

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

118003

İZOLE TAVŞAN KORPUS KAVERNOZUMUNDA KRONİK
BÖBREK YETMEZLİĞİNİN KOLİNERJİK VE
NON-ADRENERJİK NON-KOLİNERJİK YANITLAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

118003

Arş.Gör.Dr.Ihsan BAĞCIVAN
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2002

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**İZOLE TAVŞAN KORPUS KAVERNOZUMUNDA KRONİK
BÖBREK YETMEZLİĞİNİN KOLİNERJİK VE
NON-ADRENERJİK NON-KOLİNERJİK YANITLAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Arş.Gör.Dr.İhsan BAĞCIVAN
UZMANLIK TEZİ

118003

Danışman Öğretim Üyesi
Yrd.Doç.Dr.Şahin YILDIRIM

**SİVAS
2002**



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 05.01.1984 tarih ve 84/1 sayılı kararı ile kabul edilen "TEZ YAZMA YÖNERGESİ" ne ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararına göre yazılmıştır.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İş bu çalışma jürimiz tarafından Farmakoloji Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof.Dr.E.Sabri AKARSU



ÜYE : Doç.Dr.Hakan GÜRDAL



ÜYE : Doç.Dr.Tijen KAYA TEMİZ



ÜYE : Doç.Dr.A.Serdar SOYDAN



ÜYE : Yrd.Doç.Dr.Şahin YILDIRIM

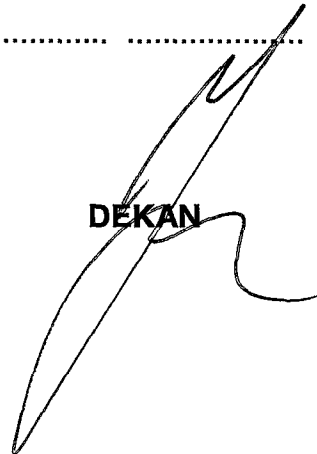


Yukarıdaki imzalar, adı geçen Öğretim Üyelerine aittir.

...../...../2002

.....

DEKAN



İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
II.1. Penis Anatomisi ve Dolaşımı	3
II.2. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi	4
II.3. Ereksiyonun Santral Kontrolü	5
II.4. Ereksiyonun Periferik Kontrolü	5
II.5. Kasılmaya Aracılık Eden Düzenleyiciler	6
II.6. Gevşemeye Aracılık Eden Düzenleyiciler	8
II.7. Eksitasyon-Kontraksiyon Kenedi	14
II.8. Seksüel Hormonların Etkileri	15
II.9. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İmpotansın Muhtemel Patofizyolojisi	17
ARAÇ GEREÇ ve YÖNTEMLER	18
III.1. Kontrol (Sham Operasyon) Grubu	18
III.2. Deney (Kronik Böbrek Yetmezlikli) Grubu	19
III.3. İzole Korpus Kavernozum Şeritlerinin Hazırlanışı	20
III.4. Kasılma Yanıtları	21
III.5. Gevşeme Yanıtları	21
III.6. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyonlar ve İlaçlar	22
III.7. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi	22

	<u>SAYFA</u>
BULGULAR	23
IV.1. KCl Kasılma Yanıtları	27
IV.2. Karbakol Gevşeme Yanıtları	27
IV.3. Sodyum Nitroprussiyat Gevşeme Yanıtları	27
IV.4. Papaverin Gevşeme Yanıtları	28
IV.5. Elektriksel Alan Uyarısının Oluşturduğu Gevşeme Yanıtları	28
IV.6. Fosfodiesteraz Enzim İnhibitörlerinin Gevşeme Yanıtları	28
TARTIŞMA ve SONUÇ	39
KAYNAKLAR	46

Kronik böbrek yetmezlikli erkeklerde normal popülasyona göre yüksek oranda görülen erektil disfonksiyon farklı nedenlere bağlanmaktadır. Nefrektomi uygulanması ile deneysel kronik böbrek yetmezliği oluşturulan bu çalışmada, tavşanlar, kontrol grubu ve deney grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Deneysel kronik böbrek yetmezliği oluşturulan tavşanlarda, erektil doku değişikliklerinin gelişmesi için 4 hafta beklendikten sonra korpus kavernozum dokuları izole edilmiştir. İzole korpus kavernozum şeritleri, organ banyosunda kasıcı ve gevşetici maddeler ile elektriksel alan uyarısına maruz bırakılarak alınan yanıtlar karşılaştırılmıştır.

Fenilefrin ile kastırılmış korpus kavernozum şeritlerinde endotelden bağımsız etki gösteren papaverin ve sodyum nitroprussiyat ile kontrol ve deney gruplarının tümünde aralarında fark olmayan gevşeme yanıtları alınmıştır. Non-adrenerjik non-kolinerjik, nörojenik gevşemeye neden olduğu bilinen elektriksel alan uyarısı ve karbakol ile deney grubundaki korpus kavernozum şeritlerinde kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmış gevşeme yanıtları alınmıştır ($p<0.05$). Fosfodiesteraz enzim inhibitörü ilaçlar olan sildenafil, zaprinast ve amrinon ile oluşan maksimum gevşeme yanıtları kontrol ve deney grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$), fakat sildenafil ve zaprinastın pD_2 değerleri azalmıştır ($p<0.05$). Ayrıca üremi oluşturulan deney grubundaki tavşanların 4.haftanın sonunda serum T_3 , T_4 , PTH düzeyleri yükselmiş ($p<0.05$), testosteron düzeyleri azalmıştır ($p<0.05$).

Bu sonuçlara göre, kronik böbrek yetmezliğinde oluşan erektil disfonksiyonda endotelden bağımsız gevşeme fonksiyonu rol oynamamaktadır. Gevşetici faktör nitrik oksit aracılığı ile endotel üzerinden etkisini gösteren parasempatik uyarıya ve yine nitrik oksit aracılığı ile etki yapan non-adrenerjik non-kolinerjik uyarıya karşı oluşan gevşeme yanıtları ise olumsuz yönde etkilenmektedir. Üremide oluşan erektil disfonksiyona özellikle nitrik oksit sentez ve/veya salıverilmesindeki bir bozukluğun neden olduğu söylenebilir. Bu bozukluk da özellikle tiroid hormonlarının ve testosteronun da katkısı olabilir.

Anahtar kelimeler:Erektil disfonksiyon, kronik böbrek yetmezliği, in vitro.

SUMMARY

v

Erectile dysfunction which is appeared high rate in chronic renal failure men in comparison with normal population attributes different reasons. In this study, experimental chronic renal failure produced by nephrectomy rabbits were separated two groups as control and experiment group. After rabbits produced experimental chronic renal failure waited for occurrence erectile tissue changes for four weeks, corpus cavernosum tissues were obtained. Taken responses exposed by contractive, relaxative agents and electrical field stimulation to isolate corpus cavernosum strips in organ bath were compared.

In corpus cavernosum strips contracted by phenylefrine, relaxant responses of papaverine and sodium nitroprussid affecting independently from endothel have no any differences between all control and experiment groups ($p>0.05$). The relaxant responses taken by EFS and carbachol known that it causes non-adrenergic non-cholinergic, neurogenic relaxation decreased significantly in experiment group compared normal group ($p<0.05$). The maximum relaxant responses induced by sildenafil, zaprinast, amrinon as known phosphodiesterase enzyme inhibitors were not different between control group and experiment group ($p>0.05$), but the pD_2 values of sildenafil and zaprinast reduced ($p<0.05$). Besides, the serum levels of T_3 , T_4 and PTH of rabbits in experimental group produced uremia increased ($p<0.05$), but the levels of their testosterone decreased ($p<0.05$) at the end of fourth week.

According to these result, the relaxant function which is independent from endothel doesn't have a role in erectile dysfunction occurring in chronic renal failure. The relaxant responses induced by parasympathetic and non-adrenergic non-cholinergic stimulation which produce their effects through NO released from endothel by parasympathetic nerve and nerve by NANC did not affected negatively. It can considered that a disorder in synthesis and/or release of nitric oxide causes erectile dysfunction occurring in uremia. Especially, thyroid hormones and testosterone can be also contributions in this disorder.

Key words: Erectile dysfunction, chronic renal failure, in vitro.

SİMGELER ve KISALTMALAR

NO	: Nitrik oksit
NANK	: Non-adrenerjik non-kolinerjik
L-NNA	: L-N-nitroarjinin
L-NMMA	: L-nitro monometil arjinin
L-NAME	: L-nitro-L-arjinin metil ester
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
ET	: Endotelin
EAU	: Elektriksel alan uyarımı
PDE	: Fosfodiesteraz
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
K _{Ca}	: Kalsiyuma duyarlı potasyum kanalı
K _{ATP}	: ATP'ye duyarlı potasyum kanalı
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanezin monofosfat
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
LH	: Luteinize edici hormon

TABLÖLAR

Tablo IV.1. Sham operasyonlu kontrol grubu tavşanların pre-op, post-op 2.hafta ve post-op 4.hafta sonunda vücut ağırlıkları ve serum düzeyleri (aritmetik ortalama \pm standart hata) (n=10).

Tablo IV.2. Kronik böbrek yetmezlikli deney grubu tavşanların pre-op, post-op 2.hafta ve post-op 4.hafta sonunda vücut ağırlıkları ve serum düzeyleri (aritmetik ortalama \pm standart hata) (n=10).

Tablo IV.3. Kontrol grubu ve deney grubu tavşanların post-op 4. hafta sonunda vücut ağırlıkları ve serum düzeyleri (aritmetik ortalama \pm standart hata) (n=10).

Tablo IV.4. Kontrol ve deney grubu tavşanlardan elde edilen izole korpus kavernozum şeritlerinde maksimum gevşeme (E_{max}) ve pD_2 değerleri.

ŞEKİLLER

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

Şekil IV.2. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde karbakol konsantrasyon yanıt eğrileri.

Şekil IV.3. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde sodyum nitroprussiyat konsantrasyon yanıt eğrileri.

Şekil IV.4. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde papaverin konsantrasyon yanıt eğrileri.

Şekil IV.5. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde EAU ile olan gevşeme yanıtları.

Şekil IV.6. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde sildenafil konsantrasyon yanıt eğrileri.

Şekil IV.7. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde zaprinast konsantrasyon yanıt eğrileri.

Şekil IV.8. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde amrinon konsantrasyon yanıt eğrileri.

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sistemi ve lokal faktörlerin rol aldığı hemodinamik bir olay olan normal penis ereksiyonu, kavernozaal arterlerin ve korporal düz kasların gevşemesi ile düzenlenir. Bu gevşeme ile, sinuzoidal boşluklar artan kan akımı ile dolar ve subtunikal venüllerin kapanması sayesinde kanın geri kaçıışı engellenir. Bu süreç otonom sinirler ve korpus kavernozum endotelinin kontrolü altındadır (1,2). Penis korpus kavernozum düz kas tonüsünü kontrol eden adrenerjik, kolinerjik ve non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) olmak üzere üç nöroefektör sistem vardır (3).

Penisin flask (gevşek) durumda kalmasında adrenerjik sinir uçlarından salınan noradrenalinin α adreno reseptörleri uyarmasının rol oynadığına inanılmaktadır (2). Penis damar ve korpus kavernozum düz kaslarının kasılı durumda kalmasında, adrenerjik etkinliğin yanında myojenik aktivitenin ve prostanoidler, endotelin gibi diğer kasıcı faktörlerin de katkı yapabileceği düşünülmektedir (2,4). α_1 adreno reseptör agonisti fenilefrin ve α_2 adreno reseptör agonisti klonidin trabeküler dokuyu kasar (5). Noradrenalinle kastırılmış trabeküler dokuyu α_1 adreno reseptör blokörü prazosin gevşetirken α_2 adreno reseptör blokörü yohimbin gevşetmemiştir (5,6).

Ereksiyon için gevşemeyi başlatıcı olay, parasempatik uyarı ile sinir uçlarından salınan asetilkolindir. Radyoligand bağlama çalışmaları ile insan korpus kavernozum dokusunda muskarinik reseptörlerin varlığı gösterilmiştir (7). Karbakol ve asetilkolin noradrenalinle kastırılmış korpus kavernozum preparatlarında gevşeme oluştururken bu gevşetici etkileri skopolamin ile bloke

edilmiştir ve bu etkinin muskarinik reseptörler aracılığı ile olduğu gösterilmiştir (7,8).

Eretil fonksiyonun açıklanmasında ne adrenerjik ne de kolinerjik mekanizmalar tek başına yeterli olmamıştır. Bu bulgular, insan eretil dokusunda başka nörotransmitterlerin de varolduğunu gösteren immünohistokimyasal çalışmalarla birleştirilince non-adrenerjik non-kolinerjik nöromodülatörler üzerinde durulmaya başlanmıştır. NANK nöromodülatörler içerisinde nitrik oksit (NO), histamin, adenozin, ATP, prostaglandinler, anjiotensinler ve nöropeptidler (endotelin, nöropeptid Y, somatostatin, vazoaaktif intestinal polipeptid, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili faktör) sayılmaktadır. Son zamanlarda bu nöromediyatörler içinde NO'nun veya NO benzeri maddenin ereksiyon sırasında nöronal salıverildiği ve endotelden sentezinin arttığı konusunda görüş birliği doğmuştur. Yalnızca asetilkolin ve diğer gevşetici ajanların değil, sinirlerin elektriksel uyarısının da endotelden salınan NO aracılığı ile etki gösterdiği saptanmıştır. NO sentezi L-N-monometil arjinin (L-NMMA) ve L-N-nitroarjinin (L-NNA) gibi L-arjinin analoglarınca bloke edilmiştir (9,10,11).

Kronik böbrek yetmezlikli erkeklerde eretil disfonksiyonun prevalansının % 20 ile % 100 arasında olduğu bildirilmiştir (12,13). Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği (KBY) oluşturulmuş tavşanlardan izole edilen korpus kavernozum şeritlerinde in vitro olarak kolinerjik ve nonadrenerjik-nonkolinerjik mekanizmaların nasıl etkilendiğinin araştırılması amaçlanmıştır.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II-1. Penis Anatomisi ve Dolaşımı:

Penisin gövdesi, dorsolateral yerleşimli iki adet korpus kavernozum ve medioventral yerleşimli korpus spongiyozum olmak üzere silindirik yapılardan 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 extrasellüler matrix olan düz kas lifi demetlerinden oluşmuştur (2,9).

Penise giden kanın büyük bölümü internal pudental arterden çıkan perineal arter ve penil arterden gelir. Penil arter bulbar, üretral ve kavernöz arterlerle dallanır. Kavernöz arter korpus kavernozumlarının içine girer ve bunların içinde uzunlamasına ilerlerken helisin arterler olarak adlandırılan çok sayıda kıvrımlı dala ayrılır. Helisin arterler kavernöz boşluklara açılır. Peniste üç adet ven grubu vardır. Bunlar yüzeysel, orta ve derin venlerdir. Derin venler korpus kavernozumlarının ve korpus spongiyozumun kanını taşır (2,9.14).

II-2. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi:

Ereksiyon esas olarak penil afferentlerin uyarılması ile başlayabilen bir spinal reflektir, ama görsel, kokusal, dokunsal ve hayali uyarılar da ereksiyonu başlatır. Bu refleks arkında hem otonomik hem de somatik efferentlerin rolü vardır. Normal penis ereksiyonunda kavernoöz arterlerin ve korporal düz kasların gevşemesi ve penise yeterli kan akımı olması kilit role sahiptir (1,2).

Ereksiyonun kontrolünde birçok santral transmitter tanımlanmıştır. Dopamin, asetilkolin, NO, oksitosin, adrenokortikotropik / alfa melanosit stimüle edici hormon gibi peptitlerin kolaylaştırıcı rol oynadığı gösterilmiştir (11,16). Serotonin ise hem kolaylaştırıcı hem de inhibe edici fonksiyona sahiptir (11,15).

Penis erekte değilken sempatik sinir sisteminin etkisi altındadır. Flask penisteki düz kas kasılması alfa adrenerjik sinirler aracılığı ile sağlanır. Penisin trabeküler ve arteriyoller düz kas kasılmasında alfa1 adrenerjik uyarının baskın rol oynadığı düşünülmektedir (2,5). Psikojenik ve/veya penisten gelen duyuşal uyarılar parasempatik aktiviteyi artırırken, sempatik aktiviteyi azaltarak penisin düz kaslarını gevşetmek suretiyle kavernoöz ve helisin arterler yoluyla kan akımını artırır. Trabeküler düz kasların gevşemesi, kavernoza boşlukların kompliyansının artması penisin şişmesine ve ereksiyona neden olur. Kan hacmindeki artış ve gevşemiş trabeküler düz kasların, oldukça sert bir tabaka olan tunika albugineaaya baskısı sonucunda venöz dönüş engellenir. Bu mekanizmaya veno-okluziv mekanizma adı verilir, sert bir ereksiyon ortaya çıkar ve kavernoöz arterden kan akımı kesilir. Erotik uyarının sona ermesinden veya ejakulasyondan sonra sempatik sistem aktif hale gelir, arteriyoller ve sinozoidler çevresindeki düz kaslar kasılır ve penis flask duruma geçer (14,17).

Sakral parasempatik sinirlerce başlatılan ereksiyonda preganglionik nörotransmitter asetilkolindir. Fakat gevşemeye aracılık eden postganglionik nörotransmitter olarak tek başına asetilkolin ile ereksiyon açıklanamamıştır. İmpotent erkeklerden elde edilen korpus kavernozum şeritleri ile yapılan farmakolojik çalışmalarda atropin ile olan kolinerjik blokajın, elektriksel uyarı ile oluşan düz kas gevşemesini azalttığı fakat tamamen yok etmediği görülmüştür. Endoteli sıyrılmış kavernoöz doku şeritlerinde asetilkolin ile gevşeme yanıtının

olmayışı, asetilkolin aracılığı ile olan gevşemenin endotele bağımlı olduğunu göstermektedir (7,18). Endotele bağımlı gevşemenin, korporal endotelial hücrelerdeki kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu ve NO yapımındaki artışa bağılı olduğu konusunda görüş birliği vardır. NO düz kas hücrelerine girip guanilat siklaz enzimini aktive ederek siklik guanezin-monofosfat (cGMP) düzeyini artırmaktadır. Hücre içindeki cGMP artışı düz kas gevşemesi ve düz kas tonusunda azalmayla sonuçlanmaktadır (19).

II-3. Ereksiyonun Santral Kontrolü:

Ereksiyonun lokal mekanizmaları ve bunların kontrolünü sağlayan periferik sinir yapıları iyi bilinmektedir. Ancak santral sinir sisteminin ereksiyondaki rolü çok az ele alınmıştır. Hayvanlarda son yıllarda yapılan çalışmalar bu konuda umut verici bulgular sağlamıştır. Bulbus ve hipotalamus ereksiyonun sempatik ve parasempatik kontrolünde görev almaktadır. Serotonin ve oksitosin bulbospinal ve hipotalamospinal bağlantıların en aktif mediyatörleridir. Paraventriküler nükleusta bulunan oksitosinerjik nöronlar proerektıl nöronları aktive ederken, paragigantosellüler nükleustan sakral parasempatik nükleusa ulaşan ve ürogenital refleksleri etkileyen serotonerjik nöronlar hem aktivatör hem de inhibitör etki göstermektedir (11,15,16). Erektıl fonksiyonun santral kontrolünün daha iyi anlaşılması psikolojik olarak nitelenen ereksiyon bozukluklarının fizyopatolojisine daha iyi bir bakış açısı sağlayacaktır.

II-4. Ereksiyonun Periferik Kontrolü:

Penisin değişik yapılarında, sempatik, parasempatik, somatik ve duysal innervasyon vardır (20). Farklı transmitterleri içeren sinir ve sinir toplulukları vardır. Bunlar adrenerjik, kolinerjik ve non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) olarak kategorize edilebilirler. NANK sinirler, yalnız nöropeptidleri içerirler ama aynı zamanda nitrik oksit sentaz (NOS) ve hem oksidaz (HO) gibi düzenleyici enzimleri de bulundurlar (21).

II-5. Kasılmaya Aracılık Eden Düzenleyiciler :

II-5.1. Noradrenalin:

Penil arterler, venler ve kavernozaal düz kas, zengin bir adrenerjik inervasyon alır ve genellikle penisin gevşek durumda olması esas olarak bu sinirlerin tonik aktivitesi ile olur. Salınan noradrenalin (NA) penil damarlardaki α adrenoseptörleri uyarır ve trabeküler düz kası kasar (2). Noradrenalin yalnız α adrenoseptörleri değil aynı zamanda β adrenoseptörleri de uyarır. İnsan korpus kavernozumunda yapılan reseptör bağlama çalışmaları, α adrenoseptörlerin, β adrenoseptörlerden 10 kat daha yoğun olduğunu göstermiştir (22). Androjenler gibi bir çok faktör kavernozaal düz kasındaki α adrenerjik yanıtları düzenleyebilir. Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında, kastre sıçanların α_1 adrenerjik uyarılara artmış yanıt verdiği gösterilmiştir (23). Reseptör bağlanma çalışmaları insan korpus kavernozum dokusunda hem α_1 hem de α_2 adrenerjik reseptörlerin varlığını göstermiştir (2). α_1 reseptörlerinin fonksiyonel olarak baskın olduğunu destekleyen yeterli kanıt mevcuttur (2,24).

Price ve arkadaşları, insan korpus kavernozum dokusunda α_{1A} , α_{1B} ve α_{1D} reseptörlerini tanımlamışlar ve bunlardan α_{1A} ve α_{1D} reseptörlerinin dominant olduğunu rapor etmişlerdir (25). Goepel ve arkadaşları, insan korpus kavernozumunda α_{1A} , α_{1B} ve α_{1L} reseptör proteinlerinin olduğunu göstermişler ve α_{1D} reseptörlerinin yalnızca mRNA seviyesinde olduğunu saptamışlardır (5). Sıçan ve köpeklerdeki in vivo çalışmalarda, α_{1A} ve α_{1L} adrenoseptör alt tiplerinin erektil fonksiyon için daha önemli olduğu ve bu alt tiplerin antagonistlerinin erektil disfonksiyon tedavisinde yararlı olabileceği iddia edilmiştir (26). İnsan korpus kavernozum dokusunda α_{2A} , α_{2B} ve α_{2C} adrenoseptörleri için mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. İzole korpus kavernozum düz kas şeritlerinde selektif α_2 adrenoseptör agonisti UK 14 304 ile doza bağımlı kasılmalar elde edilmiştir (6). Bununla birlikte α_2 adrenoseptörlerin korpus kavernozum düz kasında kasılmanın düzenlenmesindeki önemi açık değildir. Presinaptik α_2 adrenoseptörlerinin insan korpus kavernozumundaki sinirlerden NA salınımını düzenlediği ve

uyarıldığı zaman NA salınımını inhibe ettiği rapor edilmiştir (27). Atlarda, presinaptik α_2 reseptör uyarılmasının, penil rezistans arterlerde NANK transmitterlerin salınımını inhibe ettiği de bulunmuştur (28). Bu, NA'nın yaptığı detümesens mekanizmalarından biri olabilir. α_1 ve α_2 adreno reseptör blokajı NO'nun salınımını artırabilir (29). Cellek ve Moncada, insan korpus kavernozumunda, nitrerjik ve sempatik sistem arasında bir denge olduğunu ve belli patolojik durumlarda bu dengenin bozulduğunu ileri sürmüşlerdir (30).

II-5.2. Endotelinler:

Endotelin 1 (ET-1)'e ait mRNA'nın varlığı insan korpus kavernozum endotel hücre kültürlerinde saptanmıştır (31). ET-1 için bağlanma yerleri insan korpus kavernozumunun hem trabeküler dokusunda hem de damarsal yapılarında gösterilmiştir (32). İnsan korpus kavernozum düz kas membranlarında hem ET_A hem de ET_B reseptörleri bulunmuştur (33). ET-1, korpus kavernozumun kavernöz arterlerinde, derin dorsal venlerinde ve penil sirkümfleks venleri gibi farklı penil düz kaslarında uzun süren kasılmalar oluşturur (34). Kasılmalar ET-2 ve ET-3 ile de uyarılabilir, fakat bu peptidler ET-1'den daha az potenttir. ET-1 ile uyarılmış kasılmalar hem transmembran kalsiyum akımına hem de inozitol 1,4,5-trifosfat (IP₃)'e duyarlı intrasellüler kalsiyum depolarının mobilizasyonuna bağlıdır. ET-1 ile indüklenmiş kasılmalar esas olarak ET_A reseptörleri ile olur (31). Omuriliği kesilmiş sıçanlarda ET-1 enjeksiyonu düşük dozlarda vazodilatör etki, yüksek dozlarda vazokonstriktör etki yapar. ET-3 esas olarak vazodilatör etkilidir. Bu etkiye endotel üzerindeki ET_B reseptörlerinin aktivasyonu ve lokal NO salınımının aracılık ettiği ileri sürülmüş ve bu etki L-NAME ile inhibe edilmiştir (35,36).

ET'lerin gevşeklik ve detümesens mekanizmalarında bir role sahip olduğu yönünde birçok bulgu olmasına rağmen, penil patofizyolojideki gerçek fonksiyonu hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

II-5.3. Anjiotensinler:

Detümesens boyunca kavernozaal kanda, gevşek durumdaki seviyelere göre anjiotensin II'nin düzeyinde bir artma vardır (37). In vitro olarak anjiotensin II insan ve köpek korpus kavernozaum düz kasını kasmıştır. Köpek korpus kavernozaumunda nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonunda etki daha da artmıştır (37,38). Anestezi edilmiş köpeklerde intrakavernozaal anjiotensin II enjeksiyonu, kasılmaya ve spontan ereksiyonların sonlanmasına neden olmuştur. Anjiotensin II reseptörlerini bloke eden losartan verilmesinden sonra düz kas gevşemiş ve ereksiyon oluşmuştur (39). Tavşan korpus kavernozaumunda düz kas tonusunun düzenlenmesinde renin-anjiotensin sisteminin rolü olduğu ve bu yanıtta özellikle AT-1 reseptörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (40). Anjiotensin II'nin penil erektil dokuda önemli bir düzenleyici olduğu açık değildir.

II-6. Gevşemeye Aracılık Eden Düzenleyiciler:

II-6.1. Asetilkolin:

Hayvanlardan ve insanlardan alınan penil dokular histokimyasal olarak gösterilebilen zengin bir kolinerjik innervasyona sahiptir (7,41). Bu sinirlerden salınan asetilkolin kavernozaal düz kas ve endotelyumda yerleşmiş muskarinik reseptörleri etkiler. İnsan korpus kavernozaum düz kasında dört tane muskarinik reseptör alt tipi (M₁-M₄) gösterilmiş, düz kas üzerindeki reseptörlerin M₂, endotelyum üzerindeki reseptörlerin M₃ alt tipi olduğu öne sürülmüştür (8). İzole korpus kavernozaum düz kas hücrelerinde asetilkolin için bağlanma yerlerinin α adrenoreseptörlerden 15 kat daha az olduğu bulunmuştur (4). Bu hücrelerde, non selektif muskarinik reseptör agonisti karbakol devamlı olarak kasılma yapar. Bu , asetilkolin ile indüklenen gevşemenin indirekt olduğunu ve noradrenalin gibi kasıcı bir faktörün salınımının inhibisyonu ve / veya NO gibi gevşeme yapıcı bir faktörün salınımının artırılabilmesi ile olacağı anlamına gelir (21). Parasempatik aktivite adrenerjik sinir sonlanmalarındaki muskarinik reseptörleri uyararak noradrenalin salınımını inhibe etmek suretiyle ve / veya endotelyumdan salınan vazodilatör peptidlerin salınımını artırarak da penil tümesens ve ereksiyon yapabilir (43).

II-6.2. Nitrik oksit:

Nitrik oksidin korpus kavernozum düz kasının ve damarlarının gevşemesinde önemli rolü olduğu saptanmıştır (2,44). NO sentezi ve bunun sonucunda NO'nun solübl guanilil siklaza bağlanması erektil işlemler için gereklidir. Hem endotelyum hem de korpus kavernozumunu inerve eden sinirler NO kaynağı olabilir. Enzimatik ya da enzimatik olmayan yolla NO salıvererek etki gösteren sodyum nitroprussiyat, 3-morfolino-sidnonimin-hidroklorid (SIN-1) gibi vazodilatörlerin insan ve tavşan korpus kavernozumunda konsantrasyona bağlı gevşemeler oluşturdukları bildirilmiştir. Gerek asetilkolin gerekse elektriksel alan uyarısı (EAU) ile oluşturulan gevşemelerin L-N-nitroarjinin (L-NNA), L-N-monometil arjinin (L-NMMA) ve N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) gibi L-arjinin analogları tarafından güçlü bir şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir (41,44,45,46).

Sıçan ve tavşan korpus kavernozum dokusunda arjinini sitrülline dönüştüren önemli bir nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi bulunmuştur (47,48). Kavernoöz sinirlerde, dorsal penil sinirlerin dalları ile derin kavernoöz arterlerin adventisyalardaki sinir pleksuslarında nöronal NOS'un (nNOS) varlığı gösterilmiştir. Sıçanlarda penisin tüm düz kas bölgelerinde nNOS içeren sinirlerden zengin innervasyon bulunmuş ve damarların endotelyumunun NADPH diaforaz ile boyandığı tespit edilmiştir (41,49,50).

İnsan penil kavernoözal düz kas hücre kültürlerinde, hem endotelyal NOS'un (eNOS) hem de indüklenebilir NOS'un mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. Lokalizasyon çalışmaları NADPH diaforaz, eNOS ve kalmodulinin pozitif sinyallerini göstermiş, elektron mikroskopik inceleme eNOS'un hücrelerde stoplazma ve veziküllerde olduğunu doğrulamıştır (51). Kavernoöz boşlukları örten endotelyal hücrelerde ve insan erektil dokusundaki arteriyal dalların endotelyal hücrelerinde eNOS'un varlığı bulunmuş fakat kavernoöz düz kas hücrelerinde ve kavernoöz sinirlerde eNOS aktivitesi gösterilememiştir (52). Kavernoözal düz kasda eNOS'un bağlanma yerleri Feron ve arkadaşları tarafından gösterilmiş ve "Caveola" olarak adlandırılmıştır (53).

Eretil fonksiyon üzerine androjenlerin etkileri NO / cGMP yolağı ile dñzenlenebilir. Bununla birlikte NO'dan bağımsız yollar da gñsterilmiřtir. Sıçanlarda kastrasyon ve flutamid gibi antiandrojen tedavi penil NOS aktivitesini azaltır (54,55,56). Diyabet ile birlikte sıçan korpus kavernozumunda azalmış nNOS içeriği ve aktivitesi bulunmuştur (57). İnsanlarda diyabetin NO sentezi üzerinde yapımı sonlandırıcı etkisi olduğu öne sñrlmřtır (58). Sıçanlarda glikolize insan hemoglobininin, süperoksit anyonlarını oluşturarak ve ekstrasellüler NO aktivasyonu ile kavernozaal düz kas gevmesini azalttığı tespit edilmiştir (59).

NO ve NO ile ilgili vazodilatörler, korpus kavernozum dokusunda oluşturdukları gevmeleri solübl guanilat siklaz enzimini aktive ederek ve dokudaki cGMP düzeyini artırarak oluştururlar (19). NO'nun guanilat siklazı aktive edici etkisi metilen mavisine duyarlıdır. İzole tavşan korpus kavernozumunda, hem elektriksel uyarı ile hem de NO ve sodyum nitroprussiyat ile oluşturulan gevmeye yanıtlarının, metilen mavisi ile inhibe edildiği bildirilmiştir (60). Kim ve arkadaşları, cGMP yapımının tavşan ve sıçan korpus kavernozum membranında partiküler guanilat siklaz ile olduğunu ve C tipi natriüretik peptid 1-22, atrial natriüretik peptid 1-28 ve beyin natriüretik peptid 1-26 ile uyarıldığını gñstermiřlerdir. Peniste, solübl guanilat siklaz, muhtemelen NO için bir sinyal molekülü gibi görev yapan en önemli reseptörlerdir (61). YC-1 [3-(5'-hidroksimetil-2'furyl)-1 benzilindazol] GTP için afiniteyi artırarak solübl guanilat siklazın direkt aktivasyonunu sağlar ve enzim aktivitesi artar, bu da cGMP düzeyini artırır (62). YC-1 ayrıca NO donörü sodyum nitroprussiyatın varlığında geniş bir aktivasyona neden olur (63). İlave olarak YC-1, NO'nun sentez ve salınımını da uyarabilir (64).

cGMP sinyalleri ökaryotik hücrelerde 3 ana reseptör yolu ile olur. Bunlar; iyon kanalları, protein kinazlar ve fosfodiesterazlardır. Halen cGMP ile moleküler hedeflerin aktivasyonu sonucu penil düz kasında nasıl gevmeye olduğu tam anlaşılamamıştır (19). Memelilerde cGMP'ye bağımlı iki farklı protein kinaz (CGK-1, CGK-2) tanımlanmıştır. CGK-1'in inaktivasyonu farelerde hem vasküler hem de barsak düz kasının NO / cGMP bağımlı gevmelerini

bozar (65). Bu farelerden alınan korpus kavernozum dokusu nöronal veya endotelial salınan NO'ya, dışarıdan verilen ekzojen NO'ya da büyük ölçüde azalmış veya hiç olmayan bir gevşeme yanıtı verir (49). NO / cGMP ile indüklenmiş gevşeme analizinde, korpus kavernozum dokusundaki sinyal akışında majör mediyatörün CGK-1 olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, penil ereksiyondaki sinyal akışında anahtar basamağın CGK-1'in aktivasyonu olduğunu düşündürür (66).

Fosfodiesterazlar (PDE), kavernoöz düz kasdaki sinyal yolu ile ilgili cAMP ve cGMP ikinci habercilerini hidrolize eder. Siklik nükleotid PDE'lerin süperfamilyası yapısal ve fonksiyonel olarak 11 enzim familyasına ayrılır. 40'dan fazla izoform karakterize edilmiştir. Primer yapılarındaki farklılıklar, cAMP ve cGMP için spesiflikleri, kofaktöre ihtiyaç duymaları, kinetik özellikleri ve doku dağılımlarına göre aralarında farklılıklar vardır (67,68,69). İnsan kavernoza dokuda 13 izoenzim tanımlanmıştır. Fonksiyonel olarak PDE-3A ve PDE-5A en fazla öneme sahiptir (67). İnsan penil dokularında 3 tane PDE-5 izoformu rapor edilmiştir. Bu izoformlardan PDE-5A₁ ve PDE-5A₂ öncelikle penil olmayan dokulardan izole edilmiş, 3. izoform olan PDE-5A₃ düz kas ve kardiyak kas komponentlerinde bulunmuştur. PDE-5A₃ gelecekte ilaç gelişmelerini ilgilendiren hedeftir (70).

II-6.3. Vazoaktif İntestinal Polipeptid:

Penis, insanlarda hayvanlardaki kadar zengin vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) içeren sinirlere sahiptir. Bu sinirlerin büyük bir çoğunluğu NOS'a immünoreaktivite gösterir. Hem hayvanlarda hem de insanlarda penisi inerve eden sinirlerin içerisinde NOS ve VIP'in yanyana olduğu pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (71). VIP reseptörleri (Tip I ve II), adenilil siklaza G proteinlerini bağlar ve etkiye bu olayın aracılık ettiği düşünülür. VIP'in uyarıcı etkisi adenilil siklaz üzerinden cAMP'nin artışına neden olur, bu da cAMP'ye bağımlı proteinkinazı aktive eder. İnsanlarda, sıçanlarda ve tavşanlarda korporal dokuda VIP, cGMP düzeylerini etkilemeksizin cAMP düzeylerini artırır (72,73).

VIP, in vitro ve in vivo olarak kavernozaal damarlar ve insan korpus kavernozaum doku Őeritlerinde gevŐetici role sahiptir, fakat in vitro veya in vivo penil dŐz kasın gevŐemesini sağlayan sinirlerden VIP salındığını gŐstermek gŐc'tŐr. Kim ve arkadaŐları, VIP'in, NANK aracılı korpus kavernozaum gevŐemelerine katkıda bulunduğunu iddia etmiŐler ve bu gevŐetici mekanizmayı NO'nun Őretimine ve prostanoidlere baęlamıŐlardır (74). Suh ve arkadaŐları, sıčanlarda, intrakavernozaal olarak verilen Ach ve VIP'in etkisini araŐtırmıŐlar, gerek tek baŐlarına gerekse kombine olarak tam ereksiyon oluŐturmadıklarını bulmuŐlardır (75). VIP'in peniste nŐrotransmitter veya dŐzenleyici olarak rolŐ tam olarak aydınlatılamamıŐtır.

II-6.4. Prostanoidler:

İnsan korpus kavernozaum dokusu değişik prostanoidleri sentez etme ve onları lokal olarak metabolize etme yeteneğine sahiptir. Penil fizyolojide prostanoid reseptörlerinin rolleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır (76). PGF_{2α} ve tromboksan A₂ erektil dokuların kasılmasına neden olur, bu olayı fosfoinositid turnoverini baŐlatarak yaparlar. PGE₁ ve PGE₂, cAMP'nin intrasellŐler yoğunluğunu artırarak gevşeme yaparlar. PGE₁'in indŐkledięi insan korporal dŐz kasındaki kalsiyuma duyarlı potasyum kanallarının (K_{Ca}) aktivasyonu sonucunda korpus kavernozaum dŐz kas hŐcrelerinin hiperpolarize olduğu iddia edilmiştir (77).

Palmer ve arkadaşları, direkt olarak adenilat siklazı uyaran forskolinin insan korporal dŐz kas hŐcrelerinde, intrasellŐler cAMP formasyonunun potent bir uyarıcısı olduğunu, forskolinin baŐlangıç dozlarında sinerjistik etki ile PGE₁ ile cAMP'nin yapımında Önemli bir artış yaptığını gŐstermiŐlerdir (78). Bu sonuçlar PGE₁'in ve forskolin gibi vazodilatör ajanların, korpus kavernozaumda gevşetici etkileri artırdığını gösterir. PGE₁'in etkilerini artırmada diğer bir yol, doxazosin gibi alfa adrenoreseptŐr antagonistleri ile kombinasyondur (79).

II-6.5. ATP ve Adenozin:

ATP ve diğer pürinlerin izole tavşan korpus kavernozum preparatlarında hem bazal gerilimi hem de fenilefrinle uyarılmış gerilimi azalttığı gözlenmiştir. Bu, ATP'nin korpus kavernozumda bir NANK transmitter olduğunu ve pürinerjik transmisyona penil ereksiyon başlamasında ve devamında önemli bir komponent olabileceğini düşündürür (80). Pürinlerin hiçbirinin elektrik alan uyarısı ile korporal düz kas yanıtlarını artırıcı veya inhibe edici olup olmadığı denenmemiştir. Intrakavernoza ATP enjekte edilen köpeklerde intrakavernoza basınçta artma ve ereksiyon ortaya çıkmıştır. Bu etki atropin ve hekzametonyum ile değişmemiştir. İlave olarak adenozin intrakavernoza verilince tam bir ereksiyon oluşmuştur (81). ATP'nin gevşetici etkisi, kendi reseptörleri ile etkileşmesi sonucu veya ATP'nin endonükleotidaz aracılı yıkımı ile üretilen adenozin aracılığı ile olabilir. Filippi ve arkadaşları, ATP'nin insan ve tavşan korpus kavernozumunda potent ve NO'dan bağımsız gevşetici bir ajan olduğunu ve bu etkinin kısmen ATP'nin adenozine yıkımına, kısmen de P₂ reseptörlerinin direkt uyarılmasına bağlı olduğunu bulmuşlardır (82). ATP'nin veya adenozinin, ereksiyonun fizyolojik mekanizmalarındaki fonksiyonu tam olarak ortaya konmamıştır.

II-6.6. Adrenomedüllün ve Kalsitonin Gen İlişkili Peptid:

Sistemik arteriyal basıncı düzenleyici bir hormon olduğu öne sürülen adrenomedüllün 52 amino asit içeren ve yapısal olarak kalsitonin gen ilişkili peptide (CGRP) benzeyen bir maddedir. Adrenomedüllün kedilerde intrakavernoza enjekte edildiğinde intrakavernoza basınçta ve penil boyda artmaya neden olur. Adrenomedüllün ve CGRP'nin erektil yanıtları, L-NAME ile NO sentetaz inhibisyonundan ve glibenklamid ile ATP'ye duyarlı potasyum (K_{ATP}) kanal inhibisyonundan etkilenmediğinden, bunların NO veya K_{ATP} kanallarından bağımsız yanıt oluşturduğu düşünülür. CGRP yanıtları, CGRP antagonisti olan CGRP (8-37) ile azalırken aynı dozdaki antagonist, adrenomedüllünün yanıtlarını değiştirmez. Bu olay 2 peptidin farklı reseptörler aracılığı ile etki gösterdiğini düşündürür (83).

II-7. Eksitasyon-Kontraksiyon Kenedi:

II-7.1. K⁺ Kanalları :

Son yapılan çalışmalarda insan korporal düz kasında 4 ayrı K⁺ kanalı tanımlanmıştır. Bu kanallar, kalsiyuma duyarlı K⁺ kanalı (K_{Ca}) metabolik olarak düzenlenen K⁺ kanalı (K_{ATP}), geç düzenleyici K⁺ kanalı (K_{DR}) ve A tipi K⁺ kanalıdır. K_{Ca} ve K_{ATP} kanalları en iyi şekilde karakterize edilmiş ve fizyolojik olaylarla en fazla ilgili K⁺ kanallarıdır. Korporal düz kas membranında her iki yönde K⁺ dağılımının farklı olması nedeni ile K⁺ kanalları açılınca K⁺ düz kas hücresinden hücre dışına doğru çıkar ve hücrelerin elektrokimyasal gradienti azalır, hiperpolarizasyon olur ve bu olay sonucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağımlı transmembran Ca⁺² akımı üzerine inhibitör etki oluşur (84).

K_{Ca} Kanalı :

Kalsiyuma duyarlı K⁺ kanalları insan ve sıçan korporal düz kasında iyi tanımlanmıştır. K_{Ca} kanalının mRNA'sı ve proteini, hem izole insan korporal dokusunda hem de kültüre düz kas hücrelerinde saptanmıştır (84). K_{Ca} kanalları korporal düz kasın kasılma derecesinin düzenlenmesinde temel öneme sahiptir. Bu kanalın aktivasyonu cAMP, PGE₁ ve cGMP yollarının aktivasyonu ile artırılır. Hiperpolarizasyon sonucunda L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından transmembran kalsiyum akışı azalır ve sonuçta düz kas gevşer (85).

K_{ATP} Kanalı:

İzole korporal doku şeritleri üzerindeki western blot ve kültüre korporal düz kas hücrelerinin immünohistokimyasında K_{ATP} kanalına karşı antikor kullanılması ile K_{ATP} varlığı gösterilmiştir (86). K_{ATP} kanal alt tiplerinin uygun aktivatörler ile konsantrasyona bağlı olarak izole insan korporal düz kasında gevşeme oluşturduğu bulunmuştur (2,85). İzole korporal düz kas hücrelerinde iki farklı ATP duyarlı K⁺ kanalının olduğu tespit edilmiştir. K⁺ kanal modülatörü kromokalim varlığında, K⁺'nin hücre dışına akımında önemli bir, glibenklamid

duyarlı artış saptanmıştır (87). Bu bilgi hücre ve doku düzeyinde K_{ATP} kanal alt tiplerinin insan korpus kavernozum düz kas tonüsünü düzenlediğini gösterir.

II-7.2. L Tipi Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları:

Korporal düz kas membranının iki tarafındaki kalsiyum iyonlarının dağılımı, kalsiyum kanalları açıldığında kalsiyum iyonlarının korporal düz kas hücresi içine elektrokimyasal gradiente karşı girmesini sağlar. K^+ 'nın hücre dışına çıkmasına zıt yönde bir etkiye sahip olan pozitif yükün (Ca^{+2}) düz kas hücresi içine girmesi depolarizasyona neden olur. Bir çok çalışma L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının, transmembran Ca^{+2} 'nin hücre içine girmesinde ve insan korporal düz kasının kasılmasının sağlanmasında önemli olduğunu göstermiştir. Endotelin-I ve fenilefrin ile hücre sel aktivasyona yanıt olarak L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından transmembran kalsiyum akışının varlığı ve fizyolojik rolü hakkında güçlü kanıtlar bulunmuştur (32).

II-7.3. Klorid Kanalları:

İzole korporal düz kas tonüsünün düzenlenmesinde klorid kanallarının ve klorid akımının rolü hakkında diğer iyon kanallarına göre daha az bilgi vardır. Korporal miyositlerdeki Cl^- kanallarının iki alt tipi olduğu yönünde güçlü kanıtlar vardır. Bu kanallardan biri kalsiyum duyarlı, diğeri ise gerilmeye duyarlı klorid kanallarıdır. Kalsiyum duyarlı Cl^- kanallarının çok düşük bir açılma olasılığı olduğundan potansiyel fizyolojik önemini değerlendirmek güçtür. Gerilmeye duyarlı Cl^- kanalının önemi iyi anlaşılmıştır. Bu kanallar normal penis ereksiyonu boyunca ve detümesens sırasında, penisdeki kan akımı değişikliklerine bağlı korporal düz kas hücresinin uzunluğunun sürdürülmesinde rol alır (84).

II-8. Seksüel Hormonların Etkileri:

İmpotensi olan erkeklerde rutin hormonal tetkik yapılması yönünde görüşler vardır. Erektile disfonksiyonlu hastalarda endokrinopati olma insidansı %1'den %45'e kadar geniş bir aralıkta bildirilmiştir (88). Testosteron testisin leydig hücrelerinde sentezlenir. Testosteronun yalnızca %2'si serbest halde bulunur.

% 40'ı albümine, kalanı sex hormonu bağlayan globüline (SHBG) bağlıdır. SHBG'nin serum düzeylerinin değişmesi, total testosteron seviyelerinin değerinin ölçümünü etkileyebilir. Testosteron fizyolojik etkilerini yaparken aktif metaboliti olan 5α dihidrotestosterona dönüşür ve kişinin dokularındaki androjen reseptörlerine bu madde bağlanır ve etki gösterir. Normal bir erkekte testosteron düzeyleri gün içinde önemli değişiklikler gösterir. 24 saat boyunca kan düzeyinin en yüksek olduğu zaman sabah saatleridir. Genel olarak erektil disfonksiyonlu erkeklerde düşük serum testosteron insidansının %2-%20 arasında olduğu bildirilmiştir (89).

Erkeklerde libido ve seksüel davranış plazma testosteron düzeylerine bağlıdır. Kastrasyondan sonra seksüel fonksiyon normal olabileceği gibi libidonun tamamen kaybı da görülebilir. Ayrıca, hipogonadizimli hastalara androjen replasman tedavisi yapıldığında, libidonun normalleştiği ve ejakulasyonun olduğu görülmüştür. Hipogonadal erkekler psikojenik ve refleks ereksiyonları genelde kaybetmişlerdir. Seksüel ilgi ve arzuları, gece ereksiyonlarının süresi ve sertliği azalmıştır. İnsan korpus kavernozumunda testosteronun kasıcı ya da gevşetici etkisi bulunmamıştır (90). Ancak, testosteron ve onun metaboliti 5α dihidrotestosteronun, nöronal nitrik oksit gen ekspresyonunu uyardığı ve ereksiyon boyunca penil arterler ve korpus kavernozumda nitrik oksit yapımının artmasına neden olduğu bilinen bir gerçektir (91,92).

Prolaktin normal olarak posterior hipotalamustan salgınır. Hipotalamusun içinden inen nöronların kontrolü altındadır. Bu nöronlarda dopaminin asıl nörotransmitter olduğuna inanılır. Dopaminin prolaktin salgılayan hücreler üzerine inhibitör etkisi vardır. Orta düzeyde hiperprolaktineminin erektil disfonksiyon üzerine önemli bir etkisi olmamaktadır. Fakat serum prolaktin düzeylerinde önemli bir yükselme erektil disfonksiyonun mevcut olduğu bir sendromla sonuçlanmaktadır. Hiperprolaktinemi nedenleri arasında, prolaktin salgılayan hipofiz tümörü, kronik böbrek yetmezliği, tiroid hastalıkları, ilaçlar (östrojen, simetidin, metoklopramid, metildopa, fenotiazin v.b) sayılabilir. Hiperprolaktinemide erektil disfonksiyon görülme mekanizması çok net değildir.

Prolaktin düzeyinde artma GnRH salgısında azalmaya yol açar. GnRH'daki bu azalma sonucunda hipofizden salgılanan LH düzeyi azalarak testosteron salgısında düşmeye neden olur. Ayrıca periferde testosteronun metabolizmasını engelleyerek aromataz ve 5 α redüktazın her ikisini de inhibe eder (93).

Tiroid fonksiyon bozuklukları da erektil disfonksiyon nedenleri arasında gösterilebilir. Hipertiroidizm sonucunda gelişen erektil disfonksiyon muhtemelen östrojen ve sex hormonu bağlayan globülin düzeylerinde artışa, hipotiroidizm sonucunda gelişen erektil disfonksiyon ise kısmen artmış prolaktin ve azalmış testosteron sekresyonuna bağlıdır (94).

II-9. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İmpotansın Muhtemel Patofizyolojisi

Böbreklerin fonksiyonunun çeşitli nedenlerle uzun sürede, progresif olarak bozulması ile, idrarla atılan üre, kreatinin gibi azotlu maddeler ve diğer metabolizma artıkları atılamayarak kanda birikir ve kronik böbrek yetmezliği tablosu oluşur. Kronik böbrek yetmezliği olan erkeklerde erektil disfonksiyonun prevalansının %20 ile %100 arasında olduğu rapor edilmiştir (12,13). Birçok araştırmacı kronik böbrek yetmezliğine bağlı erektil disfonksiyonda böbrek naklinin etkisini araştırmışlardır. Yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetmezlikli hastaların %75'inin renal transplantasyondan sonra ereksiyon bozukluklarının düzeldiği öne sürülmüştür (95).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda anksiyete ve depresyona eğilim vardır. Sonuçta libido azalması ve erektil disfonksiyon gelişebilir. Bu nedenle erektil impotansın nedeninin psikojenik mi yoksa organik mi olduğunu ayırt etmek zorlaşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan erektil disfonksiyonun mekanizması açık değildir. Eretil fonksiyon bozukluğu üremik nöropatiye, hiperparatiroidizme, hipo / hipertiroidizme, hiperprolaktinemiye, otonom sinir sistemindeki fonksiyon bozukluğuna, antidepresan ve antihipertansif tedaviye, düşük testosteron düzeyine bağlı olabilir (12,96).

BÖLÜM III

ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mart 2001-Ekim 2001 tarihleri arasında yapılan bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından sağlanan 27 adet erkek Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Bunlardan 2 tanesi çalışma sırasında öldü. 5 tavşan ise kronik böbrek yetmezliği kriterlerine uymadığı için çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya dahil edilen tavşanların yaş ve ağırlıklarının birbirlerine yakın olmasına dikkat edildi. Hayvanlar sham operasyonu (kontrol grubu) ve kronik böbrek yetmezlikli (deney grubu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Tavşanlardan alınan kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Nükleer Tıp Anabilim Dalında analiz edildi. Serum kreatinin (end point kolorimetrik yöntem ile), serum üre (end point analiz ile), serbest testesteron (DSL, radioimmünoassay yöntemi ile) paratiroid hormon, folikül stimüle edici hormon, luteinize hormon, prolaktin (BioDPC, immulite 2000, enzimimmünoassay yöntemi ile), T3, T4 ve tiroid stimüle edici hormon (Abbott, AxSYM, enzimimmünoassay yöntemi ile) değerleri ölçüldü.

Tavşanların kulak veninden alınan kan numunelerinin aynı saatlerde alınmasına, uygun koşullarda ve hemen ilgili laboratuvarlara götürülmesine özen gösterildi.

III-1. Kontrol (Sham Operasyon) Grubu:

Cerrahi işlemlerden hemen önce (pre-op) tavşanların vücut ağırlıkları, serum kreatinin, üre, serbest testosteron, prolaktin, FSH, LH, T₃, T₄, TSH, PTH

düzeyleri ölçüldü. Anestezi için 25 mg / kg ketamin + 1 ml / kg fentanil kullanıldı. Batın orta hattan yapılan midline insizyonla açıldı. Böbrekler ortaya çıkarıldı ve daha sonra bu insizyon yerleri dikilerek sham operasyon tamamlandı. 2 hafta sonra serum kreatinin ve üre düzeylerine, 4 hafta sonra ise yukarıdaki tüm kan değerlerine tekrar bakıldı. 4.haftanın sonunda hayvanlar damar içine pentotal sodyum verilerek öldürüldü. Erken dönemde penis eksize edilerek korpus kavernozum dokusu çıkarıldı.

III-2. Deney (Kronik Böbrek Yetmezlikli) Grubu:

Cerrahi işlemlerden hemen önce (pre-op) tavşanların vücut ağırlıkları, serum kreatinin, üre, serbest testosteron, prolaktin, FSH, LH, T₃, T₄, TSH, PTH düzeyleri ölçüldü. Anestezi için 25 mg / kg ketamin + 1 ml / kg fentanil kullanıldı. Batın orta hattan yapılan midline insizyonla açıldı. Sol böbreğe nefrektomi yapıldı, sağ böbreğin 2/3'ü eksize edildi(parsiyel nefrektomi) insizyonlar dikilerek cerrahi operasyon tamamlandı. 2 hafta sonra serum kreatinin ve üre düzeyleri yükselen tavşanlar deneysel kronik böbrek yetmezliğinin komplikasyonlarının oluşması için 4 hafta beklenildi. Bu kriterlere uymayan hayvanlar çalışmadan çıkartıldı. Cerrahi operasyondan 4 hafta sonra yukarıdaki tüm kan değerlerine tekrar bakıldı. Serum kreatinin ve üre düzeyleri 2-3 kat artan tavşanlar kronik böbrek yetmezlikli olarak kabul edildi (97,98) ve damar içine pentotal sodyum verilerek öldürüldü. Erken dönemde penis eksize edilerek korpus kavernozum dokusu çıkartıldı. 4.haftanın sonunda serum kreatinin ve üre düzeyleri cerrahi operasyondan önceye göre 2 katına çıkmayan tavşanlar da çalışmadan çıkartıldı. Bu işlemler 17 tane tavşana uygulandı, bunlardan 3 tanesi 2.haftanın sonunda, 2 tanesi 4.haftanın sonunda çalışmadan çıkartıldı, 2 tavşan ise bu işlemler sırasında öldü.

III-3. İzole Korpus Kavernozum Şeritlerinin İn Vitro Deneylere

Hazırlanışı:

Ağırlıkları 2.5-3 kilogram olan erkek Yeni Zellanda tavşanlarından alınan penis dokusunun cilt, ciltaltı dokuları korpus spongiyozumu ve üretrası çıkarılarak korpus kavernozum elde edildi. Çevre dokulardan arındırılan korpus kavernozum dokusu herbiri yaklaşık 1.5 santimetre boyunda 4 şerit halinde kesildi. 37 °C 'de ısıtılan Krebs'Bikarbonat solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna, bir ucu organ askısına diğer ucu Grass- FT 03 Force Displacement transdüsörüne bağlanarak yerleştirildi. Korpus kavernozum şeritleri 2 gramlık ön gerilim altında, her 15 dakikada bir kez yıkanarak, 1 saat dengelenmeye bırakıldı. Bu dengelenme süresi sonunda şeritler 124 mM KCl solüsyonu ile kasıldılar. KCl uygulaması, korpus kavernozum dokusunda deney sırasında oluşması muhtemel olan spontan kasılmaları önlemek amacı ile yapıldı. Daha sonra yıkanan dokular, agonist ve antagonist maddelerin uygulanması için 30 dakika dinlenmeye bırakıldı.

Korpus kavernozum dokusundaki sinüzoidal endotelin fonksiyonelliğini anlamak için dokular fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal dozda kasılması sağlandıktan sonra, karbakol (10^{-6} M) ile gevşetildi. Böylece sinüzoid endotelinin sağlamlığı doğrulanmış oldu.

Elektriksel alan uyarımı sırasında yalnızca NANK liflerinin korpus kavernozum dokusundaki etkilerini araştırmak için banyo ortamına 10^{-5} M guanetidin, 10^{-6} M atropin ve 10^{-4} M hekzametonyum ilave edildi. Böylece EAU sırasında sempatik, parasempatik ve otonomik ganglionlardan kaynaklanan yanıtların ortadan kaldırılması amaçlandı. 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-4.1. KCl Kasılma Yanıtları:

Kontrol ve deney gruplarından alınan korpus kavernozum dokusu agonist ilaçlar verilmeden önce, 124 mM KCl ile organ banyosunda muamele edildi. KCl ile alınan kasılma yanıtları mg olarak grafiklendi.

III-5. Gevşeme Yanıtları:

III-5.1. Karbakol, Papaverin, Sodyum Nitroprussiyat, Sildenafil, Zaprinast ve Amrinon Gevşeme Yanıtları.

Her iki gruptan da elde edilen izole korpus kavernozum preparatları fenilefrin ile (10^{-5} M), submaksimal olarak kasıldıktan sonra karbakol, papaverin, sodyum nitroprussiyat, sildenafil, zaprinast ve amrinon gevşeme yanıtları kümülatif olarak alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Her 2 gruptaki gevşeme yanıtları da fenilefrinin (10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinde % gevşeme olarak grafiklendi.

III-5.2. EAU Gevşeme Yanıtları:

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen izole korpus kavernozum preparatları submaksimal konsantrasyondaki fenilefrin (10^{-5} M) ile kasıldı, banyo ortamına 10^{-5} M guanetidin, 10^{-6} M atropin ve 10^{-4} M hekzametonyum ilave edildi. Böylece EAU sırasında sempatik, parasempatik ve otonomik ganglionlardan kaynaklanan yanıtların ortadan kaldırılması amaçlandı. 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-Bikarbonat solüsyonunun içeriği mM / L olarak NaCl 118; KCl 4.7; CaCl₂ 2.5; NaHCO₃ 25; MgSO₄ 1.2; KH₂PO₄ 1.2; Glukoz 11'dir.

Deneylerde kullanılan ilaçlar:

Ketamin hidroklorür(Ketalar)(Parke Davis)

Fentanil sitrat (USP 50 mcg / ml- ampül)(Abbott)

Fenilefrin hidroklorür, guanetidin sülfat, atropin sülfat, karbakol, papaverin hidroklorid, sodyum nitroprusiyat dihidrat, hekzametonyum klorid, sildenafil sitrat, amrinon, zaprinast (sigma).

Amrinon ve zaprinast dimetil sülfoksitte (DMSO) diğer ilaçlar ise suda çözüldü ve her deney için günlük hazırlandı. Dimetil sülfoksit ile gevşeme yanıtları ayrıca alındı.

III-7. 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. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Scheffe F testi ile araştırıldı ve p değerinin 0.05'den küçük olması halinde fark anlamlı kabul edildi. Agonist ilaçların oluşturduğu maksimum yanıtın %50'sini oluşturmak için gereken konsantrasyon (EC₅₀) her bir deneyim log-konsantrasyon yanıt eğrilerinden elde edildi ve aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi.

pD₂ değerleri aşağıdaki 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 her bir deneyden elde edilen verilerin Scatchard denkleminde uygulanması ile çizilen grafiklerden saptandı.

BÖLÜM IV

BULGULAR

Deneylerin sonunda kontrol grubu ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) oluşturulmuş deney grubundaki tavşanların vücut ağırlıkları, serum kreatinin, üre, prolaktin, FSH, LH, serbest testosteron, T₃, T₄, TSH ve PTH düzeylerinin aritmetik ortalamaları cerrahi operasyondan önce (pre-op) ve cerrahi operasyondan 4 hafta sonra (post-op) belirlendi.

Gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda, vücut ağırlığı, serum kreatinin, üre, prolaktin, FSH, LH, serbest testosteron, T₃, T₄, TSH ve PTH düzeyleri cerrahi operasyondan önceki değerlere göre 4.haftanın sonunda değişmedi ($p>0.05$) (Tablo IV.1.).

KBY oluşturulmuş deney grubunda 4.haftanın sonunda vücut ağırlığı ve serbest testosteron düzeyleri belirgin olarak azaldı ($p<0.05$). Serum kreatinin, üre, T₃, T₄ ve PTH düzeyleri 4.haftanın sonunda pre-op değerlere göre anlamlı olarak arttı ($p<0.05$). Prolaktin, FSH, LH ve TSH düzeyleri değişmedi ($p>0.05$) (Tablo IV.2.).

Kontrol grubu ve KBY'li deney grubunun post-op değerleri karşılaştırıldığında deney grubunda vücut ağırlığı ve serbest testosteron düzeyleri azaldı ($p<0.05$), serum kreatinin, üre, T₃, T₄, PTH seviyeleri arttı ($p<0.05$), prolaktin, FSH, LH ve TSH düzeyleri değişmedi ($p>0.05$) (Tablo IV.3.).

Tablo IV.1. Sham operasyonlu kontrol grubu tavşanların pre-op, post-op 2.hafta ve post-op 4.hafta sonunda vücut ağırlıkları ve serum düzeyleri (aritmetik ortalama \pm standart hata) (n=10).

*p<0.05

	Pre-op	Post-op 2.hafta	Post-op 4.hafta
Vücut ağırlığı (gr)	2760 \pm 216		2910 \pm 182
Serum kreatinin (mg/dl)	1.18 \pm 0.19	1.27 \pm 0.15	1.20 \pm 0.20
Serum üre (mg/dl)	25.08 \pm 2.32	24.49 \pm 3.10	30.84 \pm 3.52
Prolaktin (ng/ml)	0.50 \pm 0.10		0.46 \pm 0.08
FSH (mIU/l)	0.11 \pm 0.03		0.13 \pm 0.01
LH (mIU/l)	0.13 \pm 0.05		0.12 \pm 0.01
S.testosteron (pg/ml)	90.64 \pm 12.85		95.0 \pm 10.90
T₃ (pg/ml)	0.48 \pm 0.12		0.53 \pm 0.20
T₄ (ng/ml)	0,10 \pm 0.01		0.11 \pm 0.02
TSH (μU/ml)	0.10 \pm 0.03		0.10 \pm 0.05
PTH (pg/ml)	0.84 \pm 0.14		0.88 \pm 0.17

Tablo IV.2. Kronik Böbrek Yetmezlikli deney grubu tavşanların pre-op, post-op 2.hafta ve post-op 4. hafta sonunda vücut ağırlıkları ve serum düzeyleri (aritmetik ortalama \pm standart hata) (n=10).

*p<0.05

	Pre-op	Post-op 2.hafta	Post-op 4.hafta
Vücut ağırlığı (gr)	2882 \pm 112		*2223 \pm 256
Serum kreatinin (mg/dl)	1.23 \pm 0.15	*2.51 \pm 0.43	*4.53 \pm 1.02
Serum üre (mg/dl)	26.33 \pm 1.52	*43.0 \pm 2.58	*64.0 \pm 4.02
Prolaktin (ng/ml)	0.50 \pm 0.01		0.50 \pm 0.02
FSH (mIU/l)	0.13 \pm 0.03		0.13 \pm 0.01
LH (mIU/l)	0.13 \pm 0.02		0.11 \pm 0.01
S.testosteron (pg/ml)	86.33 \pm 10.59		*37.0 \pm 5.56
T₃ (pg/ml)	0.43 \pm 0.13		*6.60 \pm 0.37
T₄ (ng/ml)	0,10 \pm 0.01		*0.82 \pm 0.21
TSH (μU/ml)	0.10 \pm 0.03		0.10 \pm 0.05
PTH (pg/ml)	0.72 \pm 0.12		*5.0 \pm 0.61

Tablo IV.3. Kontrol grubu ve deney grubu tavşanların post-op 4. hafta sonunda vücut ağırlıkları ve serum düzeyleri (aritmetik ortalama \pm standart hata) (n=10).
*p<0.05

	Kontrol grubu post-op 4.hafta	Deney grubu post-op 4.hafta
Vücut ağırlığı (gr)	2910 \pm 182	*2223 \pm 256
Serum kreatinin (mg/dl)	1.20 \pm 0.20	*4.53 \pm 1.02
Serum üre (mg/dl)	30.84 \pm 3.52	*64.0 \pm 4.02
Prolaktin (ng/ml)	0.46 \pm 0.08	0.50 \pm 0.02
FSH (mIU/l)	0.13 \pm 0.01	0.13 \pm 0.01
LH (mIU/l)	0.12 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01
S.testosteron (pg/ml)	95.0 \pm 10.90	*37.0 \pm 5.56
T₃ (pg/ml)	0.53 \pm 0.20	*6.60 \pm 0.37
T₄ (ng/ml)	0.11 \pm 0.02	*0.82 \pm 0.21
TSH (μU/ml)	0.10 \pm 0.05	0.10 \pm 0.05
PTH (pg/ml)	0.88 \pm 0.17	*5.0 \pm 0.61

IV-1. KCl Kasılma Yanıtları

124 mM KCl ile elde edilen kasılma yanıtının, deney grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu (Şekil IV.1.).

IV-2. Karbakol Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-5} M) ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaşıldıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda karbakol (10^{-8} - 10^{-4} M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler, pD_2 ve E_{max} değerleri üzerinden değerlendirildi.

IV-2.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etkileri

Kronik böbrek yetmezliği oluşturulan tavşanlardan, 4.haftanın sonunda alınan korpus kavernozum şeritlerinde, karbakol gevşeme yanıtlarının ve E_{max} değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05$), ancak pD_2 değerlerinin değişmediği saptandı (Şekil IV.2., Tablo IV.4.).

IV-3. Sodyum Nitroprussiyat Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-5} M) ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaşıldıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda sodyum nitroprussiyat (10^{-8} - 10^{-4} M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler, pD_2 ve E_{max} değerleri üzerinden değerlendirildi.

IV-3.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etkileri

Kronik böbrek yetmezliği oluşturulan tavşanlardan, 4.haftanın sonunda alınan korpus kavernozum şeritlerinde, sodyum nitroprussiyat gevşeme yanıtlarının E_{max} ve pD_2 değerlerinin kontrol grubuna göre değişmediği saptandı (Şekil IV.3., Tablo IV.4.).

IV-4. Papaverin Gevşeme Yanıtları

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

IV-4.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etkileri

Kronik böbrek yetmezliği oluşturulan tavşanlardan, 4.haftanın sonunda alınan korpus kavernozum şeritlerinde, papaverin gevşeme yanıtlarının E_{max} ve pD_2 değerlerinin kontrol grubuna göre değişmediği saptandı (Şekil IV.4., Tablo IV.4.).

IV-5. Elektriksel Alan Uyarısının (EAU) Oluşturduğu Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-5} M) ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaştıktan sonra, EAU ile gevşeme yanıtları alındı. Her frekansta meydana gelen gevşemeler kaydedildi.

IV-5.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etkileri

Kronik böbrek yetmezliği oluşturulan tavşanlardan, 4.haftanın sonunda alınan korpus kavernozum şeritlerinde, EAU gevşeme yanıtlarının düşük frekanslarda (1-2-4 Hz) değişmediği ($p > 0.05$), ancak yüksek frekanslarda (8-16-32-64 Hz) belirgin olarak azaldığı, ayrıca buna bağlı olarak E_{max} değerlerinin de azaldığı saptandı ($p < 0.05$) (Şekil IV.5., Tablo IV.4.).

IV-6. Fosfodiesteraz Enziminin İnhibisyonuna Bağlı Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda fenilefrin (10^{-5} M) ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaştıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda fosfodiesteraz V inhibitörleri olan sildenafil (10^{-8} - 3×10^{-4} M), zaprinast (10^{-6} - 3×10^{-4} M) ve fosfodiesteraz III inhibitörü olan amrinon (10^{-6} - 10^{-4} M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler pD_2 ve E_{max} değerleri üzerinden değerlendirildi.

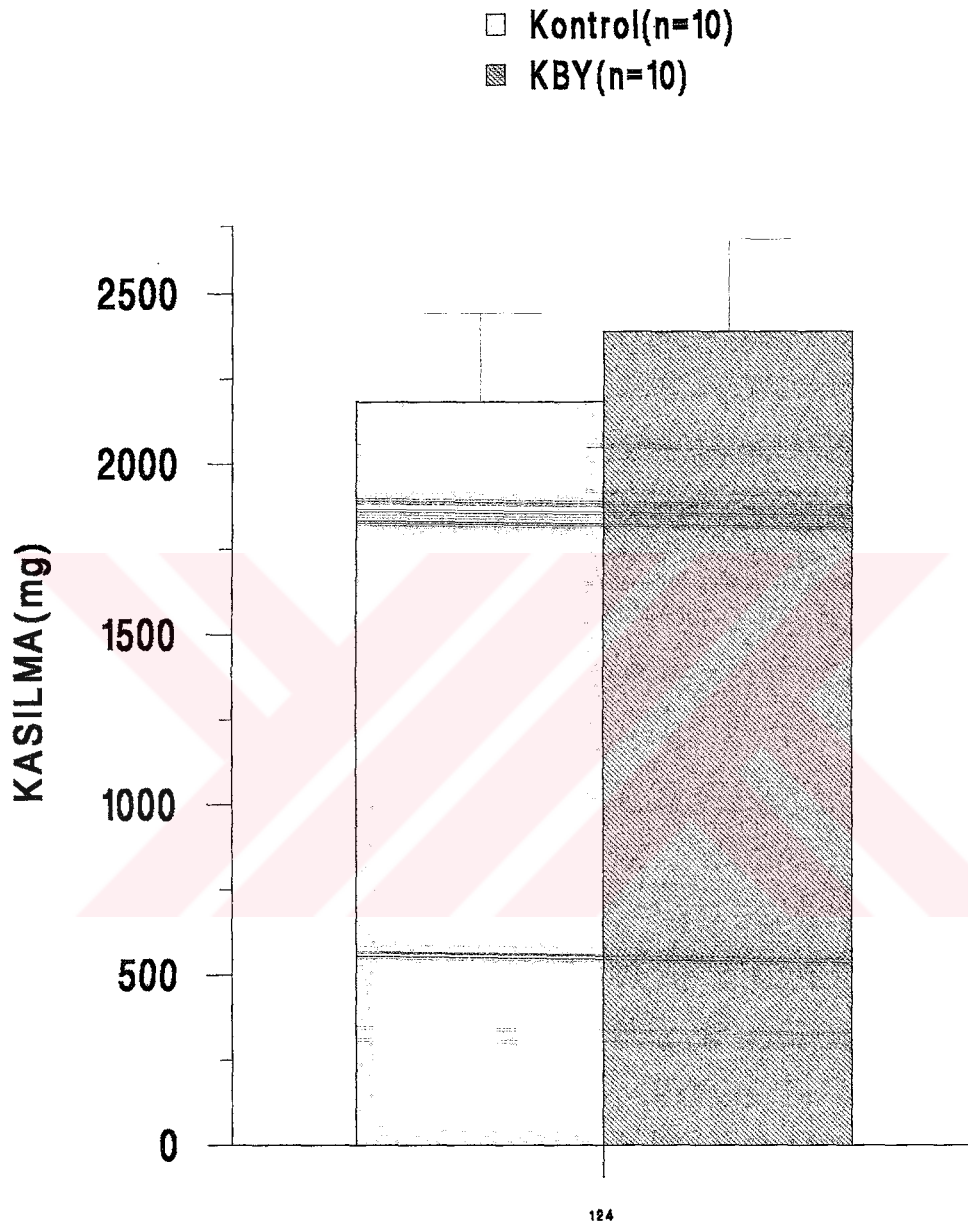
IV-6.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etkileri

Kronik böbrek yetmezliği oluşturulan tavşanlardan, 4.haftanın sonunda alınan korpus kavernozum şeritlerinde, sildenafil ve zaprinastın gevşeme yanıtlarının E_{max} değerlerinin değişmediği ve pD_2 değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığı ($p < 0.05$), amrinonun E_{max} ve pD_2 değerlerinin kontrol grubuna göre değişmediği ($p > 0.05$) saptandı. (Şekil IV.6.,7.,8., Tablo IV.4.).

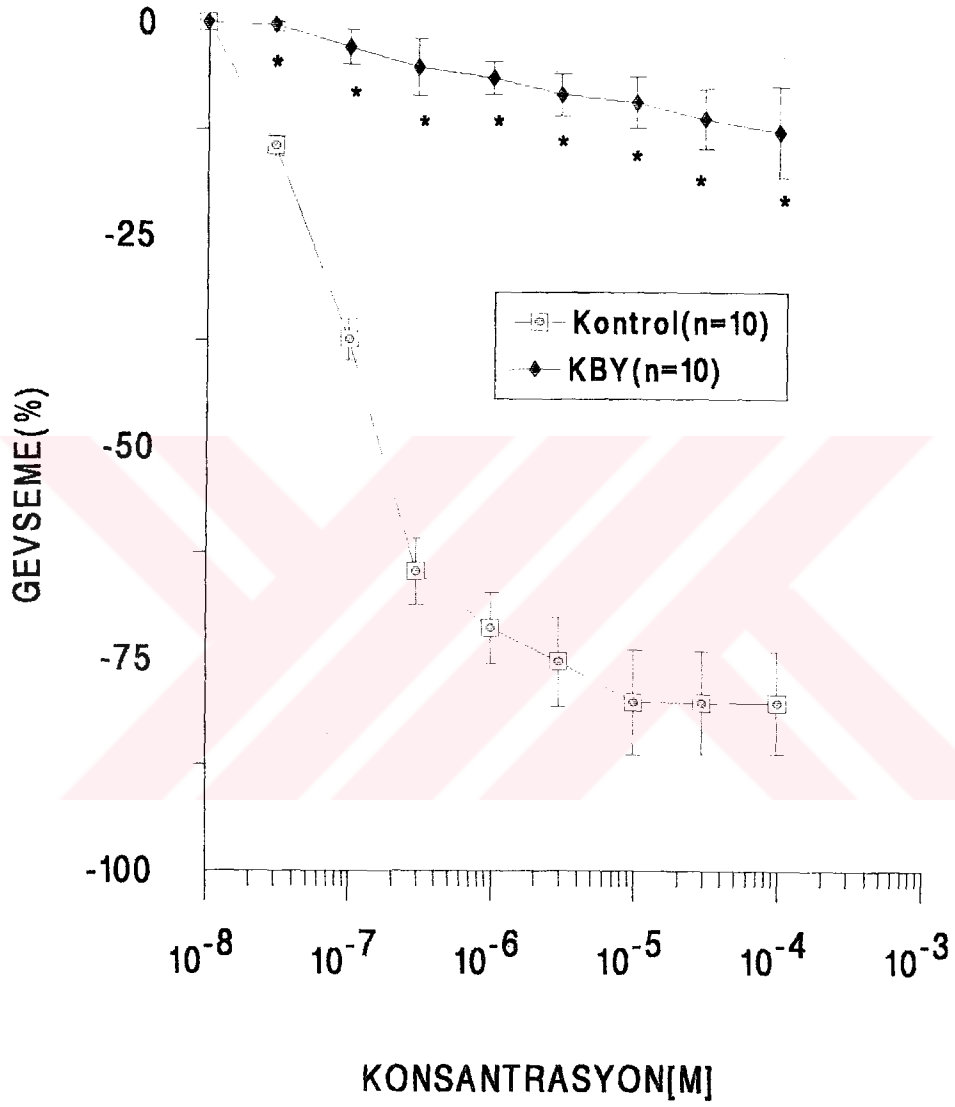


Tablo IV.4. İzole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde maksimum gevşeme E_{max} ve pD_2 değerleri. * $p < 0.05$

	<u>Kontrol</u>	<u>n</u>	<u>KBY</u>	<u>n</u>
Karbakol				
E_{max}	80.2±6.10	10	12.86±5.40*	10
pD_2	6.82±0.05	10	6.92±0.07	10
SNP				
E_{max}	96.0±4.0	10	93.0±4.30	10
pD_2	5.86±0.06	10	5.83±0.07	10
Papaverine				
E_{max}	97.2±2.2	10	98.0±1.70	10
pD_2	4.64±0.06	10	4.72±0.06	10
EAU				
E_{max}	76.2±5.10	10	30.5±4.20*	10
Sildenafil				
E_{max}	95.4±4.60	10	94.8±5.20	10
pD_2	6.15±0.04	10	5.09±0.07*	10
Zaprinast				
E_{max}	95.3±4.20	10	95.1±4.10	10
pD_2	4.84±0.05	10	4.51±0.06*	10
Amrinon				
E_{max}	87.8±5.10	10	90.4±4.80	10
pD_2	4.68±0.05	10	4.56±0.80	10

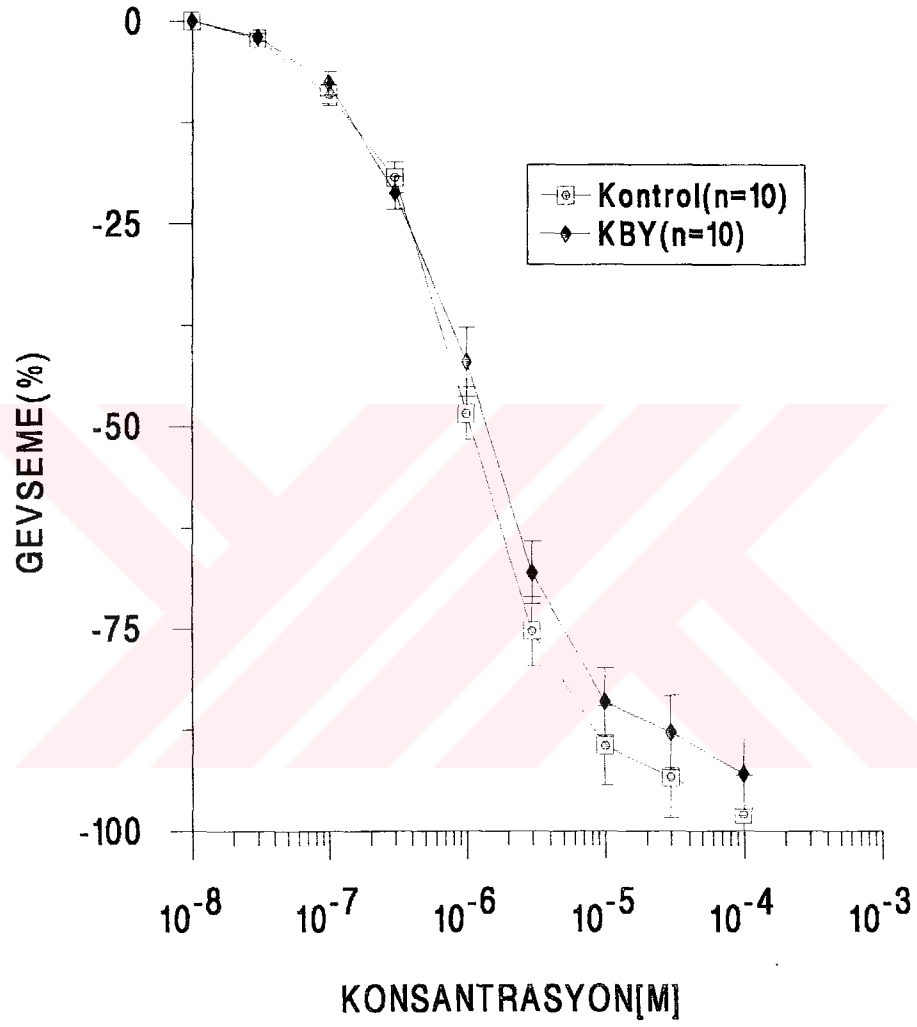


Şekil IV.1.: İzole tavşan korpus kavernozum şartlarında 124 mM KCl kasılma yanıtları.

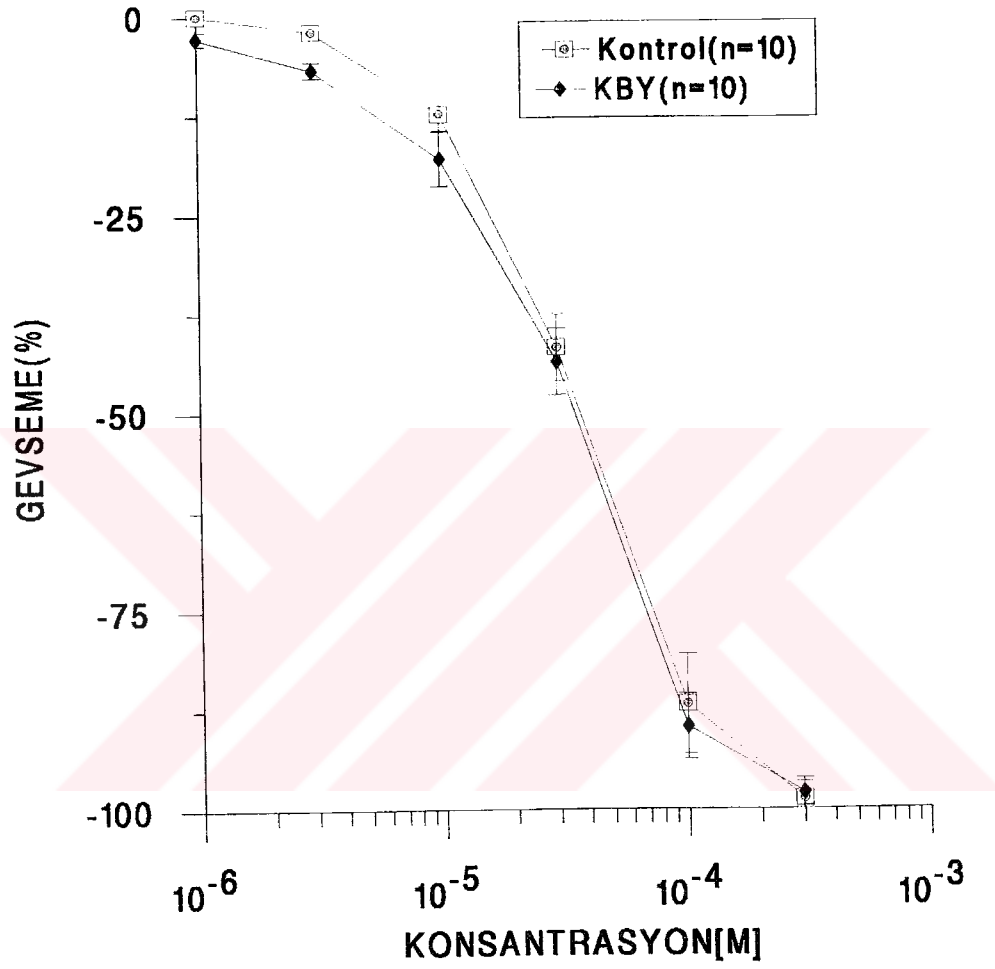


Şekil IV.2.: 10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde karbakol konsantrasyon yanıt eğrileri.

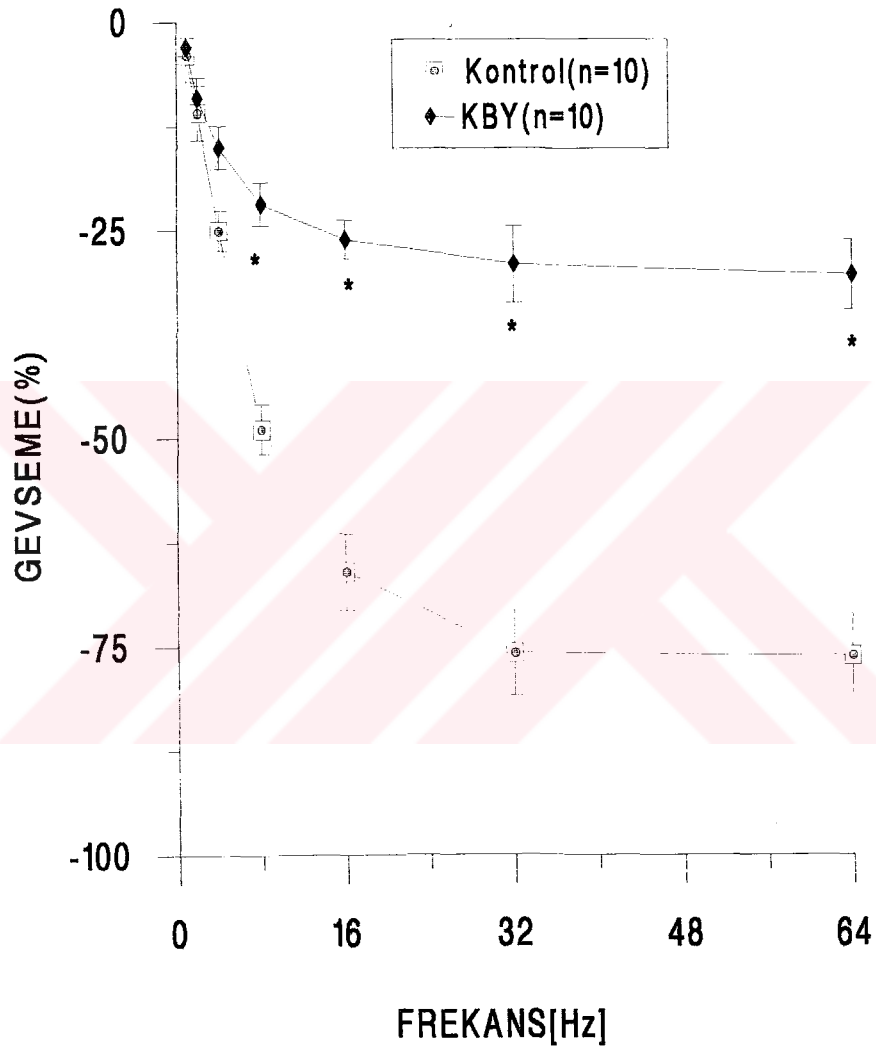
*Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$.



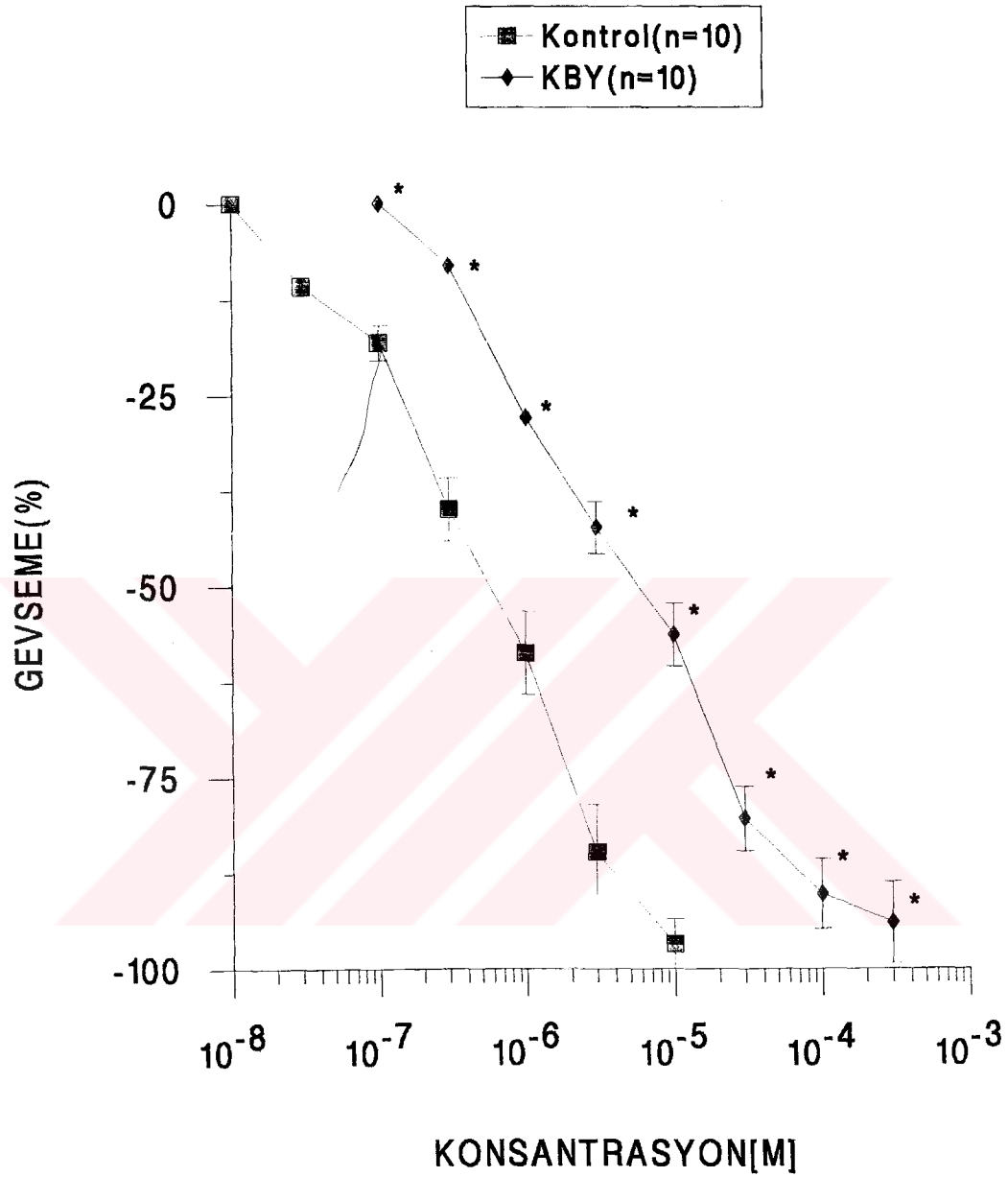
Şekil IV.3.: 10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde sodyum nitroprussiyat konsantrasyon yanıt eğrileri.



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

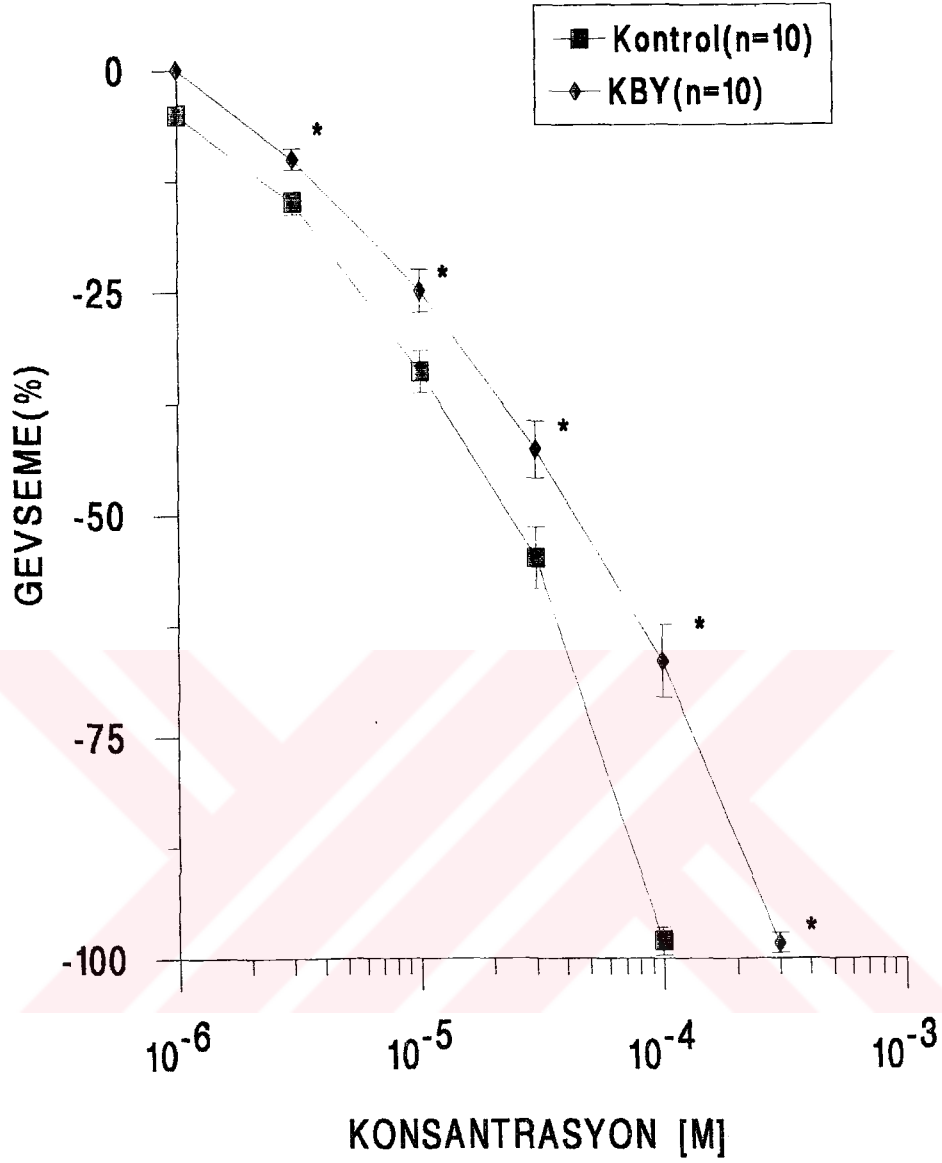


Şekil IV.5.: 10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde elektriksel alan uyarısı ile oluşan gevşeme yanıtları.
*Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$.



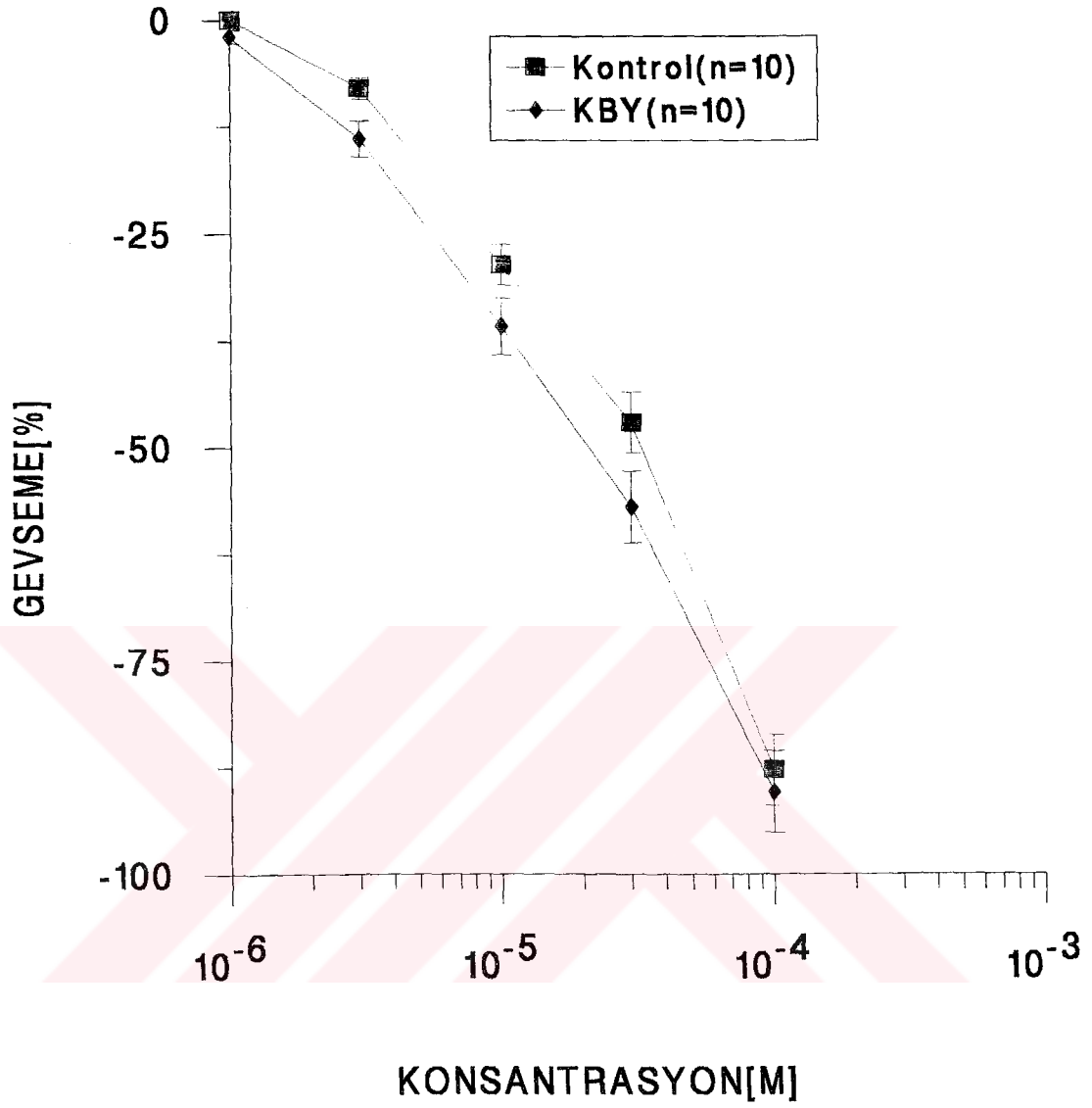
Şekil IV.6.: 10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde sildenafil konsantrasyon yanıt eğrileri.

*Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$.



Şekil IV.7.: 10^{-5} M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde zaprinast konsantrasyon yanıt eğrileri.

*Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$.



Şekil IV.8.:10⁻⁵ M fenilefrin ile kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde amrinon konsantrasyon yanıt eğrileri.

BÖLÜM V

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği oluşturulmuş tavşanların korpus kavernozum düz kasında nörojenik ve endotelyum aracılığı ile olan gevşemelerin azaldığı gösterilmiştir. 5/6 nefrektomi ile oluşturulan kronik böbrek yetmezliği modeli üremik durumun etkilerini araştırmak için iyi bir hayvan modelidir (97,98). Ayrıca serum kreatinin ve üre değerleri kronik böbrek yetmezlikli tavşanlarda önemli ölçüde yükseldi. T₃, T₄, PTH düzeyleri kronik böbrek yetmezlikli tavşanlarda artarken, serbest testosteron düzeyi azaldı. İlave olarak kronik böbrek yetmezliği oluşturulan tavşanların ağırlıklarında 4.haftanın sonunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalma olduğu görüldü.

Kronik böbrek yetmezliğinde erektil disfonksiyonun prevalansının % 20- %100 arasında olduğu ileri sürülmüştür (12,13). Üremiye bağlı impotensin etyolojisi multifaktöriyeldir. Bu faktörler arasında; üremik nöropati, hipertiroidi, hiperparatiroidi, otonomik sinir sisteminin disfonksiyonu ve düşük testosteron düzeyleri sayılabilir (12,96).

Çalışmamızda endotelden bağımsız şekilde gevşeme yanıtlarına neden olan maddelerin in vitro kullanılması sonucunda hem deney grubu hem de kontrol grubunun korpus kavernozum dokularının benzer yanıtlar verdikleri görülmüştür. Direkt düz kas gevşetici etkisi olan papaverin ile kontrol ve deney gruplarında birbirinden farklı olmayan gevşeme yanıtları alınmıştır. Bu sonuç kronik böbrek yetmezliğinde endotelden bağımsız düz kas gevşemesinin etkilenmediğini gösterir.

Potasyum klorür ile hem kontrol hem de deney grubunda birbirinden farklı olmayan kasılma yanıtları alınmıştır. Kavernozaal düz kasın korporal doku tonusunun sağlanması için, voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine sürekli kalsiyum girişi ve potasyum kanallarından potasyum çıkışı ile hiperpolarizasyon olması gereklidir (84). Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarındaki izole korpus kavernozaal şeritlerinde potasyum klorür ile birbirinden farklı olmayan kasılma yanıtlarının alınması, kronik böbrek yetmezliğinin hücre düzeyinde bu mekanizmaları etkilemediğini göstermektedir.

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 (73). Bu çalışmada papaverin ile olan gevşeme yanıtları kronik böbrek yetmezlikli deney grubu ile kontrol grubu arasında değişiklik göstermedi. Bu, üremide endotelden bağımsız düz kas gevşemesinin etkilenmediğini gösterir. Oysa papaverinin klinik uygulamalarında vasküler impotensi olan erkeklerde intrakavernöz uygulama ile tam gevşeme yanıtı alınamamaktadır (99).

Nitrik oksidin kavernozaal düz kasın ve damarlarının gevşemesinde önemli bir rolü olduğu saptanmıştır. Otonomik sinirler, korpus kavernozaal trabeküler düz kas endoteli ve otonom sinirler gevşetici nörotransmitter olan NO için birbirinden bağımsız kaynaklardır. NO'nun endoteldeki L-arjininden nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile sentezlendiği gösterilmiştir (2,44). NO sentezlendikten sonra hedef hücresi olan trabeküler düz kasta, GTP'den cGMP oluşumunu artırır ve artan cGMP düz kas gevşemesine neden olur. Kavernozaal sinirlerde, dorsal penil sinirlerin dalları ile derin kavernozaal arterlerin adventisyalardaki sinir pleksuslarında nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) varlığı gösterilmiştir (41,49,50). Kavernozaal düz kasda endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) bağlanma yerleri Feron ve arkadaşları tarafından bulunmuş ve "Caveola" olarak adlandırılmıştır (53).

Guanetidin, atropin ve heksametonyum eklenmiş ortamda elektriksel alan uyarısı ile ortaya çıkarılmış korporal düz kas gevşemesinin ortama L-NAME eklenmesi ile azalması, L-arjinin ilavesi ile tekrar artması ve tetrodotoksin

eklenmesi ile kaybolması bu gevşemenin adrenerjik ve kolinerjik olmayan nörojenik bir yoldan geliştiğini göstermektedir (42). İnsan ve tavşan korpus kavernozumunda nitrogliserin, sodyum nitroprussiyat, 3-morfolinosisidonimin (SIN-1) gibi vazodilatörlerin enzimatik ya da non-enzimatik yolla NO salarak konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdukları bilinmektedir (45).

Bu çalışmada guanetidin, atropin ve hekzametonyum eklenmiş ortamda kronik böbrek yetmezliği oluşturulmuş tavşanların trabeküler düz kaslarının elektriksel alan uyarısı ile indüklenmiş nörojenik gevşeme yanıtlarının, özellikle yüksek frekanslarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, kronik böbrek yetmezliğinde NO/cGMP yolağındaki patofizyolojik bir değişikliğe, trabeküler düz kasın gevşemesinin hasarlanmasına veya NO'ya trabeküler düz kasın duyarlılığının azalmasına bağlı olabilir. Bununla birlikte, sodyum nitroprussiyat ile kontrol grubu ve deney grubu arasında birbirinden farklı olmayan gevşeme yanıtları alınmıştır. Sodyum nitroprussiyat düz kasda nitrik okside metabolize olur. Nitrik oksit guanilat siklazı cGMP'ye dönüşümünü uyararak hücre içinde cGMP birikmesine neden olur (19). Kronik böbrek yetmezlikli tavşanlarda sodyum nitroprussiyata normal yanıtlar bu tavşanlardan alınan korporal düz kasın cGMP'ye bağımlı gevşemelerinin normal olduğunu gösterir. Bu sonuç kronik böbrek yetmezliğinde nitrik oksidin sentezlenmesinde ve/veya salıverilmesinde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir.

İnsan korpus kavernozumunun parasempatik nörotransmitter olan asetilkolin ile gevşeyebilmesi için intakt bir endotele ihtiyacı vardır. Hayvanlardan ve insanlardan alınan penil dokular histokimyasal olarak gösterilen zengin bir kolinerjik inervasyona sahiptir (7,41). Bu sinirlerden salınan asetilkolin kavernoza düz kas ve endotelyumda yerleşmiş muskarinik reseptörleri etkiler. İnsan korpus kavernozum düz kasında 4 adet muskarinik reseptör alt tipi (M_1 - M_4) gösterilmiş, düz kas üzerindeki reseptörlerin M_2 , endotelyum üzerindeki reseptörlerin M_3 olduğu ileri sürülmüştür (8). İzole korpus kavernozum düz kasında asetilkolin için bağlanma yerlerinin α adrenoreseptörlerden 15 kat daha az olduğu bulunmuştur (4). Bu hücrelerde non selektif muskarinik reseptör agonisti karbakol devamlı olarak kasılma yapar. Bu, asetilkolin ile indüklenen gevşemenin indirekt olduğunu

düzeyini artırarak yapmaktadır. Gevşetici etki de ayrıca sildenafilin cGMP'nin fosfolipaz C inhibisyonu ile hücre içi kalsiyum düzeylerini azaltmasının da katkısı olduğu ileri sürülmüştür (67,70).

Sildenafilin gevşetici etkisinin L-arjinin-NO yolağı ile olmadığı iddia edilmiştir. Çünkü, bir nitrik oksit sentaz inhibitörü olan L-NMMA bu gevşetici etkileri değiştirmez. İnternal mamariyal arter, radial arter ve ön kol venlerinde sildenafilin indüklediği gevşeme yanıtı yalnız NO/cGMP düzeylerine bağlı olmadığını desteklemektedir (100,102). Zaprinast spesifik fosfodiesteraz 5 enziminin inhibitörüdür. Köpeklerde zaprinastın intrakavernozal enjeksiyonu pelvik sinir uyarısı ile indüklenen tūmesansı artırır. Ayrıca insan korpus kavernozumunda nitrik oksit verilmesi veya elektrik alan stimūlasyonu nedeni ile olan gevşemeleri artırır. Amrinon özellikle fosfodiesteraz 3 izoenzimini inhibe eder ve cAMP düzeyini yükselterek korpus kavernozum düz kasında gevşeme yapar (101).

Bu çalışmada, hem kronik böbrek yetmezlikli hem de kontrol grubu tavşanlardan alınan ve fenilefrin ile kastırılmış kavernoöz doku şeritlerinde papaverin ve amrinon ile olan gevşeme yanıtları karşılaştırıldığında birbirinden farklı olmayan sonuçlar alınmıştır. Bununla birlikte sildenafil ve zaprinast ile olan gevşemelerde maksimum gevşeme değışmemiş fakat pD_2 değerleri üremili grupta azalmıştır. Kronik böbrek yetmezlikli deney grubunda gerek elektriksel uyarıya bağlı gerekse endotel bağımlı karbakol gevşeme yanıtlarının azalması fakat endotel bağımsız sodyum nitroprussiyat yanıtlarının değışmemesi üremide NO/cGMP yolağının etkilenmediğini düşündürür. Üremik impotensin patogenezinde düz kasın kendisine ait problemlerden daha fazla endotelyum aracılı ve non-adrenerjik ve non-kolinerjik sinirler aracılı gevşemelerin bozukluğunun önemli bir rol oynadığı düşünülebilir. Bu sonuçlar spontan NO üretiminin veya salınımının bozulduğunu düşündürür. Bu görüş doğru ise fosfodiesteraz inhibitörleri ile olan gevşemelerde E_{max} değerlerinde bir azalma olması beklenirdi. Bizim çalışmamızda fosfodiesteraz inhibitörleri ile olan gevşemelerin E_{max} değerlerinde bir azalma yoktu. Bu durum muhtemelen fosfodiesteraz inhibitörlerinin düz kasdaki direkt gevşetici etkilerine bağlı olabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde erektil disfonksiyon yaygın bir komplikasyondur. Üremideki impotensin etyolojisi multifaktöriyeldir. Kronik böbrek yetmezliğindeki erektil disfonksiyon üremik nöropati, hipertiroidizm, düşük testosteron düzeyi, hiperparatiroidizm, hiperprolaktinemi ve otonom sinir sisteminin fonksiyon bozukluğu gibi organik faktörlere bağlı olabilir (12,96). İmpotensi olan erkeklerde rutin hormonal tetkikler yapılması yönünde görüşler vardır. Eretil disfonksiyonlu hastalarda endokrinopati olma insidansı %1-45 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (88).

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 ejakulasyonun oluştuğu görülmüştür. Hipogonadizmlili erkekler psikojenik ve refleks ereksiyonlarını genellikle kaybetmişlerdir. Seksüel ilgi ve arzuları, gece ereksiyonlarının süresi ve sertliği azalmıştır. İnsan korpus kavernozumunda testosteronun kasıcı ya da gevşetici etkisi bulunmamıştır (90). Ancak testosteron ve onun metaboliti 5α dihidrotestosteronun nöronal nitrik oksit sentaz gen ekspresyonunu uyardığı ve ereksiyon boyunca penil arterler ve korpus kavernozumda nitrik oksit yapımının artmasına neden olduğu bilinen bir gerçektir (91,92).

Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği oluşturulan deney grubu tavşanların testosteron düzeylerinin kontrol grubu tavşanları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Ayrıca 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 ve korpus kavernozumda NO sentezini azaltmasının da rolü olduğu söylenebilir.

Tiroid fonksiyon bozuklukları da erektil disfonksiyon nedenleri arasında gösterilmiştir. Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm impotense neden olabilir. Hipertiroidizm sonucunda oluşan erektil disfonksiyon muhtemelen östrojen ve seks hormonu bağlayan globülinlerde artışa, hipotiroidizm durumunda gelişen

erektil disfonksiyon ise artmış prolaktin ve azalmış testosteron sekresyonuna bağlı olabilir (94).

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği oluşturulmuş deney grubundaki tavşanların serum T_3 ve T_4 düzeylerinin kontrol grubu tavşanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda karbakol ve elektriksel alan uyarısı ile oluşan gevşeme yanıtları azalmıştır. Bu gevşeme azalmasında hipertiroidi durumunda seks hormonu bağlayan globülin düzeyinin artışına bağlı serbest testosteron düzeyinin düşmesi ve nitrik oksit sentaz aktivitesinin bozulması ile penil arterler ve korpus kavernozumda NO sentezinin azalmasının da katkısının olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, deneysel kronik böbrek yetmezlikli tavşan izole korpus kavernozumlarında nörojenik ve endotele bağımlı gevşeme yanıtları bozulmuştur. Bu durum kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan erektil disfonksiyonda özellikle otonom nöropati ve endotelyal yetersizliğin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Bu duruma her iki mekanizmada da nitrik oksit sentez ve salıverilmesindeki bir değişikliğin neden olması muhtemeldir. Bununla birlikte testosteron ve tiroid hormonları düzeylerindeki değişiklikler de kronik böbrek yetmezliğindeki gevşeme yanıtlarındaki azalmalara katkıda bulunabilir. Endotelden bağımsız gevşeme yanıtları deneysel kronik böbrek yetmezlikli tavşan izole korpus kavernozumlarında değişmemiştir. Üremili hastalarda erektil impotans nedeni ile intrakavernöz ajanlar önerilecek ise endotelden bağımsız gevşemeye neden olanlar tercih edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliğinde oluşan erektil disfonksiyonun olası mekanizmalarını netleştirmek için özellikle hormonal değişikliklerin ayrı ayrı ve daha ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir.

BÖLÜM VI

KAYNAKLAR

- 1.Christ G.J., Penis as a vascular organ. Urol. Clin. North. Am., 22:727-747, 1995.
- 2.Andersson K.E., Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol. Rev., 750: 191-236, 1995.
- 3.Pickard R.S., King P. Corpus cavernosal relaxation in impotent men. Br. J. Urol., 74: 485-491, 1994.
- 4.Costa P., Soulie-Vassal M.L., Sarrazin B., Rebillard X., Navrotil H., Bali J.P. Adrenergic reseptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum. The Journal of Urology, 150: 859-863, 1993.
- 5.Goepel M., Krege S., Price D.T., Michelotti G.A., Schwinn D.A. Michel M.C. Characterization of alpha-adrenoceptor subtypes in the corpus cavernosum of patients undergoing sex change surgery. J. Urol., 162: 1793-1799, 1999.
- 6.Traish A.M., Moreland R.B., Huang Y.H. Goldstein I. Expression of functional alpha-2-adrenergic reseptor subtypes in human corpus cavernosum and in cultured trabecular smooth muscle cells. Recept. Signal Transduct. 7:121-132, 1997.
7. Hedlund P., Alm P. Andersson K.E. NO synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. Br. J. Pharmacol, 127: 349-360, 1999.
- 8.Traish A.M., Palmer M.S., Goldstein I. Moreland R.B. Expression of functional muscarinic acetylcholine reseptor subtypes in human corpus cavernosum and in cultured smooth muscle cells. Receptor. 5: 159-176, 1995.

9. Andersson K.E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscle and penile erectile tissues. *Am. Soc. Pharmacol. Experiment. Therap.* 45: 285-291, 1993.
10. Cartledge J.J., Minhas S., Eardly I. Morrison J.F. Endothelial and neuronal derived nitric oxide mediated relaxation of corpus cavernosal smooth muscle in a rat in vitro, model of erectile function. *Int. J. Impot. Res.* 12: 213-221, 2000.
11. Andersson K.E. Pharmacology of penile erection. *Pharmacological Reviews.* 53: 417-450, 2001.
12. Palmer B.F. Sexual dysfunction in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10: 1381, 1999.
13. Campese V.M., Liu C.L. Sexual dysfunction in uremia. Endocrine and neurological alterations. *Contrib. Nephrol.* 77: 1, 1990.
14. Hinnan F. Structure and function of the penis and male urethra. in : *Atlas of Urosurgical Anatomy*, Pages 440-448, W.B. Saunders Company, USA., 1993.
15. Brotto L.A., Gorzalka B.B. Melatonin enhances sexual behavior in the male rat. *Physiol. Behav.* 68: 483-486, 2000.
16. 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.
17. O'leary M.P., Lue T.F. Penile function. in: *Pathophysiologic principles of urology*, Pages 181-207 , Grannum R.S. Blackwell Scientific Publications USA., 1994.
18. Lue T.F., Tanagho E.A. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J.Urol.*, 137: 829, 1987.
19. 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.
20. Dail W. G. Autonomic innervation of male genitalia, in the autonomic nervous system, nervous control of the urogenital system. Harwood Academic Publishers, London, UK. 6: 69-101, 1993.

21. Lundberg J.M. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system. *Pharmacol Rev.* 48: 113-178, 1996.
22. Levin R.M., Wein A.J. Adrenergic alpha-receptors outnumber beta-receptors in human penile corpus cavernosum. *Invest. Urol.* 18: 225-228, 1980.
23. Reilly C.M., Stopper V.S., Mills T. Androgens modulate the alpha-adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. *J. Androl.* 18: 26-31, 1997.
24. 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.
25. 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: 285, 1993.
26. Sironi G., Colombo D., Paggesi E., Leonardi A., Testa R., Rampin O., Bemobe J., Giuliano F. Effects of intracavernous administration of selective antagonist of alpha1-adrenoceptor subtypes on erection in anesthetized rats and dogs. *J. Pharmacol Exp. Ther* 292: 974-981, 2000.
27. 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.
28. Simonsen U., Prieto D. Hernandez M. Saenz de Tejada I., Garcia-Sacristan A. Prejunctional alpha-2 adrenoceptors inhibit nitrenergic neurotransmission in horse penile resistance arteries. *J. Urol.* 157: 2356-2360, 1997.
29. de Tejada I., Kim N.N. Goldstein I., Traish A.M. Regulation of pre-synaptic alpha adrenergic activity in the corpus cavernosum. *Int. J. Impot Res.* 12: 20-25, 2000.
30. Cellek S., Moncada S. Nitrenergic control of peripheral sympathetic responses in the human corpus cavernosum: as comparison with other species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94: 8226-8231, 1997.

- 31.** Saenz de Tejada I., Carson M.P., de las Morenas A., Goldstein I., Traish A.M. Endothelin: localization, synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am. J. Physiol.* 261: H1078-1085, 1991.
- 32.** 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.
- 33.** Christ G.J., Lerner S.E., Kim D.C., Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction: Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J. Urol.* 154: 1998-2003, 1995.
- 34.** Becker A.J., Uckert S., Stief C.G., Truss M.C., Hartman U., Sohn M., Jonas U. Systemic and cavernous plasma levels of endothelin-1 in healthy males during different functional conditions of the penis. *World J. Urol.* 18: 227-231, 2000.
- 35.** Holmquist F., Persson K., Garcia-Pascual A., Andersson K.E. Phospholipase-C activation by endothelin-1 and noradrenaline in isolated penile erectile tissue from rabbit. *J. Urol.* 147: 1632-1635, 1992.
- 36.** Dai Y., Pollock D.M., Lewis R.L., Wingard C.J., Stopper V.S., Mills T.M. Receptor-specific influence of endothelin-1 in the erectile response of the rat. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279: R25-R30, 2000.
- 37.** Becker A.J., Uckert S., Stief C.G., Scheller F., Knapp W.H., Hartmann U., Jonas U. Possible role of bradyinin and angiotensin II in the regulation of penile erection and detumescence. *Int. J. Impot Res.* P18: 26-30, 2000.
- 38.** Comiter C. V., Sullivan M.P., Yalla S.V., Kifor I. Effect of angiotensin II on corpus cavernosum smooth muscle in relation to nitric oxide environment: In vitro studies in canines. *Int. J. Impot Res.* 9: 135-140, 1997.
- 39.** Kifor I., Williams G.H., Vickers M.A., Sullivan M.P., Jodbert P., Dluhy R.G. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. Angiotensin peptide content secretion and effects in the corpus cavernosum. *J. Urol.* 157: 1920-1925, 1997.
- 40.** Park J.K., Kim S.Z., Park Y.K., Cho K.W. Renin angiotensin system in rabbit corpus cavernosum: functional characterization of angiotensin II receptors. *J. Urol.* 158: 653-658, 1997.

- 41.**Hedlund P., Ny L., Alm P., Andersson K.E. Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme- oxygenase. *J. Urol.* 164: 868-875, 2000.
- 42.**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.
- 43.**Klinge E., Sjöstrant N.O. Suppression of the excitatory adrenergic neuro transmission ; a possible role of cholinergic nerves in the retractor penis muscle. *Acta. Physiol. Scand.* 100: 368-376, 1997.
- 44.**Burnett A.L. Nitric oxide in the penis: Physiology and pathology. *J. Urol.* 157: 320-324, 1997.
- 45.**Bush P.A., Aronson W.J. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J. Urol.* 147: 1650-1655, 1992.
- 46.**Burnett A.L., Nelson R.J., Calvin D.C., Liu J.X., Demas G.E., Klein S.L., Kriegsfeld L.J., Dawson V.L., Dawson T.M., Snyder S.H. Nitric oxide dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol. Med.* 2: 288-296, 1996.
- 47.**Dail W. G., Barba V., Leyba L., Galindo R. Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. *Cell. Tissue Res.* 282: 109-116, 1995.
- 48.**Knispel H.H., Goessl C., Beckman R. Nitric oxide mediated relaxation in rabbit and human corpus cavernosum smooth muscle. *Urol. Res.* 20: 253-257, 1992.
- 49.**Hedlund P., Aszodi A., Pfeifer A., Alm P., Hofmann F., Ahmad M., Fassler R., Andersson K.E. Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 2349-2354, 2000.
- 50.**Bloch W., Klotz T., Sedlacek P., Zumbe J., Engelmann U., Addicks K. Evidence for the involvement of endothelial nitric oxide synthase from smooth muscle cells in the erectile function of the human corpus cavernosum. *Urol. Res.* 26: 128-135, 1998.
- 51.**Rajasekaran M., Mondal D., Agrawal K., Chen I.L., Hellstrom W., Sikka S. Ex vivo expression of nitric oxide synthase isoforms (eNOS/iNOS) and calmadulin in human penile cavernosal cells. *J. Urol.* 160: 2210-2215, 1998.

- 52.** Stanarius A., Ückert S., Machtens S.A., Stief C.G., Wolf G., Jonas U. Immunocytochemical distribution of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in human corpus cavernosum. *J. Urol.* 161: 221, 1999.
- 53.** Feron O., Dessy C., Moniotte S., Desager J.P., Balligand J.L. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J. Clin. Invest.* 103: 897-905, 1999.
- 54.** Mills T.M., Lewis R.W. The role of androgens in the erectile response. *Mol. Urol.* 3: 75-86, 1999.
- 55.** Penson D.F., Ng C., Cai L., Rajfer J., Gonzalez- Cadavid N.F. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol. Reprod.* 55: 567-574, 1996.
- 56.** Lugg J., Ng C., Rajfer J., Gonzalez- Cadavid N.F. Cavernosal nerve stimulation in the rat reverses castration- induced decrease in penile NOS activity. *Am. J. Physiol.* 271: E354-E356, 1996.
- 57.** Rehman J., Chenven E., Brink P., Peterson B., Walcott B., Wen Y.P., Melman A., Christ G. Diminished neurogenic but not pharmacological erections in the 2-to 3-month experimentally diabetic F- 344 rat. *Am. J. Physiol.* 272: 1960-1971, 1997.
- 58.** Seftel A.D., Vaziri N.D., Ni Z., Razmjouei K., Fogarty J., Hampel N., Polak J., Wang R.Z., Ferguson K., Block C., Haas C. Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology* 50: 1016-1026, 1997.
- 59.** Cartledge J.J., Eardley I., Morrison J.F. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. *Br. J. Urol. Int.* 85: 735-741, 2000.
- 60.** Kirkeby H.J., Svane D. Role of the L-arginine/nitric oxide pathway in relaxation of isolated human penile cavernous tissue and circumflex veins. *Acta Physiol. Scand.* 1993.
- 61.** Kim S.Z., Kim S.H., Park J.K., Koh G.Y., Cho K.W. Presence and biological activity of C-type natriuretic peptide-dependent guanylate cyclase- coupled receptor in the penile corpus cavernosum. *J. Urol.* 159: 1741-1746, 1998.

- 62.**Mulsch A., Bauersachs J., Shafer A., Stasch J.P., Kast R., Busse R. Effect of YC-1 and NO- independent superoxide- sensitive stimulator of soluble guanylyl cyclase on smooth muscle responsiveness to nitrovasodilators. *Br. J. Pharmacol.* 120: 681-689, 1997.
- 63.**Lee Y.C., Martin E., Murad F. Human recombinant soluble guanylyl cyclase expression, purification and regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 10763-10768, 2000.
- 64.**Wohlfart P., Malinski T., Ruetten H., Schindler U., Linz W., Schoenafinger K., Strobel H., Wiemer G. Release of nitric oxide from endothelial cells stimulated by YC-1 an activator of soluble guanylyl cyclase. *Br. J. Pharmacol* 128: 1316-1322, 1999.
- 65.**Pfeifer A., Klatt P., Massberg S., Ny L., Sausbier M., Hirneiss C., Wank G.X., Korth M., Aszodi A., Andersson K.E., Krombach F., Mayerhofer A., Ruth P., Fassler R., Hofmann F. Defective smooth muscle regulation in cGMP kinase I deficient mice. *EMBO. J.* 17: 3045-3051, 1998.
- 66.**Klotz T., Bloch W., Zimmermann J., Ruth P., Engelmann U., Addicks K. Soluble guanylate cyclase and cGMP- dependent protein kinase I expression in the human corpus cavernosum. *Int. J. Impot. Res.* 12: 157-164, 2000.
- 67.**Küthe A., Wiedenroth A., Magert H.J., Uckert S., Forssmann W.G., Stief C.G., Jonas U. Expression of different phosphodiesterase genes in human cavernous smooth muscle. *J. Urol.* 165: 280-283, 2001.
- 68.**Soderling S.H., Beavo J.A. Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterase and new functions. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 12: 174-179, 2000.
- 69.**Fawcett L., Baxendale R., Stacey P., McGrouther C., Harrow I., Soderling S.H., Hetman J., Beavo J.A., Phillips S.C. Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 3702-3707, 2000.

- 70.**Lin C.S., Lau A., Tu R., Lue T.F. Expression of three isoforms of cGMP binding cGMP- specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile cavernosum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 268: 628-635, 2000.
- 71.**Dail W. G., Galindo R., Leyba L., Barba V. Denervation induced changes in perineuronal plexuses in the major pelvic ganglion of the rat: Immunohistochemistry for vasoactive intestinal polypeptide and tyrosine hydroxylase and histochemistry for NADPH diaphorase. *Cell. Tissue Res.* 287: 315-324, 1997.
- 72.**Hedlund P., Alm P., Ekstrom P., Fahrenkrug J., Hannibal J., Hedlund H., Larsson B., Andersson K.E. Pituitary adenylate cyclase- activating polypeptide helospectin and vasoactive intestinal polypeptide in human corpus cavernosum. *Br. J. Pharmacol* 116: 2258-2266, 1995.
- 73.**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.
- 74.**Kim Y.C., Kim J.H., Davies M.G., Hagen P.O., Carson C.C. Modulation of vasoactive intestinal polypeptide- mediated relaxation by nitric oxide and prostanoids in the rabbit corpus cavernosum. *J. Urol.* 153: 807-810, 1995.
- 75.**Suh J.K., Mun K.H., Cho C.K., Shin H.C., Kim Y.S., Park T.C. Effect of vasoactive intestinal peptide and acetylcholine on penile erection in the rat in vivo. *Int. J. Impot. Res.* 7: 111-118, 1995.
- 76.**Minhas S., Cartledge J., Eardley I. The role of prostaglandins in penile erection. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 62: 137-146, 2000.
- 77.**Lee S.W., Wang H.Z., Zhao W., Ney P., Brink P.R., Christ G.J. Prostaglandin E1 activates the large-conductance KCa channel in human corporal smooth muscle cells. *Int. J. Impot. Res.* 11: 189-199, 1999.
- 78.**Palmer L.S., Valcic M., Giraldi A.M., Wagner G., Christ G.J. Characterization of cyclic AMP accumulation in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. *J. Urol.* 152: 1308-1314, 1994.

- 79.**Kaplan S.A., Reis R.V., Kohn I.J., Shabsigh R., Te A.E. Combination therapy using oral alpha-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. *Urology* 52: 739-743, 1998.
- 80.**Tong Y.C., Broderick G., Hypolite J., Levin R.M. Correlations of purinergic, cholinergic and adrenergic functions in rabbit corporal cavernosal tissue. *Pharmacology* 45: 241-249, 1992.
- 81.**Takahashi Y., Ishii N., Lue T.F., Tanagho E.A. Effects of adenosine on canine penile erection. *J. Urol.* 148: 1323-1325, 1992.
- 82.**Filippi S., Amerini S., Maggi M., Natali A., Ledda F. Studies on the mechanisms involved in the ATP-induced relaxation in human and rabbit corpus cavernosum. *J. Urol.* 161: 326-331, 1999.
- 83.**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.
- 84.**Christ G.J. Gap junctions and ion channels: relevance to erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 12: 15-25, 2000.
- 85.**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.
- 86.**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.
- 87.**Lee S. W., Wank H.Z., Christ G.J. Characterization of ATP sensitive potassium channels in human corporal smooth muscle cells. *Int. J. Impot. Res.* 11: 179-188, 1999.
- 88.**Faiman C. Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin. J. Med.* 60: 428-429, 1993.

- 89.**Korenman S.G., Morley J.E., Mooradian A.D. Secondary hypogonadism in older men: Its relationship to impotence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70: 963, 1990.
- 90.**Bhasin S. Clinical review: Androgen treatment of hypogonadal men. *J. Clin. Endoc. Metab.* 74: 1221-1225, 1992.
- 91.**Lugg J.A., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.F. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology* 136: 1495-1501, 1995.
- 92.**Schirar A., Bonnefond C., Meusnier C. Androgens nitric oxide synthase messenger ribonucleic acid in neurons of the major pelvic ganglion in the rat. *Endocrinology* 138: 3093-3102, 1997.
- 93.**Leanerd M.P., Nickel C.J., Morales A. Hyperprolactinemia and impotence. *J. Urol.* 142: 992-994, 1989.
- 94.**Braunstein G.D. Endocrine causes of impotence. Optimistic outlook for restoration of potency. *Postgrad Med*, 74: 207, 1983.
- 95.**Salvatierra O., Fortmann J.L., Belzer F.O. Sexual function of males before and after renal transplantation. *Urology* 5: 64, 1975.
- 96.**Junemann K.P., Perrson-Junemann C., Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Sem. Urol.* 8: 80, 1990.
- 97.**Gotloib L., Crassweller P., Rodella H. Experimental model for studies of continuous peritoneal dialysis in uremic rabbits. *Nephron*, 31: 254-259, 1982.
- 98.**Oreopoulos K.A., Balaskas V.E., Rodella H. An animal model for the study of amino acid metabolism in uremia and during peritoneal dialysis. *Peritoneal Dial. Int.* 13: 499-507, 1992.
- 99.**Knispel H.H., Goessl C., Bechmann R. Effect papaverine and prostoglandin E1 on corpus cavernosum smooth muscle of arterigenically and diabetically. *Eur. Urol.* 26: 35-39, 1994.
- 100.**Jeremy J.Y., Ballard S.A., Naylor A.M., Miller M.A., Angelini G.D. Effects of sildenafil a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor and papaverine on cGMP and cAMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro. *Br. J. Urol.* 79: 958-963, 1997.

101.Thompson W.J. Cyclic nucleotide phosphodiesterases pharmacology, biochemistry and function. *Pharmacol Ther.* 51: 13-33, 1991.

102.Chuang A.T., Strauss J.D., Murphy R.A., Steers W.D. Sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, specifically amplifies endogenous cGMP-dependent relaxation in rabbit corpus cavernosum smooth muscle in vitro. *J. Urol.* 160: 257-261, 1998.

