin monofosfata (cGMP) dönüştürür ve cGMP düzeyini artırır. Hücre içindeki cGMP artışı düz kas gevşemesiyle ve ereksiyonla sonuçlanır (3).

Peniste kolinerjik ve adrenerjik sinirlerin dışında ereksiyona ve penisin gevşek durumda tutulmasına katkısı bulunan NANK sinirleri de mevcuttur. NANK sinirler, nöropeptidleri içerirler ama aynı zamanda nitrik oksit sentaz (NOS) ve hemoksidaz (HO) gibi düzenleyici enzimleri de bulundururlar (16).

### **II.3. Düz Kasta Kasılmaya Yol Açan Düzenleyiciler**

#### **II.3.a. Noradrenalin**

Penil arterler, venler ve kavernozaal düz kas hücrelerinin yoğun bir adrenerjik innervasyonu vardır. Yapılan bir çalışma, hücre başına 650000  $\alpha$ -adrenoseptör bulunduğunu göstermiştir (17). Sempatik sinir ucundan salınan noradrenalin penil damarları ve trabeküler düz kası kasarak penisi gevşek durumda tutar. Reseptör bağlama çalışmaları korporal dokuda postsinaptik  $\alpha$  reseptörlerin,  $\beta$  reseptörlerden 10 kat fazla olduğunu ve trabeküler düz kas tonusunun kontrolünde  $\alpha_1$  reseptörlerin,  $\alpha_2$  reseptörlerden daha önemli olduğunu göstermiştir (10,18).  $\alpha_1$ -adrenoseptörler trabeküler düz kas fibrillerinde,  $\alpha_2$ -adrenoseptörler ise damar yataklarında yoğun olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte  $\alpha_2$ -adrenoseptörlerin korpus kavernozum düz kasında kasılmanın düzenlenmesindeki önemi açık değildir. Presinaptik  $\alpha_2$ -adrenoseptörlerinin insan korpus kavernozumundaki sinirlerden noradrenalin salınımını düzenlediği ve uyarıldığı zaman noradrenalin salınımını inhibe ettiği rapor edilmiştir (19). Penil dokudaki  $\alpha_1$  reseptörlerin  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  ve  $\alpha_{1D}$  alt tipinde olduğu gösterilmiştir (20). *In vitro* hayvan çalışmaları,  $\alpha$ -adrenoseptör blokörleri ile

sempatik sinir sisteminin inhibisyonu durumunda, önceden kastırılmış şeritlerde elektriksel alan uyarısına (EAU) bağlı parasempatik gevşeme yanıtlarının arttığını ve yine  $\alpha$ -adrenoseptör blokörleri ile sempatik sinir sisteminin inhibisyonu durumunda EAU'ya bağlı kasılma yanıtlarının inhibe olduğu göstermiştir (21). Yapılan bu çalışmada EAU'ya bağlı kasılma yanıtlarının postsinaptik  $\alpha_1$  reseptörleri aracılığı ile olduğu gösterilmiştir. Noradrenalin izole korpus kavernozum şeritlerinde konsantrasyona bağlı kasılma yapar ve bu kasılma  $\alpha$ -adrenoseptör blokörleri ile inhibe olur. Fenoksibenzamin gibi  $\alpha$ -adrenoseptör blokörlerinin penise enjeksiyonu ereksiyona yol açmaktadır (22). Başta androjenler olmak üzere pek çok faktör korporal düz kastaki  $\alpha$ -adrenerjik yanıtları düzenleyebilir.

Peniste  $\beta$  reseptörlerinin rolü açık değildir. Korporal dokuda  $\beta_2$  reseptörleri daha fazladır. Laboratuvar koşullarında  $\beta_2$  stimülasyonu kavernoza düz kasta gevşeme yaparken,  $\beta$ -adrenoseptör agonisti salbutamolün penise enjeksiyonu hafif ereksiyon yapar.  $\beta$  reseptör blokörü propranololün penise enjeksiyonu ise hiçbir etkiye yol açmamaktadır (23). Genel olarak  $\beta$  reseptörlerinin korporal düz kas tonusunun kontrolünde önemli bir rolü olmadığı kabul edilmektedir.

### **II.3.b. Nöropeptid-Y**

Nöropeptid-Y korpus kavernozumdaki sempatik sinir uçlarında noradrenalinle birlikte bulunur ve noradrenalinin kavernoza düz kasta kasılma yapıcı etkisini potansiyalize eder. İn vitro olarak korpus kavernozum şeritlerine tek başına nöropeptid-Y verilmesi hiçbir etki yapmamıştır (22).

### **II.3.c. Endotelinler**

ET-1, kavernoza doku gibi değişik vasküler yapılarda bulunan 21 karbonlu bir polipeptittir ve bilinen en güçlü vazokonstriktördür. Hem endotelial hücrelerde hemde düz kas hücrelerinde yapılır. İn vitro olarak kavernoza arteriyel ve venöz düz kasları kastığı gösterilmiştir. Bu kasılmalar yavaş gelişen ve uzun süren tiptedir (23). İnsan korpus kavernozum dokusunda endotelin-2 ve endotelin-3'de daha az olmak üzere benzer kasılmaları oluşturur (24). Tavşan korpus kavernozumunun ET-1 ile muamelesi noradrenalin tarafından oluşturulan kasılma cevaplarını arttırmaktadır (25).

Kavernöz dokuda iki adet endotelin reseptörü vardır. Bunlar  $ET_A$  ve  $ET_B$ 'dir. İnsan korporal düz kasında  $ET_A$ 'lar,  $ET_B$ 'lerden daha yoğun olarak bulunur (26). Endotelinlerin penil fizyolojide önemli olduğu sanılmakla birlikte tam rolleri, sentez ve salınımını kontrol eden mekanizmalar hala bilinmemektedir. Muhtemelen noradrenalinin kavernöz dokuyu gevşek durumda tutmasına yardımcı olmaktadır.

### **II.3.d. Anjiyotensinler ve Arginin-Vazopressin**

İnsan korpus kavernozumunun fizyolojik miktarda anjiyotensin-II yaptığı ve salgıladığı bulunmuştur. İn vitro olarak anjiyotensin-II insan korpus kavernozum düz kasında kasılma yapar ve bu kasılma anjiyotensin-II reseptör antagonisti losartan verilmesiyle bloke edilir (27). Anjiyotensin-II'nin penil erektil dokusunun tonusunun düzenlenmesinde önemli olup olmadığı bilinmemektedir.

Arginin-vazopressin damar düz kasında kasılma yaptığı bilinen bir sirkulatuvar ajandır. İnsan kavernoza dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (28). Korpus kavernozum üzerine fizyolojik rolü net değildir.

### **II.4. Düz Kasta Gevşemeye Yol Açan Düzenleyiciler**

#### **II.4.a. Asetilkolin**

Histokimyasal (kolin esteraz boyaması) ve immünohistokimyasal çalışmalar penis dokusunun zengin bir kolinerjik innervasyonu olduğunu göstermiştir (29). Bu sinirlerden salınan asetilkolin kavernoza düz kas ve endotel üzerindeki muskarinik reseptörleri aktive eder. İnsan korporal dokusunda 4 muskarinik reseptör saptanmıştır ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ ). Korpus kavernozum düz kasındaki muskarinik reseptörlerin  $M_2$  alttipinde olduğu ve endoteldekilerin ise  $M_3$  alttipinde olduğu iddia edilmiştir (21). Costa ve arkadaşları izole korpus kavernozum düz kas hücresinde asetilkolin için 45000 adet bağlanma yeri olduğunu hesaplamışlardır. Bu sayı  $\alpha$ -adrenoseptörlerin sayısının 15'te biri kadardır (17). Kavernoza düz kas hücrelerindeki muskarinik reseptörler uyarılınca kasılma meydana gelmektedir. Bu da bize asetilkolinin penisteki gevşetici ve ereksiyon yapıcı etkisinin indirekt yolla olduğunu göstermektedir (30).

Organ banyosu deneyleri parasempatik sinir uyarımının iki etkiyle NO salgılattığı ve böylece düz kas gevşemesine yol açtığını göstermiştir. İlki sinir son



uçlarından direkt NO salgılatmasıdır. İkincisi ise parasempatik sinirlerin vasküler endotel üzerine etkisi ve endotelde, endotelial nitrik oksit sentazı (eNOS) uyarması, ve sonuçta NO salgılatmasıdır. Asetilkolinin aynı zamanda sempatik sinir uçlarında da bulunan muskarinik reseptörlerle noradrenalin salınımını inhibe ettiği iddia edilmiştir (1). Ayrıca penis ereksiyonunda muskarinik reseptör aracılı PGI<sub>2</sub> sentezinde artmanın da rolü olduğu düşünülmektedir (31). Son olarak asetilkolinin, VIP ve CGRP gibi diğer gevşetici faktörlerin salınmasına da yol açtığı yönünde bulgular vardır (7).

#### II.4.b. Nitrik Oksit

NO sentezi ve bunun sonucunda NO'nun solübl guanilat siklazın hem grubuna bağlanarak onu aktive etmesi penis ereksiyonu için esansiyeldir. NO hiçbir reseptöre ihtiyaç duymadan direkt düz kas hücresi içine girebilen bir gazdır (23). NO'nun kaynağı hem endotel hem de kavernoza sinirlerdir (16). NO donörü olan sodyum nitroprussiyat (SNP) intrakavernoza verilmesi insanda ereksiyona yol açmaktadır (32). Gerek asetilkolin, gerekse EAU ile oluşturulan gevşemeler, L-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), L-nitro monometil arjinin (L-NMMA) ve L-N-nitroarjinin (L-NNA) gibi L-arjininin analogu olan NO sentezini engelleyen maddeler tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir (29). NO, NOS enzimiyle sayesinde L-arjinden meydana gelir. NOS enziminin aktivitesi için NADPH, kalmodülün ve kalsiyuma ihtiyaç vardır (33). NOS'un 3 izoformu vardır. Bunların ilki olan nöronal NOS (nNOS) korpus kavernoza innerve eden penil nöronlarda gösterilmiştir. Kavernoza boşlukları örten endotelial hücrelerde ve penil arterlerin endotel hücrelerinde ise eNOS'un varlığı bulunmuştur (16). İndüklenebilir NOS'un (iNOS) ise patolojik durumlarda ve hücrenin sitokinlerle uyarılması hallerinde sentez ve salınımına uğradığı düşünülmektedir. Sıçanlarda penisin tüm düz kas bölgelerinde nNOS içeren sinirlerden zengin innervasyon bulunmuştur ve damarların endoteliumunun NADPH diaforaz ile boyandığı tespit edilmiştir (34).

Düz kas hücresi içine girerek guanilat siklazı aktive eden NO, bu enzim sayesinde hücre içinde bulunan GTP'den cGMP sentezini sağlar. cGMP hücre içinde bazı protein kinazları, iyon kanallarını ve fosfodiesterazları aktive ederek etki gösterir. cGMP'nin korpus kavernoza gevşeme yapıcı etkisine esas olarak

protein kinazların aracılık ettiği saptanmıştır (16). Memelilerde cGMP'ye bağımlı iki farklı protein kinaz (cGK-I ve cGK-II) tanımlanmıştır. NO/cGMP ile indüklenmiş düz kas gevşemesinde major mediyatörün cGK-I olduğu gösterilmiştir (12). cGK-I; inozitol trifosfat üzerinden sarkoplazmik retikulumdaki ve hücre membranındaki  $Ca^{+2}$  kanallarından hücreye  $Ca^{+2}$  girişini inhibe ederek hücre içi kalsiyum seviyelerini düşürür, hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeylerindeki azalma ise düz kas gevşemesine ve sonuçta ereksiyona yol açar (23).

Fosfodiesterazlar, kavernozaal düz kastaki sinyal yolu ile ilgili cAMP ve cGMP ikinci habercilerini hidrolize eder. Fosfodiesterazların 40'dan fazla izoformu saptanmıştır. İnsan kavernozaal dokusunda 13 izoenzim tanımlanmıştır. Fonksiyonel olarak fosfodiesteraz-3A (cAMP'ye spesifik) ve fosfodiesteraz-5A (cGMP'ye spesifik) en fazla öneme sahiptir (35).

#### **II.4.c. Vazoaktif İntestinal Polipeptid**

VİP, insan korpus kavernozaal düz kasında gevşeme yapan bir NANK nöromediyatördür. İnsan penisinde trabeküler düz kası innerve eden sinir liflerinde yüksek konsantrasyonda VİP bulunmaktadır. Bu sinirlerin büyük bir çoğunluğu NOS'a immünreaktivite göstermektedir (36). Bazı araştırmacılar pelvik sinir uyarımıyla olan ereksiyon süresince VİP salınımında artış rapor etmişlerdir. VİP'in parasempatik sinir uçlarında asetilkolinle birlikte bulunduğu dair bulgular mevcuttur (29). İnsanlarda intrakavernozaal VİP verilmesi ereksiyona yol açmaktadır. İnsan korporal düz kaslardan alınan şeritlere VİP verilmesi de gevşemeye neden olur (37). VİP'in korporal dokuda gevşeme yapıcı etkisi VİP reseptörlerinin (tip I ve tip II), adenilat siklaz üzerinden cAMP artışıyla ve cAMP'ye bağımlı protein kinazı aktive etmesiyle olmaktadır (38).

#### **II.4.d. ATP, ADP ve Adenozin**

ATP ve diğer pürinler tavşan korpus kavernozaalında hem bazal gerilimi hem de fenilefrinle olan kasılmaları azaltırlar (39). ATP'nin korpus kavernozaalında bir NANK nörotransmitter olduğu ve pürinerjik transmisyonun penil ereksiyonun başlama ve devamında önemli olabileceği öne sürülmüştür (40). Ancak korporal düz kasta EAU'na bağlı cevaplara belirgin bir etkilerinin olmaması bunların ereksiyona



düzenleyici olarak etki ettiklerini düşündürür (39). Köpeklerde adenosin ve ATP intrakavernozal olarak verilince atropin ile bloke edilemeyen ereksiyonlar yapmaktadırlar (41). Adenozinin gevşeme yapıcı etkisinin NO'dan bağımsız, ATP ve ADP'nin ise NO'ya bağımlı olduğu öne sürülmüştür (42,43).

#### **II.4.e. Adrenomedüllin ve CGRP**

Adrenomedüllin 52 amino asitli ve yapısal olarak CGRP'ye benzeyen, dolaşımda bulunan ve sistemik kan basıncını düzenleyici role sahip bir hormondur (44). Hem adrenomedüllin, hem de CGRP yüksek dozlarda kan basıncını düşürür ve değişik hayvanlara intrakavernozal verilmesi ereksiyona yol açar (45). Bunların etkilerinin NO'dan bağımsız olduğu ve birbirinden farklı reseptörler aracılığıyla olduğu öne sürülmüştür (12,45).

#### **II.4.f. Diğerleri**

P maddesi, bradikinin ile 17 amino asitli bir peptid olan ve bazı opioid reseptörlerini aktive edebilen nosiseptinin de penis düz kaslarını gevşetici etkisi olduğu ve ereksiyonda düzenleyici rolü olabileceği iddia edilmiştir (12,46).

### **II.5. Düz Kasta Hem Kasılma Hem Gevşemeye Yol Açan Düzenleyiciler**

#### **II.5.a. Prostanoidler**

İnsan korporal dokusu birçok prostanoid sentezleme ve metabolize etme yeteneğine sahiptir (47). Bu prostanoidlerden  $PGF_{2\alpha}$  ve  $TxA_2$  korpus kavernozum dokusundaki düz kaslarda fosfoinositid turnoverini başlatarak kasılma yaparken;  $PGE_1$ ,  $PGE_2$  ve  $PGI_2$  ise cAMP'nin intrasellüler yoğunluğunu artırarak gevşeme yapar (48). İnsanda ve çeşitli hayvanlarda korporal düz kasta gevşeme yapıcı prostaglandinlerle yapılan in vivo ve in vitro deneyler, bu prostanoidlerin değişik derecelerde ereksiyona yol açtığını göstermiştir (12).

İnsan korpus kavernozum dokusundaki  $PGI_2$  sentezi muskarinik kontrol altındadır (49). Penil dokudaki tüm prostaglandinlerin yapımı oksijen basıncı ile düzenlenir ve hipoksi durumunda prostaglandin yapımında azalma olur (50). Prostaglandinler korporal dokuda düz kas tonusunun kontrolüne yardımcı olmanın yanısıra, trombosit agregasyonunu ve lökosit adezyonunu da inhibe edici

özellikleriyle rijit ereksiyon sırasında oluşabilecek tromboz riskini de azaltmaktadırlar (51).

### II.6. Korporal Düz Kasın İmpuls İletimi ve Elektrofizyoloji

Korpus kavernozum düz kasında pek çok iyon kanalı tanımlanmıştır (52). İn vivo elektromiyografik çalışmalar insan kavernozaal düz kasının fonksiyonel bir bütünlük içinde olduğunu göstermiştir (1). Sıçanlarda corpus cavernozumun proksimal kısmında spontan olarak aksiyon potansiyeli gösteren bir kısım saptanmasına rağmen insan penisinde spontan bir aksiyon potansiyeli saptanmamıştır (53,54). Korporal düz kasın impuls iletimindeki önemli mekanizmalardan biri olan gap junctionlar düz kas tonusunun düzenlenmesinde ve erektil cevapların adaptasyonunda rol alır. Gap junctionlar sayesinde insan kavernozaal düz kas hücreleri uyumlu bir şekilde fonksiyon gösterir (52).

Korporal düz kas membranında potasyum kanalları, kalsiyum kanalları ve klorid kanalları mevcuttur. İnsan korpus kavernozum düz kasında 4 tip potasyum kanalı vardır. Bunlardan ilki kalsiyuma duyarlı potasyum kanalıdır ( $K_{Ca}$ ). İkincisi metabolik olarak düzenlenen potasyum kanalı ( $K_{ATP}$ ), üçüncüsü geç düzenleyici potasyum kanalı ( $K_{Dr}$ ) ve sonuncusu A-tipi potasyum kanalıdır (54). İlk ikisi en iyi bilinen ve fizyolojik olarak en önemlileridir.  $K_{Ca}$  korporal düz kas kasılmasının derecesinin düzenlenmesinde önemlidir. Bu kanalın aktive olması hücrede hiperpolarizasyona yol açar ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından transmembranal kalsiyum akışı azalır ve sonuçta düz kas gevşemesi olur (55).  $K_{ATP}$ 'nin de aktive olduğu zaman insan korporal düz kasında gevşeme oluşturduğu bulunmuştur (56).

Korporal düz kas membranının iki tarafındaki kalsiyum iyonlarının dağılımını belirleyen kalsiyum kanalları açıldığında ise kalsiyum iyonları hücre içine girer. Kalsiyumun hücre içine girmesi hücrede depolarizasyon yapar ve sonuçta düz kas kasılması meydana gelir (57).

Korpus kavernozum düz kas hücrelerindeki klorid kanalları ise kalsiyuma duyarlı ve gerilmeye duyarlı diye iki tiptedir. Özellikle gerilmeye duyarlı klorid kanalları daha iyi anlaşılmiş olup bu kanallar normal penis ereksiyonu boyunca ve

ereksiyon sona erince penisteki kan akımı değişikliklerine bağlı korporal düz kas hücrelerinin uzunluğunun sürdürülmesinde rol alır (52).

### **II.7. Seksüel Hormonların Penil Ereksiyona Etkileri**

Dolaşan androjenlerin normal cinsel istek için önemli olduğu açıktır, daha az bilinen ise bu hormonların erektil fonksiyona etkileridir (58). Hayvanlarda kastrasyon seksüel fonksiyonda ve erektil aktivitede bozulmaya yol açar ve bu bozulma testosteron replasmanı ile düzelir (59). İnsanlarda kastrasyon, libidoda azalma ve ereksiyon üzerine çeşitli etkilere yol açar ve gece olan penil ereksiyonlarda azalma saptanır, ama ereksiyonda tam bir kaybolma olmaz (60). Kastre edilmiş ve ilave olarak dışardan östrojen verilen farelerde koital davranışın olduğu gözlenmiştir (59).

Erkeklerde testosteron ve 5 $\alpha$ -dihidro testosteron, androjenik (erkek üreme organlarının gelişimi) ve anabolik (kas, kemik ve somatik doku gelişimi) etkiye sahiptir (61). Erkeklerde libido, plazma testosteron düzeyine bağlıdır (62). İnsan korpus kavernozumunda testosteronun kasıcı ve gevşetici etkisi bulunmamıştır (61). Ancak testosteron ve onun metaboliti 5 $\alpha$ -dihidro testosteronun, nNOS gen ekspresyonunu uyardığı ve ereksiyon boyunca penil arterler ve korpus kavernozumda NO yapımının artmasına neden olduğu bilinmektedir (63).

Prolaktin, ön hipofizden salınan bir hormondur. Dopaminin prolaktin salgılayan hücreler üzerinde inhibitör bir etkisi vardır. Orta dereceli bir hiperprolaktineminin erektil fonksiyona önemli bir etkisi olmamasına karşın şiddetli hiperprolaktinemi erektil disfonksiyona yol açmaktadır. Hiperprolaktineminin erektil disfonksiyon yapma mekanizması, muhtemelen prolaktin düzeyinde artmanın GnRH salgısında azalmaya yol açması, böylece hipofizden salgılanan luteinize edici hormon (LH) düzeyini azaltarak testosteron salgısını düşürmesi nedeniyle olabilir. Ayrıca prolaktin, periferde testosteron metabolizmasında rol alan aromataz ve 5 $\alpha$ -redüktazı da inhibe ederek onun daha güçlü bir metaboliti olan 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona dönüşmesini engeller (4).

## II.8. Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları

Tiroid bezi, boyunda krikoid kıkırdak ve trakeanın önüne yerleşmiş, 15-20 gram ağırlığında bir endokrin bezdir. Tiroid bezinin arkasında parathormon salgılayan 4 adet paratiroid bezi vardır. Tiroid bezinin ana yapısını 15 ile 500 mikrometre çapında içi kolloid ile dolu, çeperinde tek sıralı hücreler olan folliküller oluşturur. Follikül hücrelerinin hemen yakınında seyrek olarak serpiştirilmiş, kalsitonin salgılayan parafolliküler hücreler bulunur. Follikül hücreleri tirozin aminoasidiyle iyottan oluşan triiyodotironin ( $T_3$ ) ve tiroksini ( $T_4$ ) sentezler ve salgılar.  $T_3$ 'ün gravimetrik etki gücü,  $T_4$ 'den daha fazladır, ama her iki hormonun efikasiteleri aynıdır.  $T_3$  ve  $T_4$ , folliküller içinde tiroglobüline bağlı olarak bulunurlar. Hormon biyosentezi, ön hipofizden pulsatil bir şekilde salınan tiroid stimüle edici hormonun (TSH) kontrolü altındadır. Ön hipofizden TSH salınımı ise, hem negatif feedback ile tiroid hormonlarınca ve hem de hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ile kontrol edilir. TRH aynı zamanda prolaktin salgısını arttıran bir hormondur. Hipotalamik hormonlardan somatostatin ve dopamin, hipofizden TSH salınmasını tonik inhibitör etki altında tutarlar.

$T_3$  ve  $T_4$ , plazmada %99'dan fazla bir oranda bağlı halde bulunur. Etki gösteren kısımları serbest fraksiyonlarıdır.  $T_3$ ,  $T_4$ 'e göre daha fazla serbest halde bulunduğundan dolayı daha fazla etkinlik gösterir. Dolaşımdaki  $T_3$ 'ün büyük bir kısmı  $T_4$ 'ün deiyonizasyonu sonucu oluşur. Her iki hormon da büyük oranda plazmada tiroksin bağlayan globüline ve daha az oranda tiroksin bağlayan prealbümin ile plazma albüminine bağlıdır.  $T_4$ 'ün yarılanma ömrü 7 gün,  $T_3$ 'ün yarılanma ömrü ise 1 gün kadardır (64).

Tiroid hormonları, vücutta bütün hücrelerin gelişmesi ve normal çalışması için gerekli temel biyolojik olaylar üzerinde etkilidir. Hücrelerde çeşitli metabolik olayların normal düzeyde meydana gelmesi bu hormonlara bağlıdır. Tiroid hormonlarının hedef hücrelerdeki etkilerinin büyük bir kısmı, hücre çekirdeği içindeki reseptörler aracılığıyla meydana gelen genomik etkilerdir. Hücre çekirdeğindeki tiroid reseptörlerinin aktivasyonu özel genlerin transkripsiyonunu hızlandırarak özel mRNA'lar aracılığı ile yapısal ve fonksiyonel özel hücre proteinlerinin sentezini artırır. Tiroid hormonları, hücrelerdeki büyüme hormonu reseptörlerinin sayısını, mitokondriler içindeki reseptörler aracılığıyla ATP

oluşumunu artırır. Ayrıca, tiroid hormonları  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPaz pompasının sentezini de artırırlar (65).

Tiroid hormonu eksikliği sonucu oluşan patolojik durum hipotiroidizm olarak bilinir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda oluşan şekline kretenizm, büyük çocuklarda ve erişkinlerde olan şekline ise miksödem denir. Hipotiroidizmde patoloji; bezden kaynaklanıyorsa primer, hipofiz veya hipotalamustaki yetmezlikten kaynaklanıyorsa (tümör, enfeksiyon gibi nedenlerle) sekonder hipotiroidizm olarak adlandırılır. Kretenizm, tiroid bezinin oluşmaması veya tiroid bezinde hormon sentez ve salıverilmesinin konjenital bozukluğu nedeniyle oluşabilir. Doğuştan tiroid hipofonksiyonunda somatik ve mental gelişme geri kalır. Primer miksödem ise; tiroidektomi, tiroidit, otoimmün hastalık (hashimoto tiroiditi gibi), guatr yapıcı ajanlar ve ilaçlar (lityum, fenilbutazon gibi), radyasyon veya radyoaktif iyot ile tiroid bezindeki inflamasyon nedeniyle oluşabilir. Erişkinlerde görülen hipotiroidizm de bazal metabolizma hızı düşer. Ayrıca, uykuya meyil, apati, nabızda yavaşlama, soğuğa duyarlılık, barsak hareketlerinin azalması ve kabızlık, saç dökülmesi ve erektil disfonksiyon ortaya çıkabilir. Erişkinlerde ve erken tedavi gören bebek ve çocuklarda bu bulgular dışardan yeterli miktar ve sürede tiroid hormonu verilmesi ile ortadan kalkabilir (66).

### **II.9. Hipotiroidizm’de İmpotens ve İmpotensin Muhtemel Patofizyolojisi**

Teknolojinin ilerlemesi ve erken tanı olanaklarının artması sonucu son yıllarda yapılan çalışmalar, impotent erkeklerdeki hormonal anormalliklerin oranının %25 ile % 35 arasında olduğunu göstermiştir (5). Başka bir çalışmada ise impotensi olan hastaların % 32’sinde endokrin anormallik olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada impotensli hastaların % 6’sında hipotiroidizm olduğu saptanmış ve bu hastalardaki hipotiroidizm tedavi edildiğinde impotens düzelmiştir (6). Bir başka çalışma da ise erkeklerdeki impotensin %5’inin nedeninin hipotiroidizm olduğu saptanmıştır (67). Hipotiroidizmi olan hastalarda yüksek prolaktin ve düşük testosteron seviyeleri vardır ve bunlar tedavi ile normale döner. Üretken çağdaki erkeklerde gizli hipotiroidizm oldukça yaygındır ve bu erkeklerde impotensten başka hiçbir şikayet ve klinik bulgu olmayabilir. Özellikle soğuğa dayanıksızlık, kabızlık, saç dökülmesi ve nonspesifik şikayetlerle, derin tendon reflekslerine gecikmiş yanıt

olan hastalarda akla hipotiroidizm gelmelidir. Bu nedenle impotent hastaların tümünde hipotiroidizm araştırılması tavsiye edilmektedir (6).

Hipotiroidizmli hastalarda TSH yükselmiştir ve  $T_4$  normal veya düşüktür. Bu hastalara en az 3 ay uygun tiroid hormon replasmanı şikayetleri ortadan kaldırır. Miksödem de erkeklerde infertilite ve impotens sebebidir. Prepubertal başlayan hipotiroidi erkek gonadal fonksiyonlarını etkileyebilir ve gecikmiş puberteye neden olabilir. Prepubertal başlayan hipotiroidizm hastalarının yaklaşık yarısında libido ve potens azalmıştır ve bunlar tedavi ile düzelmektedir. Hipotiroidizmde gözlenen impotense, libido azalmasının da katkısının olduğu düşünülmektedir (68).

Tedavi edilmemiş uzun dönem prepubertal hipotiroidizm postpubertal hipogonadotropizm ve değişik derecede testiküler atrofi ile birlikte dir. Hipotiroidizm testiste fibrozis ve hiyalinizasyona, seminifer tübüllerin boyutunda azalmaya ve leydig hücre sayısında düşmeye neden olur (69).

Hipotiroidizmde sıklıkla TRH ve prolaktin salınımında artma ve testosteron ile seks steroid bağlayan globülin düzeylerinde azalma mevcuttur. Hipotalamustan salınan TRH, ön hipofizdeki hücrelerden prolaktin salınmasını artırır, prolaktin ise testosteron salınımını azaltıcı bir etki gösterir. Testosteronun ve onun metaboliti  $5-\alpha$  dihidrotestosteronun NO gen ekspresyonunu uyardığı ve ereksiyon boyunca penil arterler ve korpus kavernozumda nitrik oksit yapımının artmasına neden olduğu bilinen bir gerçektir. NO, korpus kavernozum düz kasında gevşetici etkisi ile penis ereksiyonundaki en önemli nörotransmitterdir (4).

Son yıllarda hipotiroidizmli hastalar üzerinde yapılan bir çalışma; hipotiroidizmde endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma olduğunu göstermiştir (70). Ayrıca hipotiroid sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, hipotiroidizmde; asetilkoline aortik şeritlerin verdiği gevşeme yanıtlarında azalma olduğu saptanmıştır (71). Hipotiroidizmin başta kalp olmak üzere çeşitli organlardaki adrenerjik reseptör sayılarında azalma yaptığı da bilinmektedir (72).



## **BÖLÜM III**

### **ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Eylül 2003-Mart 2004 tarihleri arasında yapılan bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından sağlanan, vücut ağırlıkları 2,5 ile 3,5 kg arasında olan, 9-12 aylık 24 adet erkek Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Bunlardan 4 tanesi çalışma sırasında öldü. Hayvanların kullanılması ve çalışılması için hayvan etik kurulundan izin alındı. Çalışmaya dahil edilen tavşanların yaş ve ağırlıklarının birbirine yakın olmasına dikkat edildi.

Tavşanlar 2 gruba ayrıldı. Birinci (n=10) gruptaki tavşanlara sham operasyonu yapıldı ve kontrol grubu olarak kabul edildi. İkinci (n=10) gruptaki tavşanlara ise cerrahi olarak total tiroidektomi uygulandı ve deney grubu olarak kabul edildi. Operasyondan sonra hipotiroidizm ve operasyon komplikasyonlarının gelişebilmesi için her iki grupta da 6 hafta beklenildi. Her iki gruptaki tavşanların da operasyondan önce ve öldürülmeden önce vücut ağırlıkları ölçüldü. Tüm tavşanlardan operasyondan önce ve öldürülmeden önce kan numuneleri alınarak; serum serbest T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>, TSH, prolaktin, testosteron, parathormon (PTH), follikül stimüle edici hormon (FSH), LH ve total kalsiyum değerlerine bakıldı.

Her iki gruptaki tavşanların da, korpus kavernozum dokusu alındıktan sonra, alınan dokunun bir kısmına parafin kesitler yapıp hematoksilen-eozin boyası ile boyandı ve ışık mikroskobu altında x150 büyültme ile patolojik inceleme yapıldı.

#### **III.1. Kontrol (Sham Operasyon) Grubu**

Kontrol grubundaki tavşanlara intramusküler 20 mg/kg ketamin (ketalar) ve 5 mg/kg midazolam (dormicum) enjeksiyonu ile yapılan genel anestezi altında tiroidektomi yapılmaksızın boyun cilt ve ciltaltı dokuları kesilip ciltaltı 5/0 vicryl ile, cilt 4/0 ipek ile dikildi. Tavşanlara ameliyattan önce 100 mg/kg sefamandol (mandokef) intramusküler uygulandı.

#### **III.2. Deney (Total Tiroidektomili) Grubu**

Deney (Total Tiroidektomili) grubundaki tavşanlara intramusküler 20 mg/kg ketamin (ketalar) ve 5 mg/kg midazolam (dormicum) enjeksiyonu ile cerrahi anestezi

yapıldı. Ameliyattan önce 100 mg/kg sefamandol (mandokef) intramusküler uygulandı. Tiroid kıkırdaktan, juguler çıkıntıya kadar 4 cm uzunluğunda bir orta hat insizyonu yapıldı. Platisma geçildikten sonra subhiyoid kaslar kenarlara doğru ikiye ayrıldı, her iki tiroid lobu bulundu ve çevre dokulardan ayrıldı. Üst ve alt tiroid arterleri 5/0 vicryl ile bağlandı. Tiroid bezinin rezeksiyonu sırasında üst paratiroid bezler belirlendi ve alınmayarak bırakıldı. Cilt 4/0 ipek ile kapatıldı. 6. haftanın sonunda kan T<sub>4</sub> düzeyleri % 77 ve daha fazla azalan tavşanlar hipotiroidizmli olarak kabul edildi (73).

### **III.3. Korpus Kavernozum Dokularının Alınması ve İn Vitro Deneylere Hazırlanışı**

Her iki gruptaki tavşanlar da 6 hafta sonra intravenöz pentobarbital enjeksiyonu ile öldürüldü ve penis dokuları alındı. Tavşanlardan alınan penis dokusunun cilt ve ciltaltı ile korpus spongiyozum ve üretrası çıkarılarak korpus kavernozum elde edildi. Daha sonra tunika açıldı, sağ ve sol korpus ortadan kesildi ve çevre dokulardan arındırıldı. Korpus kavernozum dokusunun bir bölümü histolojik inceleme için alındıktan sonra her tavşanın penis dokusundan 4 adet korpus kavernozum düz kas şeridi elde edildi ve bu şeritler 10 ml'lik su ısıtılmalı organ banyolarına yerleştirildi. Her bir korpus kavernozum şeridi 2x2x15 mm boyutundaydı. Organ banyolarında şeritler 37°C'da ısıtılan Krebs' solüsyonu içinde bir ucu cam organ askısına diğer ucu ise 4/0 ipek ile Grass-FT 03 Force Displacement transdüsörüne bağlanarak yerleştirildi. Korpus kavernozum şeritleri 2 gramlık ön gerilim altında her 15 dakikada bir yeni solüsyon ile yıkanarak, 1 saatlik dengelenmeye bırakıldı. Solüsyon %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile çalışma boyunca gazlandırıldı. Bu dengelenme süresinin sonunda şeritler, hem korpus kavernozum dokusunda deney sırasında oluşması muhtemel olan spontan kasılmaları önlemek ve hem de fenilefrin kasılma yanıtlarının değerlendirilmesinde ölçüt olması amacı ile 124 mM KCl solüsyonu ile kasıldılar. Daha sonra yıkanan dokular agonist ve antagonist maddelerin uygulanması ve EAU için 30 dakika dinlenmeye bırakıldı. Korpus kavernozum dokusundaki sinüzoidal endotelin fonksiyonelliği, dokuların fenilefrin (10<sup>-5</sup> M) ile submaksimal konsantrasyonda kasıldıktan sonra karbakol (10<sup>-6</sup> M) ile gevşetilmesiyle ve patolojik inceleme ile doğrulandı.



Elektriksel alan uyarımı (EAU) için, korpus kavernozum şeritleri 2 paralel elektrot arasına vertikal bir şekilde, bir ucu organ askısına diğer ucu Grass-FT 03 Force Displacement transdüsörüne bağlanarak yerleştirildi. EAU supramaksimal voltajda (50 V) 0.8 msn, 2-4-8-16-32-64 Hz 'lik frekanslarda toplam 10 sn'lik süre ile uygulandı.

### **III.4. Kasılma Yanıtları**

#### **III.4.a. KCl Kasılma Yanıtları**

Kontrol grubundaki ve total tiroidektomili deney grubundaki tavşanlardan elde edilen korpus kavernozum şeritleri agonist ilaçlar verilmeden önce, 124 mM KCl ile organ banyosunda muamele edildi. KCl ile alınan kasılma yanıtları mg olarak grafiklendi.

#### **III.4.b. Fenilefrin Kasılma Yanıtları**

Kontrol grubundaki ve total tiroidektomili deney grubundaki tavşanlardan elde edilen korpus kavernozum şeritlerine, fenilefrinin ( $10^{-8}$ - $3.10^{-4}$  M) kümülatif olarak organ banyosuna ilavesi ile konsantrasyon-cevap eğrisi elde edildi. Her bir konsantrasyondaki kasılma cevabı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Kontrol grubunda ve total tiroidektomili deney grubunda fenilefrin ile oluşturulan kasılmalar, KCl kasılmasının %'si olarak grafiklendi.

#### **III.4.c. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Kasılma Yanıtları**

Kontrol grubundaki ve total tiroidektomili deney grubundaki tavşanlardan elde edilen korpus kavernozum şeritlerine, banyo ortamında  $3.10^{-5}$  M L-NAME ve  $10^{-6}$  M atropin varlığında 50 V, 0.8 msn, 2-4-8-16-32-64 Hz frekanslarında 10 sn süre ile EAU verildi. Böylece EAU sırasında nitrejik ve parasempatik yanıtların ortadan kaldırılması amaçlandı. Elde edilen kasılmalar, KCl kasılmasının %'si olarak grafiklendi.

### III-5. Gevşeme Yanıtları

#### III-5.a. Karbakol, Sodyum Nitroprussiyat ve Papaverin Gevşeme Yanıtları

Her iki gruptaki tavşanlardan elde edilen izole korpus kavernozum şeritleri fenilefrin ile ( $10^{-5}$  M), submaksimal olarak kasıldıktan sonra karbakol ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M), sodyum nitroprussiyat ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) ve papaverin ( $10^{-6}$ - $3.10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları kümülatif olarak alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Her iki gruptaki gevşeme yanıtları da fenilefrinin ( $10^{-5}$  M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinde % gevşeme olarak grafiklendi.

#### III-5.b. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Gevşeme Yanıtları

Kontrol grubundaki ve total tiroidektomili deney grubundaki tavşanlardan elde edilen izole korpus kavernozum şeritleri, EAU sırasında sempatik ve parasempatik yanıtların ortadan kaldırılması amacıyla banyo ortamına  $10^{-5}$  M guanetidin ve  $10^{-6}$  M atropin ilave edildikten sonra submaksimal konsantrasyondaki fenilefrin ( $10^{-5}$  M) ile kasıldı. Kasılma yanıtı dengeye ulaştıktan sonra 50 V, 0.8 msn, 2-4-8-16-32-64 Hz frekanslarında 10 sn süre ile uyarılar verildi. Elde edilen gevşemeler fenilefrinin ( $10^{-5}$  M) oluşturduğu kasılmalar üzerinden % gevşeme olarak grafiklendi.

### III.6. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar

Deneylerde kullanılan besleyici Krebs' solüsyonunun içeriği: NaCl: 118 mM/L, KCl: 4,7 mM/L, CaCl<sub>2</sub>: 2,5 mM/L, NaHCO<sub>3</sub>: 25 mM/L, MgSO<sub>4</sub>: 1,2 mM/L, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1,2 mM/L, glukoz: 11 mM/L'dir.

Deneylerde kullanılan ilaçlar:

Ketamin hidroklorür (Ketalar Flakon)(Parke Davis)

Midazolam (Dormicum Ampul)(Roche)

Sefamandol (Mandokef Flakon)

Fenilefrin hidroklorür, guanetidin sülfat, atropin sülfat, karbakol, papaverin hidroklorid, sodyum nitroprussiyat dihidrat, L-NAME (sigma).

Tüm ilaçlar suda çözüldü ve her deney için günlük hazırlandı.

### III.7. Korpuz Kaverosum Şeritlerinin Patolojik Değerlendirilmesi

Kontrol grubundaki ve total tiroidektomili deney grubundaki tavşanlardan alınan doku örnekleri 6-8 saat Bowin fiksatif ve 24-48 saat nötral formalinde tespit edildikten sonra, dehidratasyon ve Őeffaflandırma yapılarak parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 3 mikronluk kesitler hematoksilen-eozin boyası ve Schofield yöntemiyle boyanarak fotomikroskopta x150 (büyük büyültme) büyültmesinde değerlendirildi. Tüm hayvanlardan alınan korpuz kaverosum kesitleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda fotomikroskop ile aynı patoloğ tarafından değerlendirildi.

### III.8. Tavşanlardan Alınan Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Kontrol grubundaki ve total tiroidektomili deney grubundaki tavşanlardan alınan kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Nükleer Tıp Anabilim Dalında analiz edildi. Serum serbest T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve TSH; Abbott, AxSYM, enzimimmünoassay yöntemi ile, testosteron; DSL radioimmünoassay yöntemi ile, PTH, FSH, LH, prolaktin; BioDPC, immulite 2000, enzimimmünoassay yöntemi ile; total kalsiyum düzeyi; Instrumentation Laboratory, End-point, Bikromatik analiz ile ölçüldü. Tavşanların kulak veninden alınan kan numunelerinin aynı saatlerde ve uygun koŐullarda alınmasına, hemen ilgili laboratuvarlara götürülmesine özen gösterildi.

### III.9. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunuldu. Gruplar arasında fark olup olmadığı student-t testi ile test edildi ve p değerinin 0.05'den küçük olması halinde fark anlamlı kabul edildi. Agonist ilaçların oluşturduğu maksimum yanıtın %50'sini oluşturmak için gereken konsantrasyon (EC<sub>50</sub>) her bir deneyin log-konsantrasyon yanıt eğrilerinden elde edildi ve aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterildi.

pD<sub>2</sub> değerleri aŐağıdaki formüle göre hesaplandı.

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

A=Agonist ilacın molar konsantrasyonu

$E_{\max}$ =Agonist ilacın oluşturduğu maksimum etki

$E_A$ =Agonist ilacın belirli bir konsantrasyonda oluşturduğu etki

Ayrıca ilaçların oluşturdukları maksimum etkileri herbir deneyden elde edilen verilerin Scatchard denkleminde uygulanması ile çizilen grafiklerden saptandı.



## **BÖLÜM IV**

### **BULGULAR**

#### **IV.1. Kasılma Yanıtları**

##### **IV.1.a. KCl Kasılma Yanıtları**

Her iki grupta da 124 mM KCl ile kasılma yanıtları elde edildi. Kontrol ve total tiroidektomili deney grupları karşılaştırıldığında, total tiroidektomili deney grubunun KCl kasılma yanıtlarının, kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ) (Şekil IV.1.).

##### **IV.1.b. Fenilefrin Kasılma Yanıtları**

Her iki grupta da izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrinin ( $10^{-8}$ - $3.10^{-4}$  M), konsantrasyona bağlı olarak kasılma meydana getirdiği görüldü. Kontrol ve total tiroidektomili deney grupları karşılaştırıldığında, total tiroidektomili deney grubunda fenilefrin kasılma yanıtlarında,  $10^{-6}$  M konsantrasyonundan başlamak üzere tüm konsantrasyonlarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ( $p<0.05$ ). Total tiroidektomili deney grubundan alınan korpus kavernozum şeritlerinde,  $pD_2$  değerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı,  $E_{maks}$  değerinde ise anlamlı bir azalma ( $p<0.05$ ) olduğu saptandı. Her iki grupta da fenilefrin, maksimal kasılmayı  $3.10^{-4}$  M konsantrasyonda yaptı (Şekil IV.2.).

##### **IV.1.c. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Kasılma Yanıtları**

Her iki grupta da atropin ve L-NAME varlığında izole korpus kavernozum şeritlerinde EAU ile frekans bağımlı (2-64 Hz) kasılma yanıtları alındı. Her frekansta meydana gelen kasılmalar kaydedildi. Kontrol ve total tiroidektomili deney grupları karşılaştırıldığında, total tiroidektomili deney grubunda EAU kasılma yanıtlarında, tüm frekanslarda olmak üzere, kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak azalma meydana geldiği,  $E_{maks}$  değerlerinin de kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ) (Şekil IV.3.).

## IV.2. Gevşeme Yanıtları

### IV.2.a. Karbakol Gevşeme yanıtları

Her iki grupta da izole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaşıldıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda karbakol ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler,  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerleri üzerinden değerlendirildi. Kontrol ve total tiroidektomili deney grupları karşılaştırıldığında, total tiroidektomili deney grubunda karbakol gevşeme yanıtlarında,  $3 \cdot 10^{-8}$  M konsantrasyonundan başlamak üzere tüm konsantrasyonlarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı,  $pD_2$  değerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı,  $E_{maks}$  değerinde ise anlamlı bir azalma ( $p < 0.05$ ) olduğu saptandı. Her iki grupta da karbakol, maksimal gevşemeyi  $10^{-4}$  M konsantrasyonda yaptı (Şekil IV.4.).

### IV.2.b. Sodyum Nitroprussiyat Gevşeme Yanıtları

Her iki grupta da izole korpus kavernozum şeritlerinde, submaksimal konsantrasyonda  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaşıldıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda sodyum nitroprussiyat ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler,  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerleri üzerinden değerlendirildi. Her iki gruptaki tavşanlardan alınan korpus kavernozum şeritlerinde, sodyum nitroprussiyat gevşeme yanıtlarının hiçbir konsantrasyonda anlamlı bir farklılık göstermediği, total tiroidektomili deney grubundan alınan şeritlerdeki sodyum nitroprussiyat gevşeme yanıtlarının  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı bir değişiklik göstermediği saptandı ( $p > 0.05$ ). Her iki grupta da sodyum nitroprussiyat, maksimal gevşemeyi  $10^{-4}$  M konsantrasyonda yaptı (Şekil IV.5.).

### IV.2.c. Papaverin Gevşeme Yanıtları

Her iki grupta da izole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaşıldıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda papaverin ( $10^{-6}$ - $3 \cdot 10^{-4}$  M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler,  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerleri üzerinden değerlendirildi. Her iki gruptaki tavşanlardan alınan korpus kavernozum şeritlerinde,

papaverin gevşeme yanıtlarının hiçbir konsantrasyonda anlamlı bir farklılık göstermediği, total tiroidektomili deney grubundan alınan şeritlerdeki papaverin gevşeme yanıtlarının  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı bir değişiklik göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da papaverin, maksimal gevşemeyi  $3.10^{-4}$  M konsantrasyonda yaptı (Şekil IV.6.).

#### **IV.2.d. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Gevşeme Yanıtları**

Her iki gruptan da alınan izole korpus kavernozum şeritlerinde atropin ve guanetidin varlığında submaksimal konsantrasyonda fenilefrin ( $10^{-5}$  M ) ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaşıldıktan sonra, EAU ile frekans bağımlı (2-64 Hz) gevşeme yanıtları alındı. Her frekansta meydana gelen gevşemeler kaydedildi. Kontrol ve total tiroidektomili deney grupları karşılaştırıldığında, total tiroidektomili deney grubunda EAU gevşeme yanıtlarında, tüm frekanslarda olmak üzere, kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak azalma meydana geldiği,  $E_{maks}$  değerlerinin de kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ). (Şekil IV.7.).

#### **IV.3. Patolojik Değerlendirme Bulguları**

Her iki gruptan da alınan doku örneklerinden yapılan kesitlerde, korpus kavernozumlar normal yapıda izlendi. Düzensiz sinüzoidal boşlukların yanında, sabit çapta ve sabit boyanma derecesinde otonom sinir lifleri mevcuttu. Tüm damar yapıları (kapiller, venül ve orta büyüklükteki arter ve venler) normaldi ve bunlar arasında demetler oluşturan bol miktarda kollajen lifleri ve fibroblastlar mevcuttu. Damarların ve sinüzoidlerin endotelleri normal görünümde olup herhangi bir patolojiye rastlanmadı (Resim IV.1.-2.).

#### **IV.4. Tavşanların Vücut Ağırlıkları ve Alınan Kan Örnekleri Sonuçlarının Değerlendirme Bulguları**

Deneylerin sonunda kontrol grubu ve total tiroidektomili deney grubundaki tavşanların vücut ağırlıkları, serum serbest  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH, prolaktin, FSH, LH, testosteron, PTH ve total kalsiyum düzeylerinin aritmetik ortalamaları cerrahi operasyondan önce ve cerrahi operasyondan 6 hafta sonra belirlendi.

Operasyonlardan önce her iki grupta da tüm değerler arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo IV.1.). Gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda, vücut ağırlığı, serum serbest T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH, prolaktin, FSH, LH, testosteron, PTH ve total kalsiyum düzeyleri cerrahi operasyondan önceki değerlere göre 6. haftanın sonunda anlamlı bir değişiklik göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo IV.2.).

Total tiroidektomili deney grubunda 6. haftanın sonunda vücut ağırlığı, serum PTH ve total kalsiyum düzeyleri, operasyon öncesi değerlere göre anlamlı bir değişiklik göstermedi ( $p>0.05$ ). Serum serbest T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FSH, LH, testosteron düzeyleri, 6. haftanın sonunda, operasyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak azaldı ( $p<0.05$ ). Serum TSH ve prolaktin düzeyleri ise 6. haftanın sonunda, operasyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak arttı ( $p<0.05$ ) (Tablo IV.3.).

Kontrol grubu ve total tiroidektomili deney grubunun operasyon sonrası değerleri karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı, serum PTH ve total kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunamadı ( $p>0.05$ ). Total tiroidektomili deney grubunda serum serbest T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FSH, LH, testosteron düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ( $p<0.05$ ). Aynı şekilde total tiroidektomili deney grubunda serum TSH ve prolaktin düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttı ( $p<0.05$ ) (Tablo IV.4.).



	Kontrol Grubu (Sham operasyon) Operasyondan Önce	Total Tiroidektomili Deney Grubu Operasyondan Önce
<b>Prolaktin (ng/ml)</b>	0.48±0.08	0.53±0.07
<b>FSH (mIU/L)</b>	0.14±0.01	0.15±0.02
<b>LH (mIU/L)</b>	0.17±0.02	0.16±0.01
<b>Testosterone (pg/mL)</b>	95.5±9.30	101.4±6.40
<b>Serbest T3 (pg/mL)</b>	1.53±0.08	1.50±0.11
<b>Serbest T4 (ng/ml)</b>	1.01±0.05	0.98±0.10
<b>TSH (µg/mL)</b>	0.10±0.01	0.12±0.02
<b>PTH(pg/mL)</b>	3.00±0.29	3.05±0.48
<b>Total Kalsiyum (mg/dL)</b>	14.01±0.55	13.92±0.71
<b>Vücut Ağırlığı (gr)</b>	2900±305	3013±159

**Tablo IV.1.** Kontrol grubu ve total tiroidektomili deney grubu tavşanların cerrahi operasyondan önce vücut ağırlıkları ile bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerleri (aritmetik ortalama ± standart hata) (kontrol grubunda n=10, total tiroidektomili deney grubunda n=10)

	Kontrol Grubu (Sham operasyon) Operasyondan Önce	Kontrol Grubu (Sham operasyon) Operasyondan 6 Hafta Sonra
<b>Prolaktin (ng/ml)</b>	0.48±0.08	0.50±0.05
<b>FSH (mIU/L)</b>	0.14±0.01	0.16±0.02
<b>LH (mIU/L)</b>	0.17±0.02	0.15±0.01
<b>Testosterone (pg/mL)</b>	95.5±9.30	98.70±5.70
<b>Serbest T3 (pg/mL)</b>	1.53±0.08	1.41±0.11
<b>Serbest T4 (ng/ml)</b>	1.01±0.05	0.96±0.08
<b>TSH (µg/mL)</b>	0.10±0.01	0.10±0.02
<b>PTH(pg/mL)</b>	3.00±0.29	3.16±0.48
<b>Total Kalsiyum (mg/dL)</b>	14.01±0.55	13.86±0.84
<b>Vücut Ağırlığı (gr)</b>	2900±305	2910±206

**Tablo IV.2.** Kontrol grubu tavşanların cerrahi operasyondan önce ve cerrahi operasyondan 6 hafta sonra vücut ağırlıkları ile bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerleri (aritmetik ortalama ± standart hata) (n=10).

	Total Tiroidektomili Deney Grubu Operasyondan Önce	Total Tiroidektomili Deney Grubu Operasyondan 6 Hafta Sonra
<b>Prolaktin (ng/ml)</b>	0.53±0.07	3.20±0.10*
<b>FSH (mIU/L)</b>	0.15±0.02	0.08±0.01*
<b>LH (mIU/L)</b>	0.16±0.01	0.09±0.01*
<b>Testosterone (pg/mL)</b>	101.4±6.40	52.60±8.10*
<b>Serbest T3 (pg/mL)</b>	1.50±0.11	0.10±0.07*
<b>Serbest T4 (ng/ml)</b>	0.98±0.10	0.10±0.05*
<b>TSH (µg/mL)</b>	0.12±0.02	1.26±0.01*
<b>PTH(pg/mL)</b>	3.05±0.48	3.10±0.60
<b>Total Kalsiyum (mg/dL)</b>	13.92±0.71	14.10±0.56
<b>Vücut Ağırlığı (gr)</b>	3013±159	3180±226

**Tablo IV.3.** Total tiroidektomili deney grubu tavşanların cerrahi operasyondan önce ve operasyondan 6 hafta sonra vücut ağırlıkları ile bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerleri (aritmetik ortalama ± standart hata) (n=10). \*Operasyon öncesi değerlere göre p<0.05

	Kontrol Grubu Operasyondan 6 Hafta Sonra	Total Tiroidektomili Deney Grubu Operasyondan 6 Hafta Sonra
<b>Prolaktin (ng/ml)</b>	0.50±0.05	3.20±0.10*
<b>FSH (mIU/L)</b>	0.16±0.02	0.08±0.01*
<b>LH (mIU/L)</b>	0.15±0.01	0.09±0.01*
<b>Testosterone (pg/mL)</b>	98.70±5.70	52.60±8.10*
<b>Serbest T3 (pg/mL)</b>	1.41±0.11	0.10±0.07*
<b>Serbest T4 (ng/ml)</b>	0.96±0.08	0.10±0.05*
<b>TSH (µg/mL)</b>	0.10±0.02	1.26±0.01*
<b>PTH(pg/mL)</b>	3.16±0.48	3.10±0.60
<b>Total Kalsiyum (mg/dL)</b>	13.86±0.84	14.10±0.56
<b>Vücut Ağırlığı (gr)</b>	2910±206	3180±226

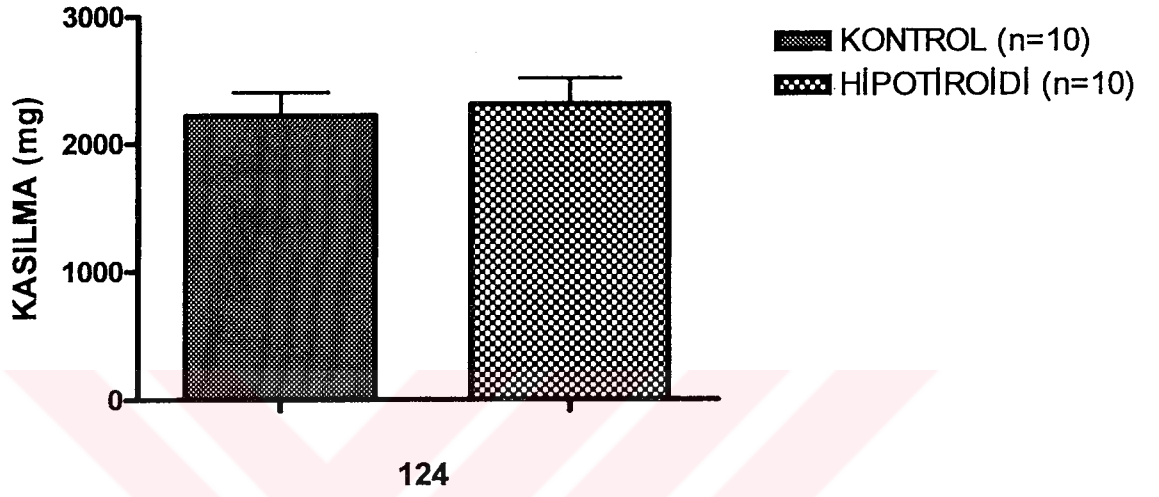
**Tablo IV.4.** Kontrol grubu ve total tiroidektomili deney grubu tavşanların cerrahi operasyondan 6 hafta sonra vücut ağırlıkları ile bazı serum biyokimyasal ve hormonal değerleri (aritmetik ortalama ± standart hata) (kontrol grubunda n=10, total tiroidektomili deney grubunda n=10) \*Kontrol grubuna göre p<0.05

	Kontrol Grubu (n=10)	Total Tiroidektomili Deney Grubu (n=10)
<b>KCl (mg)</b>		
	2218±184	2308±204
<b>Fenilefrin</b>		
pD <sub>2</sub>	5.40±0.06	5.44±0.05
E <sub>maks</sub>	172.7±10.8	130.9±12.2*
<b>EAU</b>		
E <sub>maks</sub>	157.8±9.2	108.2±8.8*

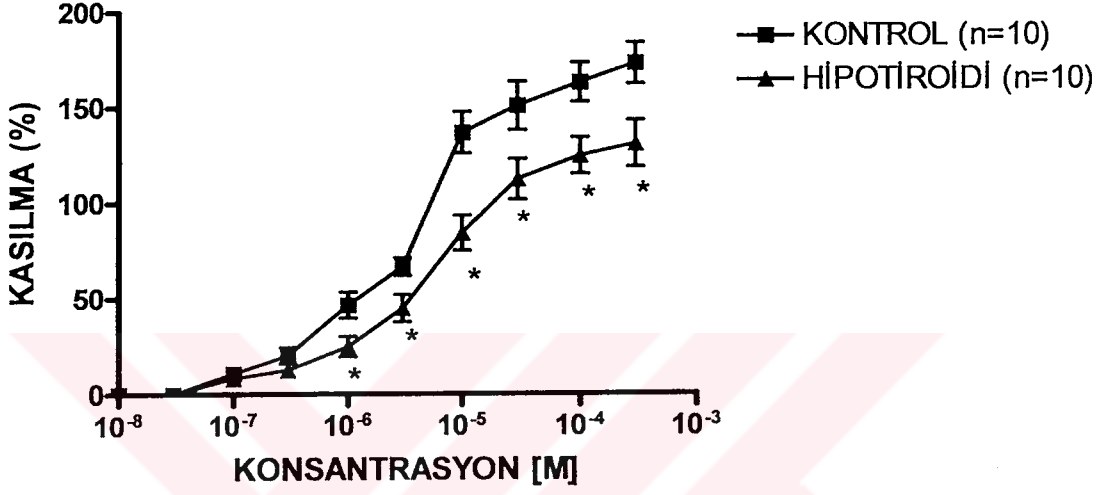
**Tablo IV.5.** İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde maksimum kasılma E<sub>max</sub> ve pD<sub>2</sub> değerleri (aritmetik ortalama ± standart hata) (kontrol grubunda n=10, total tiroidektomili deney grubunda n=10) \* Kontrol grubuna göre p<0.05

	Kontrol Grubu (n=10)	Total Tiroidektomili Deney Grubu (n=10)
<b>Karbakol</b>		
pD <sub>2</sub>	6.58±0.10	6.52±0.08
E <sub>maks</sub>	86.4±4.6	50.2±4.0*
<b>Sodyum Nitroprussiyat</b>		
pD <sub>2</sub>	5.82±0.06	5.88±0.08
E <sub>maks</sub>	100±0	98.0±1.8
<b>Papaverin</b>		
pD <sub>2</sub>	4.48±0.10	4.54±0.07
E <sub>maks</sub>	98.0±2.0	95.4±4.6
<b>EAU</b>		
E <sub>maks</sub>	76.6±6.0	50.3±4.6*

**Tablo IV.6.** İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde maksimum gevşeme E<sub>max</sub> ve pD<sub>2</sub> değerleri (aritmetik ortalama ± standart hata) (kontrol grubunda n=10, total tiroidektomili deney grubunda n=10) \* Kontrol grubuna göre p<0.05

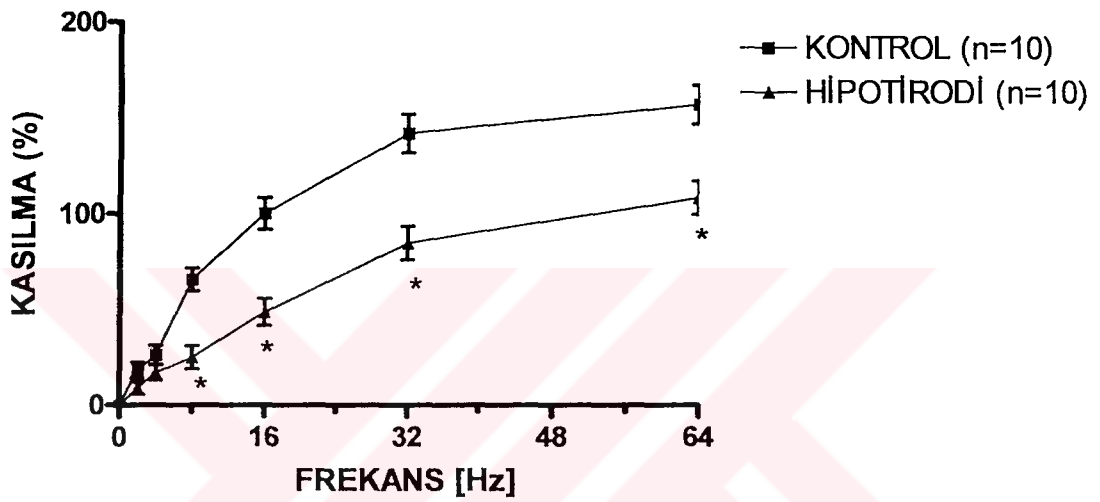


Şekil IV.1. İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde 124 mM KCl kasılma yanıtları.

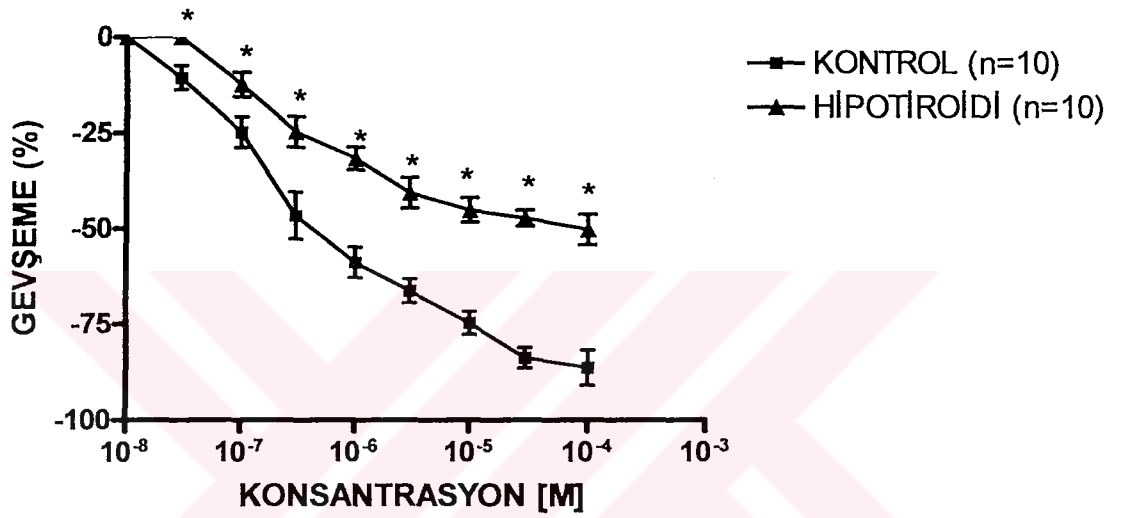


Şekil IV.2. İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin konsantrasyon yanıt eğrileri. \*Kontrol grubuna göre  $p < 0.05$ .

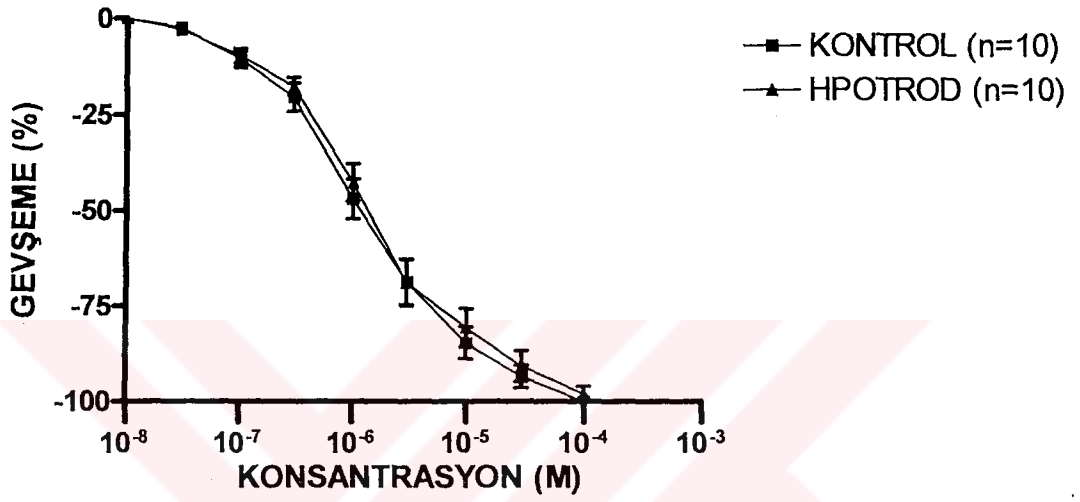




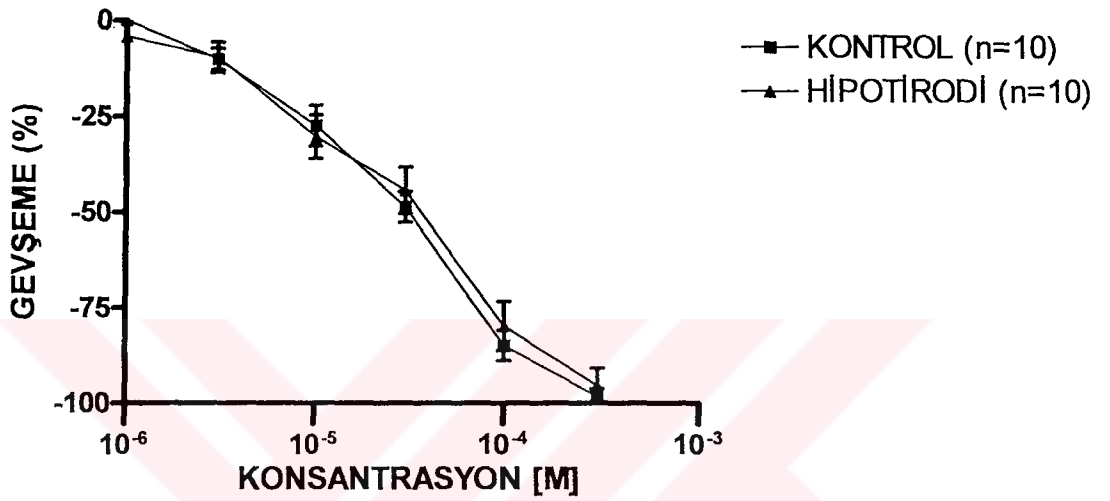
Şekil IV.3. İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde EAU ile oluşan kasılma yanıtları. \*Kontrol grubuna göre  $p < 0.05$ .



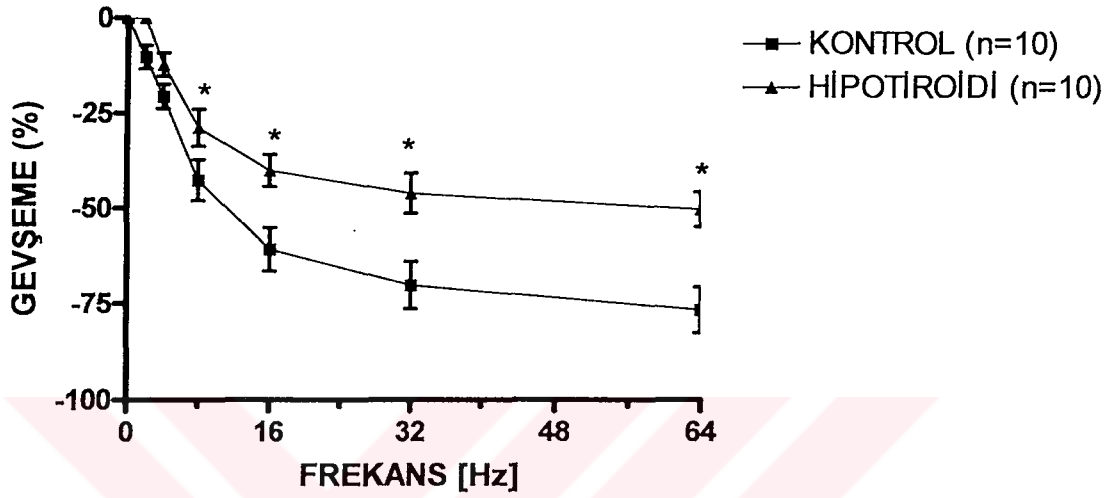
Şekil IV.4.  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde karbakol konsantrasyon yanıt eğrileri. \*Kontrol grubuna göre  $p < 0.05$ .



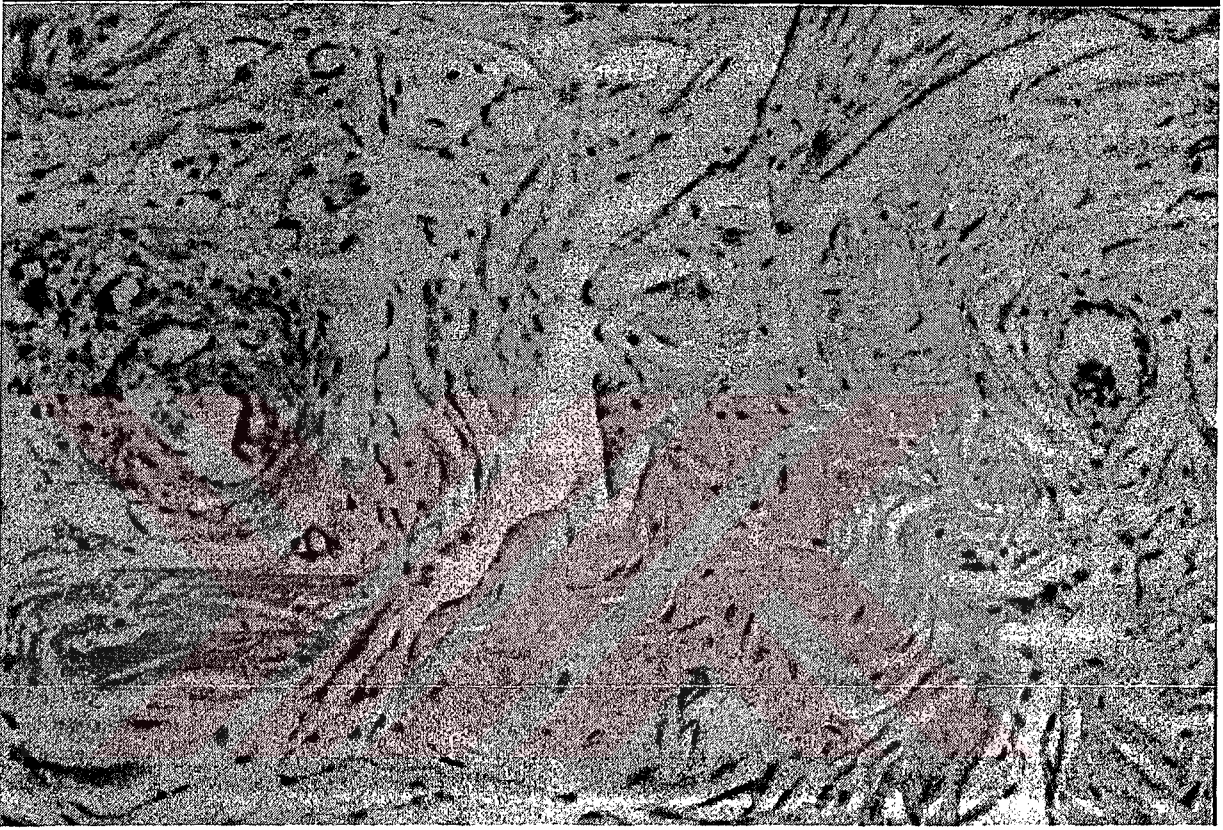
Şekil IV.5.  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde sodyum nitroprussiyat konsantrasyon yanıt eğrileri.



Şekil IV.6.  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde papaverin konsantrasyon yanıt eğrileri.

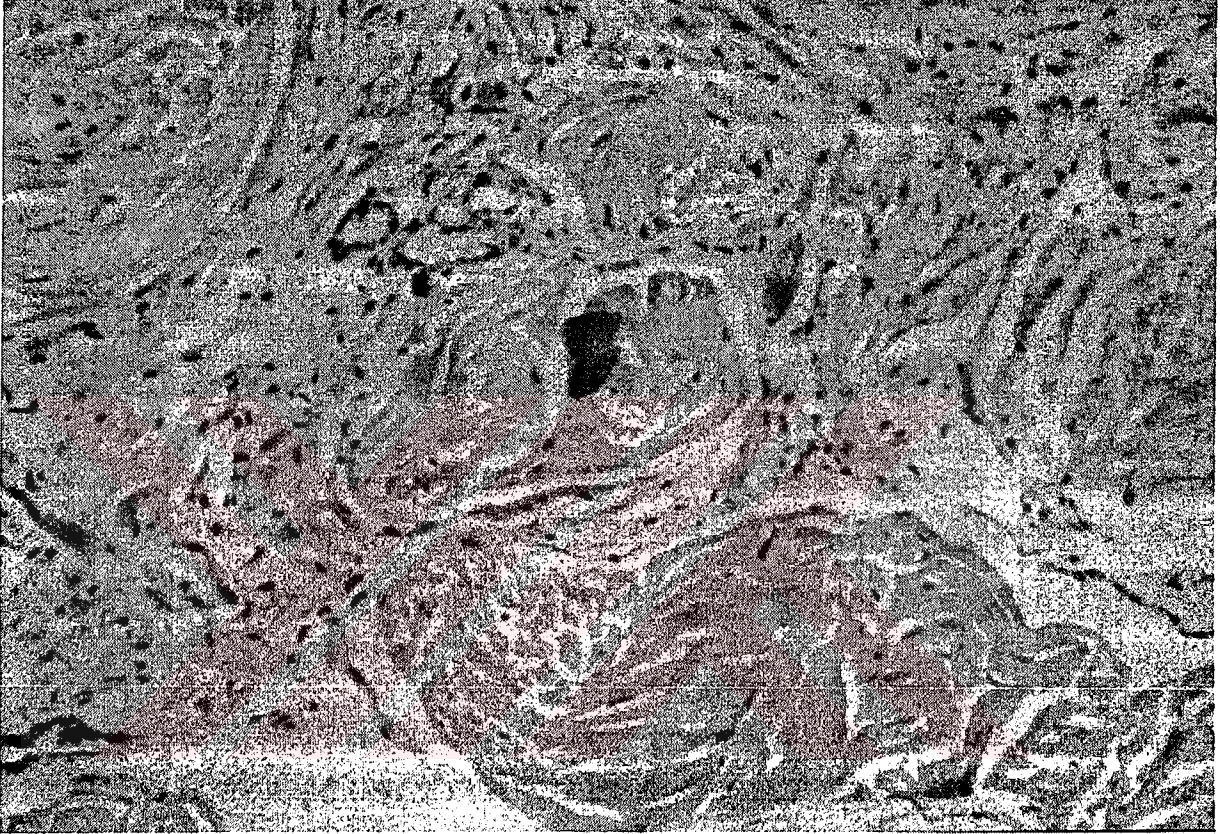


Şekil IV.7.  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde EAU ile oluşan gevşeme yanıtları. \*Kontrol grubuna göre  $p < 0.05$ .



**Resim IV.1.** Kontrol grubuna ait tavşan korpus kavernozumunu gösteren, büyük büyültme (x150) mikrofotoğraf.





**Resim IV.2.** Total tiroidektomili deney grubuna ait tavşan korpus kavernozumunu gösteren, büyük büyültme (x150) mikrofotoğraf.

## BÖLÜM V

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, total tiroidektomi ile hipotiroidizm oluşturulmuş tavşanların korpus kavernozum düz kasında, adrenerjik, kolinerjik ve NANK cevapların nasıl etkilendiği araştırılmıştır. Korpus kavernozum trabeküler düz kasında KCl ile olan kasılma yanıtları, her iki grupta da benzer olmasına rağmen, EAU ve fenilefrin ile olan kasılma yanıtlarında, total tiroidektomili deney grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Hipotiroidizmin, EAU ile olan nörojenik ve karbakol ile olan endotel aracılı gevşemeleri azalttığı, buna karşılık endotel aracılığı ile olmayan, SNP ve papaverin gevşemelerini değiştirmediği tespit edilmiştir. Işık mikroskopu ile yapılan patolojik incelemede ise, her iki gruptaki korpus kavernozum kesitlerinde damar yapılarında, sinir yapılarında ve sinüzoidler ile damarların endotelinde herhangi bir patolojik bozukluğa rastlanmamıştır.

Total tiroidektomi ile tavşanlarda hipotiroidizm oluşturulması, kabul görmüş bir metottur (74,75). Bu metod ile 6 haftanın sonunda serum tiroksin seviyesi %77'den daha fazla oranda düşmüş ve besinler ile suya herhangi bir kalsiyum ilavesine ihtiyaç duyulmamıştır (73). Total tiroidektomi ile hipotiroidizm oluşturulmuş tavşanlar, penil erektil dokuda hipotiroidizm ile ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması için uygun bir hayvan modeli olabilir. Bu çalışmada deney grubuna alınan tavşanların, total tiroidektomiden 6 hafta sonra kan tiroid hormon düzeyleri %90 civarında azalmış, TSH düzeyleri ise yaklaşık 10 kat artmıştır. Ayrıca FSH, LH ve testosteron düzeyleri de operasyon öncesi düzeylere göre önemli ölçüde azalmış ve prolaktin düzeyi ise operasyon öncesi düzeye göre artmıştır. Total kalsiyum, parathormon düzeyleri ve tavşanların vücut ağırlıklarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Eretil disfonksiyonlu hastalarda, endokrinopati insidansı %1-45 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (76). Yapılan bir çalışmada, impotensi olan hastaların % 32'sinde endokrin anormallik olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada impotensli hastaların % 6'sında hipotiroidizm olduğu saptanmış ve bu hastalardaki hipotiroidizm tedavi edildiğinde impotens düzelmiştir (6). Bir başka çalışma ise erkeklerdeki impotensin %5'inin nedeninin hipotiroidizm olduğu saptanmıştır (67).



Tedavi edilmemiş uzun dönem puberte öncesi hipotiroidizm, puberte sonrası hipogonadotropizm ve değişik derecede testiküler atrofi ile birlikte dir. Hipotiroidizm testiste fibrozis ve hiyalinizasyona, seminifer tübüllerin boyutunda azalmaya ve leydig hücre sayısında düşmeye neden olur (68). Hipotiroidizme bağılı impotensin etyolojisinde pek çok faktör rol oynayabilir. Hipotiroidizmde, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın bozulduğu (TRH ve prolaktin salınımında artma ve bunlara bağılı testosteron ile seks steroid bağılayan globülin düzeylerinde azalma) bilinen bir gerçektir ve buna bağılı impotens gelişebilir. Yine hipotiroidizmdeki libido azalması da impotense sebep olabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışma, hipotiroidizmde endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma olduğunu göstermiştir (70). Ayrıca hipotiroid sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada da, hipotiroidizmde, asetilkoline aortik şeritlerin verdiği gevşeme yanıtlarında azalma olduğu saptanmıştır (71). Hipotiroidizmin başta kalp olmak üzere çeşitli organlardaki  $\beta$ -adrenerjik reseptör sayılarında azalma yaptığı da bilinmektedir (72). Hipotiroidizmdeki impotensin nedeni endokrin bir bozukluğa, otonom sinir sisteminin disfonksiyonuna ve/veya otonomik reseptör dansitelerinde azalmaya (reseptörlerin down-regülasyonu) bağılı olabilir.

Diğer vasküler dokularda olduğu gibi, korporal düz kas hücresinde de potasyum kanalları, diğer iyon kanallarına göre farklılık göstermektedir (54,55). Korpus kavernozum düz kasının korporal doku tonusunun sağlanması için, voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine sürekli kalsiyum girişi ve potasyum kanallarından potasyum çıkışı gereklidir (52). Çalışmamızda potasyum klorür ile her iki grupta da birbirinden farklı olmayan yanıtlar alınmıştır. Kontrol ve deney gruplarındaki izole korpus kavernozum şeritlerinde potasyum klorür ile birbirinden farklı olmayan kasılma yanıtlarının alınması, hipotiroidizmin hücre düzeyinde bu mekanizmaları etkilemediğini ve hipotiroidizmde kavernozaal düz kastaki kontraktıl mekanizmaların sağlam olduğunu göstermektedir.

Penisin gevşek durumda kalmasında, tek başına olmamakla birlikte, başlıca rolü postsinaptik  $\alpha$ -adrenoseptörler üzerinden noradrenalinin oynadığına inanılmaktadır. İnsan korpus kavernozum şeritlerinde  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenoseptörlerin varolduğu, bunlardan  $\alpha_1$  reseptörlerin korporal kas tonusunun sağlanmasında daha etkin olduğu gösterilmiştir (7). İnsanlarda trabeküler dokunun, EAU ile oluşturulan

kasılmaların prazosinle güçlü bir şekilde inhibe olması da insan korpus kavernozumunda  $\alpha_1$  reseptörlerinin daha yoğun olarak bulunduğu görüşünü desteklemektedir (77). Çalışmamızda, önceden atropin ve L-NAME ile muamele edilmiş izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde EAU, frekansa bağımlı kasılmalar yapmıştır. Bu kasılmalar, total tiroidektomili deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Hipotiroidizmlili gruptaki bu azalmış kasılma yanıtları, korpus kavernozum düz kası üzerindeki  $\alpha$  reseptörlerinin sayısının azalmasına, reseptör sonrası olaylarda bir bozulmaya ve/veya EAU'ya bağlı açığa çıkan noradrenalin miktarındaki bir azalmaya bağlı olabilir. Çalışmamızda hipotiroidizmlili grupta, fenilefrin kasılma yanıtlarının da azalması, bu değişikliğin açığa çıkan noradrenalin miktarındaki bir azalmadan çok  $\alpha$  adreno reseptörlerdeki down-regulasyona ve/veya reseptör sonrası olaylarda bir bozulmaya bağlı olduğunu düşündürür.

İzole korpus kavernozum şeritlerinde yapılan çalışmalar, karbakolün ve asetilkolinin bazal gerilim üzerinde etkisi olmadığını, ama fenilefrin veya noradrenalinle oluşturulan kasılmalar üzerinde konsantrasyona bağlı gevşemeler yaptığını göstermiştir. Bu gevşetici etkilerin skopolamin ile bloke olması, etkinin muskarinik reseptörler aracılığıyla olduğunu gösterir. Ayrıca aynı çalışmada, endotel harabiyetinin de bu gevşemeleri ortadan kaldırdığını gösterilmiştir (78). Korpus kavernozum düz kasının gevşemesi, penil ereksiyon için temeldir. Korporal dokunun endotelyal disfonksiyonunun, impotensin önemli nedenlerinden biri olduğu saptanmıştır (79,80). İnsanlarda ve diğer türlerde yapılan çalışmalar, endotelden salınan NO'nun ereksiyonun başlamasında ve devam etmesinde çok önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (81,82). Asetilkoline yanıt olarak korporal düz kasın gevşemesi için sağlam bir endotele ihtiyaç vardır (78). Taddei ve arkadaşlarıncı yapılan bir çalışma hipotiroidizmlili hastalarda endotele bağımlı vazodilatasyonda ve hipotiroid sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, hipotiroidizmde, asetilkoline aortik şeritlerin verdiği gevşeme yanıtlarında azalma olduğu gösterilmiştir (70,71). Çalışmamızda da fenilefrin ile önceden kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerindeki karbakol gevşeme yanıtları, hipotiroidizmlili grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Hipotiroidizmde, karbakole yanıt olarak endotel bağımlı gevşemelerin azalması, endoteldeki muskarinik reseptörlerde azalmaya

ve/veya muskarinik reseptör aracılı aktivasyona yanıt olarak oluşan NO sentezindeki bir azalmaya bağlı olabilir.

SNP, NO vericisidir ve düz kasta NO açığa çıkarır. Oluşan NO, guanilat siklaz enzimini aktive ederek cGMP'nin hücre içi düzeyini artırır ve düz kas gevşemesine neden olur (83). Çalışmamızda fenilefrin ile önceden kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde SNP ile olan gevşeme yanıtlarında hipotiroidizmli grupta, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgu hipotiroidizmde, NO/cGMP yolağının etkilenmediğini ve korporal düz kasın cGMP'ye bağlı gevşemelerinin normal olduğunu düşündürür.

Papaverin, selektif olmayan bir şekilde siklik nükleotid fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır. Ayrıca kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini azaltır ve düz kaslarda gevşeme yapar (84). Bu çalışmada papaverin ile olan gevşeme yanıtları total tiroidektomili deney grubu ile kontrol grubu arasında değişiklik göstermedi. Bu, hipotiroidizmde endotelden bağımsız düz kas gevşemesinin etkilenmediğini ve düz kastaki gevşetici mekanizmaların sağlam olduğunu gösterir.

Tavşan ve insan korporal düz kasında yapılan in vitro çalışmalar, NO'nun gevşemeye aracılık eden en önemli nörotransmitter olduğunu göstermiştir (78,85). NO, L-arjininden NOS enzimi aracılığı ile sentezlenmektedir. Penisdeki endojen nitrik oksitin iki kaynağı vardır; bunlardan birincisi NANK sinirleri, diğeri penil kan damarlarıyla sinüzoidlerin endotelidir (85,86). NO'nun, kavernoza dokunun endotel bağımlı ve nörojenik gevşemelerinde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (87,88). Önceden atropin ve guanetidin ile muamele edilmiş ve fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde EAU, frekansa bağımlı gevşemeler yapmaktadır. Korporal düz kastaki bu gevşemelerin ortama L-NAME eklenmesi ile azalması, L-arjinin ilavesi ile tekrar artması, bunların adrenerjik ve kolinerjik olmayan bir yoldan geliştiğini, tetradotoksin (TTX) ilavesi ile tümüyle ortadan kalkması, yanıtların sinir uyarısı ile oluştuğunu göstermektedir (89,90). Bu çalışmada EAU ile olan gevşemeler, total tiroidektomili deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Hipotiroidizmdeki nörojenik gevşemelerdeki bu azalma; NO'nun yetersiz sentezlenmesine, NO/cGMP yolağındaki patofizyolojik bir değişikliğe veya trabeküler düz kasın gevşemesinin hasarlanmasına bağlı olabilir.

Bununla birlikte, SNP ve papaverin ile kontrol grubu ve deney grubu arasında birbirinden farklı olmayan gevşeme yanıtlarının alınması, düz kastaki NO/cGMP yolağının ve düz kas gevşemesinin normal olduğunu gösterir. Bu sonuç hipotiroidizmde NO'nun sentezlenmesinde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir.

Erkeklerde libido ve seksüel davranış plazma testosteron düzeylerine bağlıdır. Kastrasyondan sonra seksüel fonksiyon normal olabileceği gibi libidonun tamamen kaybı da görülebilir. Ayrıca hipogonadizmlili hastalara androjen replasman tedavisi yapıldığında libidonun normalleştiği ve ejakülasyonun oluştuğu görülmüştür (59). Bu çalışmada, total tiroidektomi oluşturulan deney grubu tavşanların serum prolaktin düzeylerinin kontrol grubu tavşanları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı, FSH, LH ve testosteron düzeylerinin ise kontrol grubu tavşanları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Hipotiroidizmin hipotalamustan salınan TRH'ı arttırdığı ve artan TRH'ında ön hipofizdeki hücrelerden prolaktin salınmasını artırarak FSH, LH ve testosteron düzeylerini azalttığı bilinen bir gerçektir. Testosteron ve onun metaboliti 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron nöronal nitrik oksit sentaz gen ekspresyonunu uyarır ve ereksiyon boyunca penil arterler ve korpus kavernozumda nitrik oksit yapımının artmasına neden olur (4). Çalışmamızda gerek karbakol ile gerekse elektriksel alan uyarısı ile olan gevşeme yanıtları azalmıştır. Bu gevşeme azalmasında düşük testosteron düzeylerinin nitrik oksit sentaz aktivitesini azaltarak penil arterler, sinirlerde ve korpus kavernozumda NO sentezini azaltmasının da rolü olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada yapılan patolojik incelemelerde her iki grupta da damar ve sinüzoid endotellerinde, sinir liflerinde ve diğer kavernoza dokularda herhangi bir patolojik değişiklik rastlanmamıştır. Bu sonuçlara göre hipotiroidizmde, endotel harabiyeti, sinir dejenerasyonu ve kavernoza dokularda bir hasar olmadığını söylenebilir.

Sunulan çalışma, hipotiroidizmin, korpus kavernozumda hem nörojenik hem de endotele bağımlı gevşemeleri ve fenilefrin ve EAU ile oluşan kasılma yanıtlarını azalttığını göstermiştir. Gevşemelerdeki azalma, endotelin harap olmasına, otonom nöropatiye, NO/cGMP yolağındaki veya korporal düz kas gevşemesindeki bir bozulmaya bağlı olabilir. Patolojik inceleme sonuçlarına göre,

endotelde herhangi bir patolojik değişikliğe rastlanmaması endotelin, ayrıca SNP ve papaverin ile olan gevşemelerin değişmemesi ise NO/cGMP yolağının ve düz kas gevşeme fonksiyonunun normal olduğunu düşündürmektedir. Hipotiroidizmdeki, karbakole bağlı gevşeme yanıtlarının azalması, muhtemelen endoteldeki muskarinik reseptörlerinde azalmaya ve/veya muskarinik reseptör aracılı aktivasyona yanıt olarak oluşan endotelial NO sentezindeki bozulmaya bağlı olabilir. EAU'ya bağlı gevşemelerdeki azalma ise olasılıkla nöronal NO'nun sentezindeki bir yetersizlikten kaynaklanabilir. Hipotiroidizmin endotelial ve nörojenik NO sentezini bozması, hipotiroidizmde oluşan gevşemelerdeki azalmanın en muhtemel nedenidir. Ayrıca testosteron düzeyindeki azalmada hipotiroidizmdeki gevşeme yanıtlarının azalmasına katkıda bulunabilir. Kasılma yanıtlarının azalması, olasılıkla  $\alpha$  adrenoseptörlerdeki down-regulasyona ve/veya reseptör sonrası olaylarda bir bozulmaya bağlı olabilir.



## BÖLÜM VI

### KAYNAKLAR

- 1- Hinnan F. Structure and function of penis and male urethra. in: Atlas of urosurgical anatomy, Pages 440-8, W.B. Saunders Company, USA., 1993.
- 2- O'leary MP., Lue TF. Penile function. in: Pathophysiologic principles of urology, Pages 181-207, Grannum RS. Blackwell Scientific Publications USA., 1994.
- 3- Lucas K.A., Pitari G.M., Kazerounian S., Ruiz-Stewart I., Park J., Schultz S., Chepenik K.P., Woldman S.A. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev.* 52: 375-414, 2000.
- 4- Schirrar A., Bonnefond C., Meusnier C.; Androgens Nitric Oxide Synthase Messanger Ribonucleic Acid in Neurons of the Major Pelvic Ganglion in the Rat. *Endocrinology*, 138;3093-3102. 1997.
- 5- Spark RF, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic. Newer insights into hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction. *JAMA.* 22-29;243(8):750-5. Feb 1980.
- 6- Baskin HJ. Endocrinologic evaluation of impotence. *South Med J.* 82(4):446-9. Apr 1989.
- 7- Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 75(1):191-236. Jan 1995.
- 8- Goldstein AM, Meehan JP, Zakhary R, Buckley PA, Rogers FA. New observations on microarchitecture of corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. *Urology.* 20(3):259-66. Sep 1982.
- 9- Aboseif SR, Breza J, Lue TF, Tanagho EA. Penile venous drainage in erectile dysfunction. Anatomical, radiological and functional considerations. *Br J Urol.* 64(2):183-90. Aug 1984.
- 10- Steers WD. Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 24(5):507-16. Jul 2000.
- 11- Christ GJ. The penis as a vascular organ. The importance of corporal smooth muscle tone in the control of erection. *Urol Clin North Am.* 22(4): 727-45. Nov 1995.

- 12- Andersson KE. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev.* 53(3): 417-50. Sep 2001.
- 13- Sachs BD. Placing erection in context: the reflexogenic-psychogenic dichotomy reconsidered. *Neurosci Biobehav Rev.* 19(2): 211-24. 1995.
- 14- Brotto L.A., Gorzalka B.B. Melatonin enhances sexual behavior in the male rat. *Physiol. Behav.* 68: 483-486, 2000.
- 15- Warner R.K., Thompson J.T., Markowski V.P., Loucks J.A., Bazzett T.J., Eaton R.C. Hull E.M. Microinjection of the dopamine antagonist cis-flupenthixol into the MPOA impairs copulation, penile reflexes and sexual motivation in male rats. *Brain Res.* 540: 170-182, 1991.
- 16- Lundberg J.M. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system. *Pharmacol Rev.* 48: 113-178, 1996.
- 17- Costa P, Soulie-Vassal ML, Sarrazin B, Rebillard X, Navratil H, Bali JP. Adrenergic receptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum. *J Urol.* 150(3): 859-63. Sep 1993.
- 18- Simonsen U., Prieto D., Hernandez M., Saenz de Tejada I., Garcia-Sacristan A. Adrenoceptor-mediated regulation of the contractility in horse penile resistance arteries. *J. Vasc. Res.* 34: 90-102, 1997.
- 19- Molderings G.J., Götherd M. van Ahlen H., Porst H. Noradrenaline release in human corpus cavernosum and its modulation via presynaptic alpha-2 adrenoceptors. *Fundam. Clin. Pharmacol* 3: 497-504, 1989.
- 20- Price D.T., Schwinn D.A., Kim J.H., Carson III C.C., Caron M.G., Lefkowitz R.J. Alpha adrenergic receptor subtype mRNA expression in human corpus cavernosum. *J. Urol.* 149: 185, 1993.
- 21- Hedlund H, Andersson KE. Comparison of the responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol.* 5(1): 81-8. Mar 1985.
- 22- Andersson KE, Hedlund P, Alm P. Sympathetic pathways and adrenergic innervation of the penis. *Int J Impot Res.* 12 Suppl 1: S5-12. Mar 2000.
- 23- Andersson KE. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol.* 170(2 Pt 2):S6-13; discussion S13-4. Aug 2003.



- 24- Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol.* 261(4 Pt 2):H1078-85. Oct 1991.
- 25- Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand.* 139(1):113-22. May 1990.
- 26- Ari G, Vardi Y, Hoffman A, Finberg JP. Possible role for endothelins in penile erection. *Eur J Pharmacol.* 20;307(1):69-74. Jun 1996.
- 27- Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol.* 157(5):1920-5. May 1997.
- 28- Becker AJ, Uckert S, Ness BO, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Jonas U. Systemic and cavernous plasma levels of vasopressin in healthy males during different functional conditions of the penis. *Urol Res.* 31(2):66-9. Jun 2003.
- 29- Hedlund P, Ny L, Alm P, Andersson KE. Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. *J Urol.* 164(3 Pt 1):868-75. Sep 2000.
- 30- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 288(5789):373-6. 27 Nov 1980.
- 31- Khan MA, Thompson CS, Sullivan ME, Jeremy JY, Mikhailidis DP, Morgan RJ. The role of prostaglandins in the aetiology and treatment of erectile dysfunction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 60(3):169-74. mar 1999.
- 32- Tarhan F, Kuyumcuoglu U, Kolsuz A, Ozgul A, Canguven O. Effect of intracavernosal sodium nitroprusside in impotence. *Urol Int.* 56(4):211-4. 1996.
- 33- Bush PA, Gonzalez NE, Ignarro LJ. Biosynthesis of nitric oxide and citrulline from L-arginine by constitutive nitric oxide synthase present in rabbit corpus cavernosum. *Biochem Biophys Res Commun;*186(1):308-14. 15 Jul 1992.
- 34- Dail WG, Barba V, Leyba L, Galindo R. Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. *Cell Tissue Res.* 282(1):109-16. Oct 1995.



- 35- Kuthe A, Wiedenroth A, Magert HJ, Uckert S, Forssmann WG, Stief CG, Jonas U. Expression of different phosphodiesterase genes in human cavernous smooth muscle. *J Urol.* 165(1):280-3. Jan 2001.
- 36- Schirar A, Chang C, Rousseau JP. Localization of androgen receptor in nitric oxide synthase- and vasoactive intestinal peptide-containing neurons of the major pelvic ganglion innervating the rat penis. *J Neuroendocrinol.* 9(2):141-50. Feb 1997.
- 37- Hedlund P, Alm P, Ekstrom P, Fahrenkrug J, Hannibal J, Hedlund H, Larsson B, Andersson KE. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, helospectin, and vasoactive intestinal polypeptide in human corpus cavernosum. *Br J Pharmacol.* 1995 Oct;116(4):2258-66.
- 38- Harmar AJ, Arimura A, Gozes I, Journot L, Laburthe M, Pisegna JR, Rawlings SR, Robberecht P, Said SI, Sreedharan SP, Wank SA, Waschek JA. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Pharmacol Rev.* 50(2):265-70. Jun 1998.
- 39- Tong YC, Broderick G, Hypolite J, Levin RM. Correlations of purinergic, cholinergic and adrenergic functions in rabbit corporal cavernosal tissue. *Pharmacology.* 45(5):241-9. 1992.
- 40- Wu HY, Broderick GA, Suh JK, Hypolite JA, Levin RM. Effects of purines on rabbit corpus cavernosum contractile activity. *Int J Impot Res.* 5(3):161-7. Sep 1993.
- 41- Takahashi Y, Ishii N, Lue TF, Tanagho EA. Effects of adenosine on canine penile erection. *J Urol.* 148(4):1323-5. Oct 1992.
- 42- Filippi S, Mancini M, Amerini S, Bartolini M, Natali A, Mancina R, Forti G, Ledda F, Maggi M. Functional adenosine receptors in human corpora cavernosa. *Int J Androl.* 23(4):210-7. Aug 2000.
- 43- Shalev M, Staerman F, Allain H, Lobel B, Saiag B. Stimulation of P2y purinoceptors induces, via nitric oxide production, endothelium-dependent relaxation of human isolated corpus cavernosum. *J Urol.* 161(3):955-9. Mar 1999.
- 44- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 192(2):553-60. 30 Apr 1993.

- 45- Champion H.C., Wang R., Shenassa B.B., Murphy W.A., Coy D.H., Hellstrom W.J.G., Kadowitz P.J. Adrenomedullin induces penile erection in the cat. *Eur. J. Pharmacol.* 319: 71-75, 1997.
- 46- Calo' G, Guerrini R, Rizzi A, Salvadori S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 129(7):1261-83. Apr 2000.
- 47- Minhas S, Cartledge J, Eardley I. The role of prostaglandins in penile erection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 62(3):137-46. Mar 2000.
- 48- Khan MA, Thompson CS, Sullivan ME, Jeremy JY, Mikhailidis DP, Morgan RJ. The role of prostaglandins in the aetiology and treatment of erectile dysfunction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 60(3):169-74. Mar 1999.
- 49- Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP, Dandona P. Prostacyclin synthesis by the corpora cavernosa of the human penis: evidence for muscarinic control and pathological implications. *Prostaglandins Leukot Med.* 23(2-3):211-6. Aug 1986.
- 50- Daley JT, Brown ML, Watkins T, Traish AM, Huang YH, Moreland RB, De Tejada IS. Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. regulation by oxygen tension. *J Urol.* 155(4):1482-7. Apr 1996.
- 51- Moreland RB, Kim N, Nehra A, Goldstein I, Traish A. Functional prostaglandin E (EP) receptors in human penile corpus cavernosum. *Int J Impot Res.* 15(5):362-8. Oct 2003.
- 52- Christ G.J. Gap junctions and ion channels: relevance to erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 12: 15-25, 2000.
- 53- Hashitani H. Neuroeffector transmission to different layers of smooth muscle in the rat penile bulb. *J Physiol.* 524 Pt 2:549-63. 15 Apr 2000.
- 54- Christ GJ, Brink PR, Melman A, Spray DC. The role of gap junctions and ion channels in the modulation of electrical and chemical signals in human corpus cavernosum smooth muscle. *Int J Impot Res.* 5(2):77-96. Jun 1993.
- 55- Wang H.Z., Lee S.W., Christ G.J. Comparative studies of the maxi-K channel in freshly isolated myocytes of human and rat corporal. *Int. J. Impot. Res.* 12: 9-18, 2000.

- 56-** Christ G.J., Brink P.R. Analysis of the presence and physiological relevance of subconducting states of connexin43- derived gap junction channels in cultured human corporal vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 84: 797-803, 1999.
- 57-** Holmquist F., Kirkeby H.J., Larsson B., Forman A., Andersson K.E. Functional effects binding sites and immunolocalization of endothelin-1 in isolated penile tissues from man and rabbit. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 261: 795-802, 1992.
- 58-** McClure RD. Endocrine evaluation and therapy of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 15(1):53-64. Feb 1988.
- 59-** Sachs BD. Placing erection in context: the reflexogenic-psychogenic dichotomy reconsidered. *Neurosci Biobehav Rev.* 19(2):211-24. Summer 1995.
- 60-** Carani C, Bancroft J, Granata A, Del Rio G, Marrama P. Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. *Psychoneuroendocrinology.* 17(6):647-54. Nov 1992.
- 61-** Bhasin S. Clinical review: Androgen treatment of hypogonadal men. *J. Clin. Endoc. Metab.* 74: 1221-1225, 1992.
- 62-** Korenman S.G., Morley J.E., Mooradian A.D. Secondary hypogonadism in older men: Its relationship to impotence. *J. Clin. Endocrinol. Metap.* 70: 963, 1990.
- 63-** Leanerd M.P., Nickel C.J., Morales A. Hyperprolactinemia and impotence. *J. Urol.* 142: 992-994, 1989.
- 64-** Eugene Braunwald (Editor). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Edition. McGraw-Hill. Part Thirteen-Endocrinology and Metabolism Section 1-Endocrinology; chapter 330. Disorders of the Thyroid Gland. 2001.
- 65-** Larsen PR., Ingbar SH.: *The thyroid gland. Williams textbook of endocrinology.* 8th Edition. P. 357. Saunders, New York, 1992.
- 66-** Mark H. Beers, M.D., and Robert Berkow, M.D. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* Seventeenth Edition, Merck & Co., Inc. Section 2. Endocrin and metabolic disorders, Chapter 8; Thyroid disorders. Section 19; paediatric, chapter 269; Endocrine and Metabolic Disorders; Hypothyroidism, 1999.
- 67-** Slag MF, Morley JE, Elson MK, Trence DL, Nelson CJ, Nelson AE, Kinlaw WB, Beyer HS, Nuttall FQ, Shafer RB. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA*; 249(13):1736-40. 1 Apr 1983.

- 68- Wortsman J, Rosner W, Dufau ML. Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism. *Am J Med.* 82(2):207-12. Feb 1987.
- 69- Braunstein GD. Endocrine causes of impotence. Optimistic outlook for restoration of potency. *Postgrad Med.* 74(4):207-17. Oct 1983.
- 70- Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab;* 88(8):3731-7. Aug 2003.
- 71- Vargas F, Fernandez-Rivas A, Garcia Estan J, Garcia del Rio C. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Pharmacology;* 51(5):308-14. Nov 1995.
- 72- Ojamaa K, Klein I, Sabet A, Steinberg SF. Changes in adenylyl cyclase isoforms as a mechanism for thyroid hormone modulation of cardiac beta-adrenergic receptor responsiveness. *Metabolism;* 49(2):275-9. Feb 2000.
- 73- Holl JE, Howard LS. Suitability of the rabbit for hypothyroid studies. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 25(1):185-8. Jul 1979.
- 74- Xu M, Deng X, Zhang X, Liu S, Liu X. [Effect of Chinese herbs on the circadian rhythm of body temperature and heart rate in rabbits with hypothyroidism (yang deficiency)] *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi;*21(4):247-9. Apr 1996.
- 75- Szymanska G, Pikula S, Zborowski J. Effect of hyper- and hypothyroidism on phospholipid fatty acid composition and phospholipases activity in sarcolemma of rabbit cardiac muscle. *Biochim Biophys Acta;*1083(3):265-70. 3 Jun 1991.
- 76- Faiman C. Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin. J. Med.* 60: 428-429, 1993.
- 77- Christ GJ, Schwartz CB, Stone BA, Parker M, Janis M, Gondre M, Valcic M, Melman A. Kinetic characteristics of alpha 1-adrenergic contractions in human corpus cavernosum smooth muscle. *Am J Physiol;* 263(1 Pt 2):H15-9. Jul 1992.
- 78- Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, Azadzo K, de las Morenas A, Krane RJ, Cohen RA. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol;* 254(3 Pt 2):H459-67. Mar 1998.

- 79-** Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzo K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med*; 320(16):1025-30. 20 Apr 1989.
- 80-** Pickard RS, King P, Zar MA, Powell PH. Corpus cavernosal relaxation in impotent men. *Br J Urol*; 74(4):485-91. Oct 1994.
- 81-** Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*; 170(2):843-50. 31 Jul 1990.
- 82-** Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, Lue TF. The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection. *J Urol*; 149(4):872-7. Apr 1993.
- 83-** Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*; 43(2):109-42. Jun 1991.
- 84-** Miller M.A., Morgan R.J., Thompson C.S., Mikhailidis D.P., Jeremy J.Y. Effects of papaverine and vasointestinal polypeptide on penile and vascular cAMP and cGMP in control and diabetic animals: an in vitro study. *Int. J. Impot. Res.* 7: 91-100. 1995.
- 85-** Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med*; 326(2):90-4. 9 Jan 1992.
- 86-** Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J, Ignarro LJ. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol*; 147(6):1650-5. Jun 1992.
- 87-** Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*; 170(2):843-50. 31 Jul 1990.
- 88-** Kim N, Azadzo KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest*; 88(1):112-8. Jul 1991.

**89-** Martin W., Villani G.M. Selective blockade of endothelium dependent and glyceryl trinitrate induced relaxation by haemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232: 708-716. 1985.

**90-** Azadzoï KM, Goldstein I. Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol*; 147(6):1675-81. Jun 1992.

