



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİAPİZM MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA OKSİTOSİN
UYGULAMASININ PENİS DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Engin KÖLÜKÇÜ

UZMANLIK TEZİ

**TOKAT
2016**



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRIAPİZM MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA OKSİTOSİN
UYGULAMASININ PENİS DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Engin KÖLÜKÇÜ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

**TOKAT
2016**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çalışma olanağı bulduğum, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Üroloji AD değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ'a, Prof. Dr. Fikret ERDEMİR'e, Doç. Dr. Nihat ULUOCAK'a, Doç. Dr. Doğan ATILGAN'a, uzmanlık eğitimim sırasında beraber çalışmaktan onur duyduğum arkadaşlarım Dr. Fatih FIRAT'a, Dr. Yusuf GENÇTEN'e, Dr. Şahin KILIÇ'a, Dr. Salih Rahman CEYLAN'a ve Dr. Emre ALKAN'a, başta ameliyathane personelimiz Murat KEFÇİOĞLU olmak üzere tüm Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına ve çalışmanın editörlüğünü yapan Uzm. Fiz. Engin KARAARSLAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşim Vildan KÖLÜKÇÜ'ye ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Engin KÖLÜKÇÜ

2016

ÖZET

Priapizm, cinsel uyarıdan bağımsız olarak uzamış istenmeyen ereksiyon durumu olarak tanımlanabilir. İskemik, non iskemik ve tekrarlayan olmak üzere üç tipi bulunan priapizm; hızlı tedavi gerektiren ürolojik bir acildir. Priapizm tedavisinden sonra dokuların tekrar kanlanması ile iskemi reperfüzyon hasarı geliştiği ve buna bağlı erektil fonksiyon bozuklukları doğabileceği bilinmektedir. Temel fonksiyonu süt salgılanması olan ve doğum eylemi sırasında önemli rol oynayan oksitosinin son yıllarda erkek üreme sistemi de dahil olmak üzere vücudun birçok yerinde fonksiyonunun ve reseptörlerinin varlığı ortaya konarak antioksidatif, antiinflamatuvar, immunomodülatör ve antiapoptotik etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada priapizm sonrası dokunun tekrar kanlanması ile gelişen iskemi reperfüzyon hasarında oksitosinin penis dokusu üzerindeki lokal etkilerinin histolojik olarak ve alınan kan örnekleri ile de sistemik etkilerinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmada toplam 40 adet Wistar Albino türü erkek rat kullanıldı ve deney hayvanları eşit olarak 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (n=10) olarak belirlenen ratlara ek tıbbi müdahalede bulunulmamıştır. Grup 2 de bulunan ratlara priapizm modeli oluşturulmuştur. Grup 3 de yer alan ratlarda priapizm modeli oluşturulmuş takibinde priapizm sonlandırılarak reperfüzyon hasarı değerlendirilmiştir. Grup 4 de bulunan ratlara ise reperfüzyon oluşturulmadan önce oksitosin (i.p, 0,5 ug/kg) verilerek oksitosinin iskemi reperfüzyon hasarı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Tüm ratlara penektomi uygulanarak, vena cava inferiordan 5cc kan örneği alınmıştır.

Bu çalışmada, priapizmin tedavi edilmesi sonucu oluşan iskemi reperfüzyon hasarında gerek histopatolojik olarak doku düzeyinde, gerekse oksidatif hasarı gösteren biyokimyasal parametreler düzeyinde oksitosin uygulamasının anlamlı etkileri olduğu, kavernoza dokuda priapizm sonucunda meydana gelen iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkinliğinin olduğu ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak, meydana gelebilecek iskemi reperfüzyon hasarı ve doku düzeyinde olumsuz etkilere neden olarak cinsel işlev bozukluğuna sebep olan priapizmin standart tedavisine ek olarak oksitosin uygulamasının, penis dokusunda meydana gelen oksidatif hasarı azaltması ve sistemik düzeyde iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı etkileri nedeniyle klinik pratikte kullanılabileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: İskemik priapizm, iskemi reperfüzyon hasarı, oksitosin

ABSTRACT

Priapism is defined as an undesirable and prolonged erection without sexual stimulation. It is a urological emergency requiring immediate treatment and classified in three types as ischemic, non-ischemic and recurrent priapism. After treatment of priapism, blood supply can cause ischemia-reperfusion injury in the tissue, and erectile dysfunction may arise accordingly. With a main function of milk secretion and important role in birth, it has been revealed that oxytocin has many functions in different parts of the body including the male reproductive system, as well. The antioxidative, antiinflammatory, immunomodulatory and antiapoptotic effects of oxytocin has also been shown. In this study, it was aimed to show the effects of oxytocin administration on penile tissue and systemic effects in blood by production of ischemia reperfusion injury with a rat priapism model.

A total of 40 Wistar albino male rats were used in this study and the experimental animals were divided into 4 groups. No medical intervention was executed in the control group (n = 10). A priapism model was created in Group 2.rats. In addition to priapism, reperfusion injury was also performed in Group 3 animals. In Group 4 oxytocin (i.p, 0,5 ug/kg) was administered to the rats before the reperfusion injury. Penectomy was made to all rats and 5 cc blood was drawn from the inferior vena cava.

In this study it was shown that the application of oxytocin before reperfusion in a model of ischemic priapism has potential protective effects on histopathological injury and significant impact on the levels of biochemical parameters indicating oxidative damage. The results of this study showed that priapism caused oxidative injury in cavernosal tissues, and treatment with oxytocin alleviated these effects.

In conclusion, it can be extrapolated that oxytocin that decreased the oxidative injury in penil tissue and systemic effects of IR injury, may be used as an antioxidant agent in additional treatment of ischemic priapism, that caused erectile dysfunction because of IR injury and negative effects on cavernosal tissue, in the future urology practice

Keywords: Ischemic priapism, ischemic reperfusion injury, oxytocin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Penis Anatomisi	2
2.1.1. Korpus Kavernozum	2
2.1.2. Korpus Spongiozum	3
2.1.3. Penisin Arterleri	3
2.1.4. Penisin Venleri	4
2.1.5. Penisin Lenfatikleri	4
2.1.6. Penisin İnervasyonu	4
2.2. Ereksiyon Fizyolojisi	7
2.3. Priapizm	10
2.3.1. Priapizmin Tanımı ve Tarihçesi	10
2.3.2. Priapizmin Epidemiyoloji ve Etiyoloji	12
2.3.3. Priapizmin Patofizyolojisi	12
2.3.4. Priapizmin Tanısı	14
2.3.5. Priapizmin Tedavisi	15
2.3. Oksitosin	18
2.4. İskemi Reperfüzyon Hasarı	19
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	24
3.1. Deney Hayvanları ve Priapizm Modeli	24
3.2. Deney Sırasında Uygulanan Anestezi	30
3.3. Denek Hayvanlarında Ereksiyon ve Priapizm Oluşturulması	31

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme	31
3.5. Patolojik Değerlendirme	33
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53



KISALTMALAR

A: Arter

ATP: Adenozintrifosfat

AMP: Adenozinmonofostat

BH4: Tetrahidrobiyopterin

°C: Santigrat derece

Ca: Kalsiyum

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

Cc: Kübik santimetre

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

GMCSF: Granulosit-makrofaj koloni-stimulating faktör

Cm: Santimetre

CRP: C reaktif protein

Cu: Bakır

DNA: Deoksiribonükleik asit

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

ED: Erektile disfonksiyon

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz

Fe: Demir

Fr: French

G: Gauge

GC: Guanilat siklaz

GSHPx: Glutatyon peroksidaz

GSSG: Glutatyon

GTP: Guanozin trifosfat

HADYEK: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

H₂O₂: Hidrojen peroksit

H₂O: Su

HO: Hidroksit

ICAM-1: İnterselüler adhezyon molekülü 1

İL: İnterlökin

K: Potasyum

KAT: Katalaz

KDH: Ksantin dehidrojenaz

Kg: Kilogram

KO: Ksantin oksidaz

L: Litre

MDA: Malondialdehit

Mg: Miligram

Ml: Mililitre

Mm: Milimetre

MMAS: Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması

MPOA: Medial preoptik alan

Na: Sodyum

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz

NADP: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NBT: Nitroblue tetrazolium

NF-kB: Nükleer transkripsiyon faktörleri

Nm: Nanometre

nNOS: Nörojenik nitrik oksit sentaz

NO: Nitrik oksit
NOS: Nitrik oksit sentaz
NNDA: N-naftiletilen diamin
PC: Protein karbonil
PCO₂: Karbondioksitin kısmi basıncı
PDE5: Fosfodiesteraz 5
PECAM-1: Trombosit-endotel hücresi adhezyon molekülü 1
PG: Prostaglandin
PO₂: Oksijenin kısmi basıncı
PMNL: Polimorfonükleer lökositler
PSGL-1: P-selektin glikoprotein 1
PVN: Paraventriküler nükleus
REM: Hızlı göz hareketi
RhoA: Ras homolog gene family, member A
SOD: Süperoksit dismutaz
SOR: Serbest oksijen radikalleri
TBA: Tiyobarbitürik asit
TGF: Transforming growth faktör
TNF: Tümör nekroz faktör
TxA₂: Tromboksan A₂

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1. Penisin enine kesiti	2
2. Penisin enine kesiti ve arteriyel dolaşımı	5
3. Penisin venöz drenajı	6
4. Penisin inervasyonu	6
5. Flask durumunda korpus kavernozum ve damarları	8
6. Erekte durumda korpus kavernozum ve damarlar	10
7. Toprağın bereket tanrısı Priapus	11
8. Oksitosinin yapısı	18
9. Grupların inflamasyon düzeyleri	34
10. Grupların vazokonjesyon düzeyleri	35
11. Grupların deskuamasyon düzeyleri	35
12. Grupların ödem düzeyleri	36
13. Grupların ortalama serum SOD düzeyleri	40
14. Grupların ortalama MDA düzeyleri	41
15. Grupların ortalama NO düzeyleri	42
16. Grupların ortalama GSH Px düzeyleri	42

TABLULAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
1.	Penektomi yapılan ratlarda penis dokusunun histopatolojik incelemesi	37
2.	Denek hayvanlarının serum kan örneklerinin değerlendirilmesi	43



RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
1. Standart rat kafeslerinde barındırılan deney hayvanları	24
2. Anestezi altında penektomi işlemi öncesi rat modeli	25
3. Anestezi altında penektomi uygulması	26
4. Oluşturulan priapizm modelinde kullanılan aletler	27
5. Priapizm modelinde vakumlama aşaması	27
6. Priapizm modelinde oluşturulan priapizm aşaması	28
7. Ek ilaç uygulanmayarak iskemi reperfüzyon hasarının değerlendirilmesi	29
8. Oksitosin verilerek iskemi reperfüzyon hasarının değerlendirilmesi	30
9. Denek hayvanlarına intraperitoneal olarak uygulanan anestezi	31
10. Kontrol grubundaki deney hayvanlarının penis dokusu	38
11. Priapizm oluşturularak penektomi yapılan grubun penis dokusu	38
12. Reperfüzyon hasarına bırakılan grubun penis dokusu	39
13. Oksitosin verilerek reperfüzyon hasarına bırakılan grubun penis dokusu	39

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Mitolojik Yunan kültüründeki erkeklik ve fertilitenin sembolü olan Priapus tanrısından adını alan priapizm seksüel istek veya uyarı olmaksızın gelişen, istem dışı, devamlı, uzamış (>4-6 saat) ağrılı ereksiyon olarak tanımlanmaktadır (1). Ortalama insidansı 1.5/100.000 olan priapizm; iskemik (düşük akımlı, veno-oklüziv) priapizm, iskemik olmayan (yüksek akımlı, arteriyel) priapizm ve aralıklı priapizm (stuttering, kekeme) olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır (2). Kompartman sendromu olarak bilinen ve acil tedavi gerektiren en sık görülen priapizm türü olan iskemik priapizmde korpus kavernozumda kan akımı ya da hiç yoktur. Uzun süreli iskemik priapizmde kavernoza yapı içerisindeki düz kaslarda hipoksi ile beraber fibrozis ile seyreden süreç uzamasıyla doku nekrozu meydana gelmektedir (3). Uygun şekilde tedavi edilmeyen iskemik priapizmde erektil disfonksiyon gelişmektedir. İskemik priapizmde doku kanlanması tekrar sağlandığında hipoksi altındaki dokularda iskemi reperfüzyon hasarına bağlı kalıcı istenmeyen değişiklikler meydana gelmektedir. Priapizm tedavisinde geleneksel yaklaşım aspirasyon ve alfa adrenerjik ajan uygulaması olsa da daha etkili ve non-invaziv tedavi ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Süt salgılanması ve doğumda rol alan kadın hormonu olarak bilinen oksitosinin son yıllarda erkek üreme sistemi de dahil olmak üzere vücudun birçok yerinde fonksiyonunun ve reseptörlerinin varlığı ortaya konulmuş olup antioksidatif, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antiapoptotik etkileri gösterilmiştir (4).

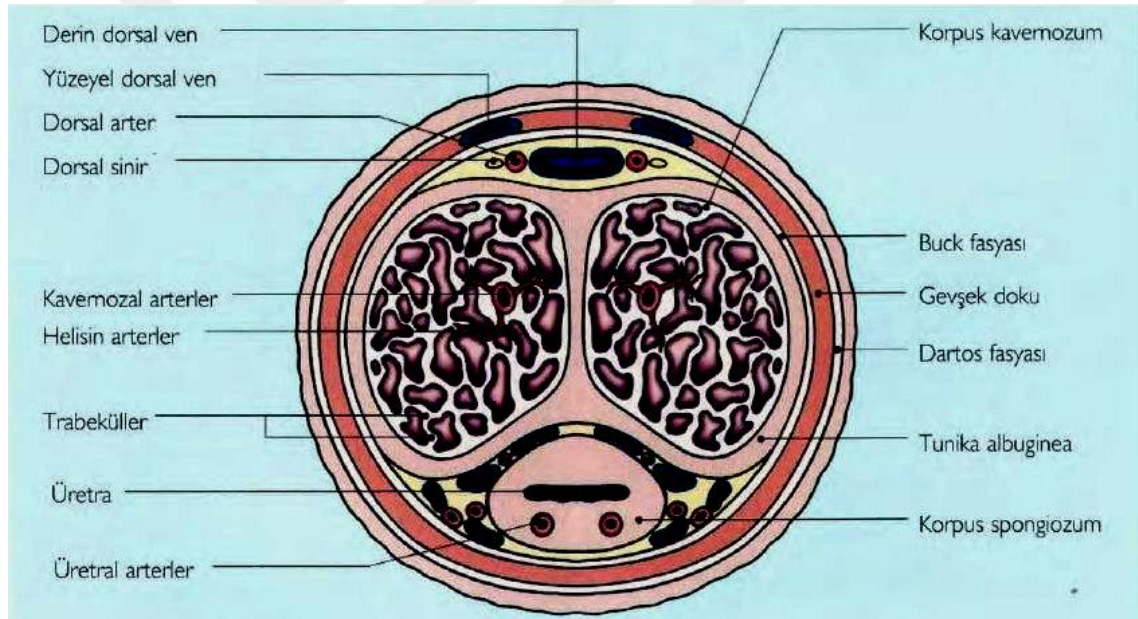
Çalışmaya dahil edilen 40 adet Wistar Albino türü rat 4 ana gruba ayrıldı. Bu gruplar kontrol grubu, priapizm oluşturulan grup, priapizm sonrasında reperfüzyon hasarına maruz bırakılan grup ve reperfüzyon hasarından önce oksitosin verilerek iskemi reperfüzyon hasarı üzerindeki oksitosinin etkisinin değerlendirildiği grup olmak üzere 4 farklı grup olarak dizayn edildi. Priapizm sonrası tekrar kanlanmanın sağlanması ile oluşan iskemi reperfüzyon hasarında daha önce literatürlerde tanımlanan oksitosinin antioksidatif, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antiapoptotik etkilerininin gösterilmesi hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Penis Anatomisi

Penis; serbest olarak skrotum üzerinde bulunan korpus penis ve perinede yer alan dıştan izlenmeyen radiks penis olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Penis glans penis, üçte iki distal üretra, bir çift korpus kavernozum, korpus spongiozum, iskiokavernoz ve bulbospongioz kasları içermektedir (5).

Penis tabakaları dıştan içe doğru; deri, süperfisiyal tabaka (dartos tabakası), buck fasyası, tunika albuginea, korpus kavernozum ve korpus spongiozumdan oluşmaktadır.



Şekil 1: Penisin enine kesiti (1).

2.1.1. Korpus Kavernozum

Kavernöz cisim penisin ereksiyonunu sağlayan ana yapıdır. Bir çift olup distal bölgede birbirine bitişiktir. Simfizis pubis altında ayrılarak iki adet krus

meydana getirmektedir (6). Korpus kavernozumlar tunika albuginea adı verilen oldukça sağlam elastik olmayan fibröz bir kılıf tarafından kuşatılmıştır. Tunika albugineadan iç kısımlara doğru uzanan trabeküller yapının esas görünümü olan kavernöz boşlukları şekillendirmektedir. Kavernozaal boşluklar arasında çok sayıda kan damarı mevcuttur. Trabeküller fibröz doku, az sayıda elastik lifler ve düz kas liflerini içermektedir. Kavernöz boşluklar içinde ise çok sayıda kan damarı bulunur. Tunika albugineanın yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakası mevcuttur. Yüzeysel tabakayı meydana getiren lifler longitudinal bir seyirle her iki korpus kavernozumunu birlikte sarmaktadır. Derin tabakayı meydana getiren lifler ise sirküler bir seyirle korpus kavernozumları ayrı ayrı sarar ve ortada birleşmek suretiyle penil septumu meydana getirmektedirler. Penil septum distale doğru tam olmayan, tarak dişi şeklinde aralıklı bir görünüme sahiptir (7).

2.1.2. Korpus Spongiozum

Penisin 1/3 ventralinde bulunan iki kavernöz cisim arasında oluşan oluk içinde yer alan tek bir yapıdır. Distal uretranın 2/3'ünü kapsar. Korpus spongiozumun uç bölümü konik şekilli bir genişleme gösterir. Genişleyen bu bölüm glans penis adını alır. Korpus spongiozum da dıştan tunika albuginea ile sarılmıştır. Bu kılıf elastik liflerden oldukça zengindir. Bu sebepten ötürü penisin ereksiyonuna önemli katkısı mevcut değildir (5).

2.1.3. Penisin Arterleri

Penis dokusunun kan akımı internal iliak arterden ayrılan internal pudental arterin dalları olan a. profunda penis, a. dorsalis penis, a. bulbi penis ve a. uretralis tarafından sağlanmaktadır. A. pudenda interna önce a. bulbi penis ve a. uretralis olmak üzere iki adet küçük dal verir. Bu dallar uretra ve korpus spongiozumun beslenmesinden sorumludur. A. profunda penis kavernöz cisimlerin beslenmesinin yanı sıra a. helicina isimli dalları vererek ereksiyonda kritik rol üstlenir. Kavernozaal doku içerisindeki sinüzoidlerin dolmasını sağlayan yapılar bu spiral şeklinde damarlardır (5).

2.1.4. Penisin Venleri

Penis venöz dönüşü yüzeysel, orta ve derin sistemlerden oluşan 3 farklı yolla olmaktadır. Yüzeysel dorsal ven; glans etrafından küçük miktar kanı ve prepüsyal dokunun kanını alarak eksternal pudental vene dökülmektedir. Sirkumfleks venler; korpus kavernozumlarından ve korpus spongiozumdan köken alırlar (8). Korpus kavernozumları çevreleyerek, penis shaftının 2/3'lük distal kesiminden derin dorsal vene dökülmektedir. Derin dorsal ven korpus kavernozumları arasında bulunan oluktan seyrederek retropubik preprostatik pleksusa dökülmektedir. Penisin 1/3'lük proksimal bölümünde ise emisser venler, dorsomedial yüzeyde birleşerek kavernozaal venleri oluşturmaktadır. Kavernozaal venler, internal pudental vene dökülmektedir (9). Kavernozaal cisimlerin venöz drenajı retropubik preprostatik pleksus ve internal venler aracılığı ile internal iliak vene olurken, penisin süperfisyal venöz drenajı eksternal pudental venler aracılığı ile eksternal iliak vene olmaktadır (5).

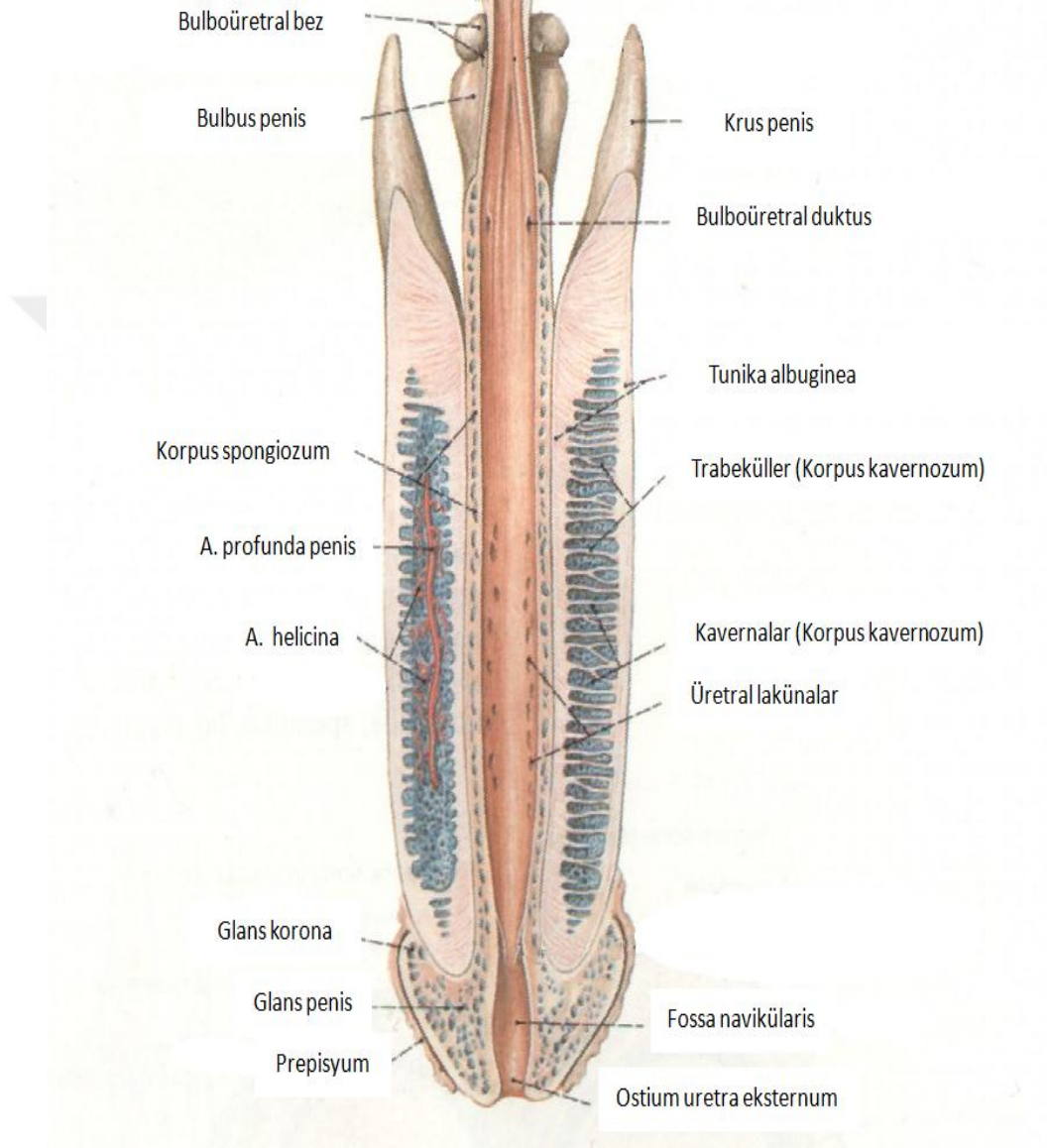
2.1.5. Penisin Lenfatikleri

Penis derisinin lenfatik dönüşü skrotum ve perine derisinin lenfatik dolaşımı ile birlikte yüzeysel inguinal lenf nodüllerine, glans penisin lenfatik dönüşü ise doğrudan derin inguinal lenf nodüllerine açılmaktadır. Ayrıca yüzeysel inguinal lenf nodularının bir kısmında derin inguinal lenf nodüllerine açılmaktadır (10).

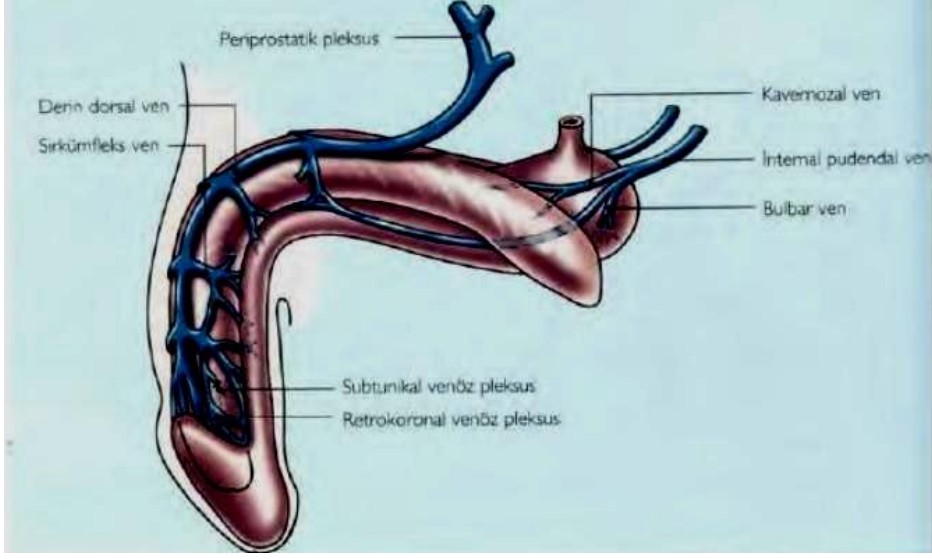
2.1.6. Penisin İnnervasyonu

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem somatiktir. Penisin somato-sensoriyal lifleri; glans penis, penisin cilt yapısı, üretra ve korpus kavernozumdan başlamaktadır. Buradan gelen sinir lifleri dorsal penil sinir yolu ile pudental sinire katılmaktadır. Pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşmaktadır. Pudental sinir saf somatik olmayıp otonomik sinir lifleri de içermektedir. Sempatik liflerin çıkış merkezi T11-L2 spinal segmentleridir. Bu lifler aortik bifürkasyonun altında yoğunlaşmak sureti ile superior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Sempatik lifleri ereksiyonu sonlandırırken ejakülasyonun gerçekleşmesini sağlamaktadır.

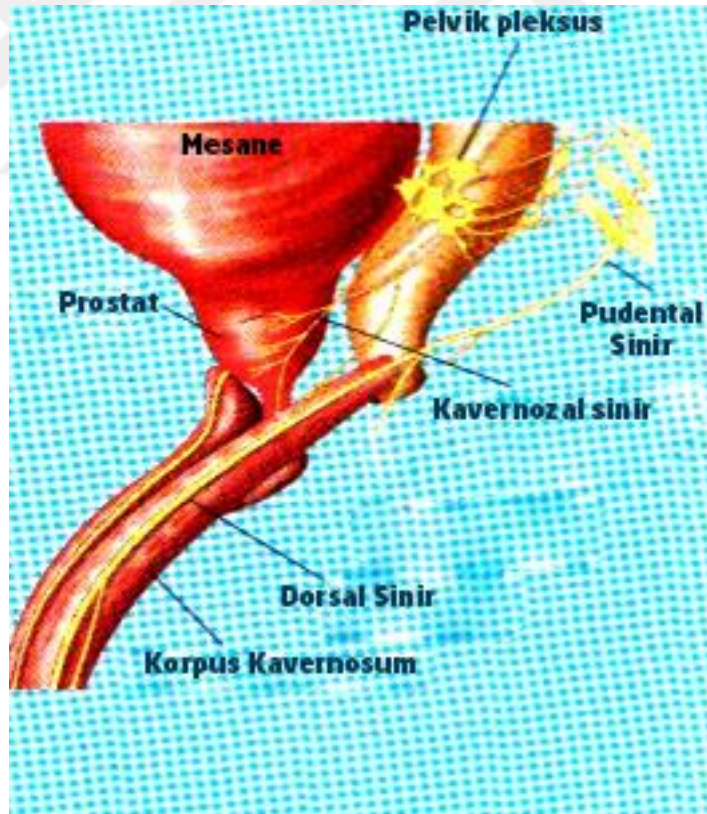
Glans penisin parasempatik innervasyonunu sağlayan liflerin köken aldığı seviye S2-4'tür ve nervus erigentes aracılığı ile pelvik pleksusa ulaşmaktadırlar (5,9,11).



Şekil 2: Penisin enine kesiti ve arteriyel dolaşımı (12).



Şekil 3: Penisin venöz drenajı (13).



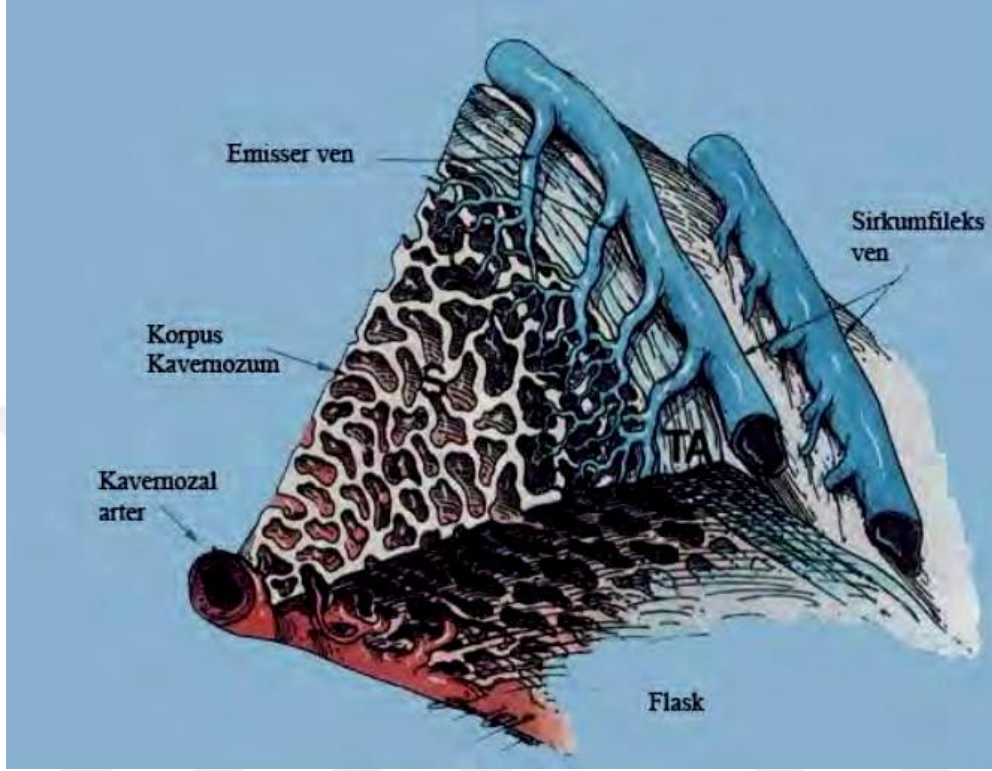
Şekil 4: Penisin innervasyonu (14).

2.2. Ereksiyon Fizyolojisi

Penis ereksiyonu; seksüel uyarılar sonucu sinir sistemi (periferik, merkezi, spinal) ile periferik dokuların (endotel, sinüsoidal, düz kaslar) birbirleri ile etkileşimi sonrası gelişen kompleks hemodinamik olaylar bütünüdür. Penis ereksiyonu nörofizyolojik olarak refleks, psikojenik ve noktürnal olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir. Refleks ereksiyon; genital bölgeye temas ile penis derisi, korpus kavernozum ve glans penisteki duyuşal reseptörlerden uyarılar dorsal ve pudental sinir yolu ile S2-4'te bulunan ereksiyon merkezine ulaşp kavernozaal sinir ile otonomik yolaklar aracılığı ile refleks arkın sonlanması sonucunda meydana gelmektedir. Psikojenik ereksiyon ise cinsel uyarın ile hipotalamus paraventriküler çekirdek, medial preoptik alan ve hipokampus uyarımı ile noradrenalin, serotonin gibi mediyatörlerin salınımı ile olmaktadır. Noktürnal ereksiyon ise cinsel uyarın uzun süre gelemediği şartlarda penisin erektil fonksiyonunun korunması amacı ile REM uykusu sırasında ponsun retiküler formasyonundan kaynaklanmaktadır (15).

Peniste cinsel uyarının mevcut olmadığı normal şartlarda düz kas hücreleri hakim olup hücre içi (Ca^{++}) konsantrasyonu artmaktadır. Adrenerjik etkinin baskın olduğu bu durumda sinüzoidler ve vasküler yapılar yeteri kadar vasküler yoğunluğa sahip olmayıp bazal kontraktıl aktiviteye bağlı penis flask haldedir. Bu evrede kavernoza cisimlere yalnızca metabolik faaliyetlere yetecek düzeyde kan akımı olmaktadır. Artan Ca^{++} düzeyi, fosfolipaz C ve inozitol trifosfatı aktive etmek sureti ile sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınımına ilave olarak hücre dışından da Ca^{++} kanallarının açılmasıyla Ca^{++} geçişi olmaktadır. Fakat bu Ca^{++} konsantrasyonundaki artış geçidir. Bu geçici süreçte artan Ca^{++} , kalsiyum-kalmodulin bağımlı myozin hafif zincir kinaz aktivasyonuna sebep olarak myozin kısa zincirini fosforilize ederek düz kas kontraksiyonuna katkıda bulunur. Bu süreçte, Ca^{++} sensitizasyon yolakları da devreye girerek geçici faz sonrası hücre içi Ca^{++} bazal düzeylere inmektedir. Sensitizasyon yollarından önemli etkiye sahip olduğu düşünölen bir tanesi G proteinlerin bağlandığı eksitator reseptörlerin varlığıdır. Sensitizasyon ile ilişkilili olan yolaklar Rho-kinazı aktive eden RhoA'yı içermektedir. Aktif Rho-kinaz fosforilize olarak düz kas myozin fosfatazın regölatör alt birimini inhibe ederek Ca^{++} myoflamentlerinin sensitizasyonu sağlanmaktadır. Bu durum Ca^{++} seviyesinde

değişiklik meydana gelmeden Ca^{++} duyarlılığının artırılmasıyla düz kaslarda kontraksiyona katkı sağlamaktadır (16,17).

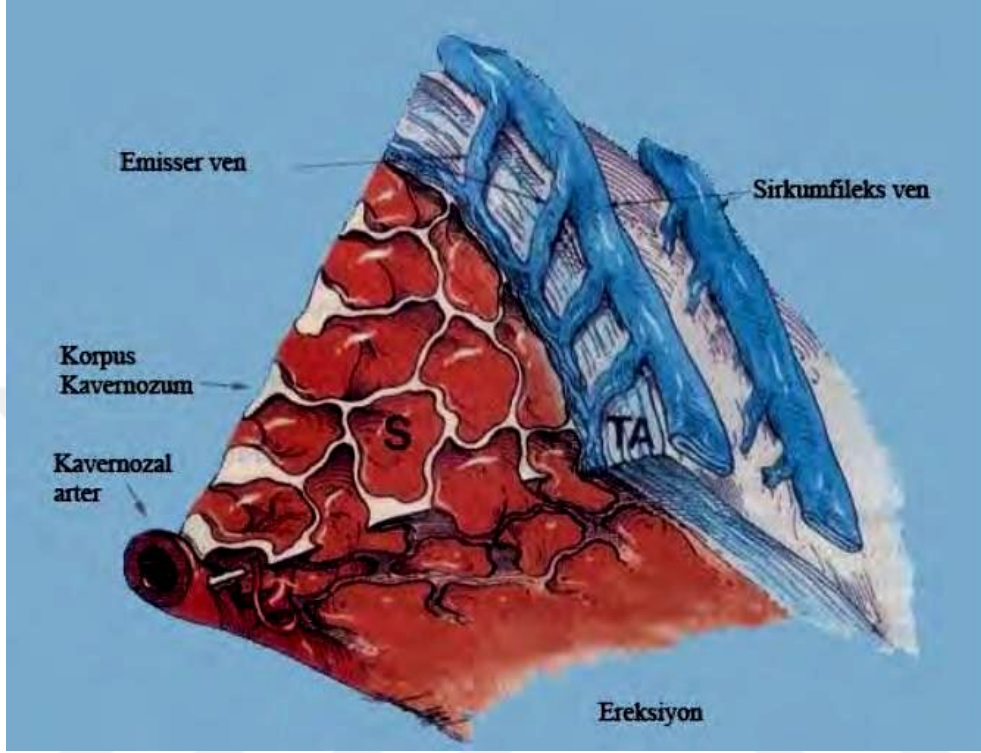


Şekil 5: Flask durumunda korpus kavernozum ve damarlar (14).

Penisten doğan somatosensöriyel cinsel uyarılar primer olarak sinir uçları ve korpüsküler reseptörlerden olmaktadır. Bu cinsel uyarılar demiyelinize C ve A-delta lifleri ile penisin dorsal sinirini oluşturmak üzere birleşirler ve pudental sinire katılırlar. Pudental sinirle duysal uyarılar spinal korda sakral 2-4 sinirler aracılığı ile ileterek lumbosakral alanda sonlanırlar. Bu uyarılar santral sinir sisteminde işlenmektedir. Sadece taktil cinsel uyarılar değil duysal, kokusal, görsel ve düşünsel uyarılara da bağlı olarak cinsel uyarılar santral sinir sisteminde değerlendirilmektedir. Limbik sistemdeki olfaktör nükleus, nükleus akkumbens, amigdala, medial preoptik alan (MPOA) ve hipokampus, hipotalamusta bulunan paraventriküler nükleus (PVN) ve ventromedial yapıların cinsel arzulardan sorumlu bölgeler olduğu bilinmektedir (11,18-23).

Cinsel uyarılar neticesinde santral sinir sisteminde algılanma sureti ile düzenlenen uyarılar parasempatik aktivite ile sakral spinal kordun 2. ve 4. segmentine gelmekte buradan preganglionik nöronlardan gelen parasempatik uyarılar kavernoza sinire ulaşmaktadır. Bu uyarılma neticesinde endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve nörojenik nitrik oksit sentazın (nNOS) ortaya çıkmasını takiben, L-arjininden tetrahidrobiopterin (BH4)'in de bulunduğu bir reaksiyonla L-sitrülin ve lipofilik yapıda nitrik oksit (NO) meydana gelmektedir. Normalde flask haldeki peniste parsiyel oksijen basıncı venöz kandakine benzer düzey olan 35 mm Hg dir. Ereksiyon halindeki peniste sinozoidlere gelen kan akımı ile birlikte basınç 100 mm Hg düzeyine kadar çıkmaktadır. Peniste bulunan oksijen NO sentezi için ana maddedir. Meydana gelen NO, kavernoza düz kas hücre zarındaki çözünür guanilat siklazı (GC) aktifleyerek guanozin trifosfat (GTP)'tan siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimine sebep olur. Artan cGMP protein kinaz G'yi aktifleştirir. Aktif protein G; Ca⁺⁺ ve K⁺ kanallarının fosforilasyonu gerçekleştirerek Ca⁺⁺ kanallarının kapanmasıyla sitozolik Ca⁺⁺'nın sarkoplazmaya geri alınmasını, K⁺ kanallarının açılmasıyla K⁺ seviyesinin düşmesi ile kavernoza düz kasta hiperpolarizasyonu ve relaksasyonu meydana getirerek kavernoza cisimlerin kan ile dolmasını ve genişlemesini sağlar (24,25). Meydana gelen NO'nun hücre içerisinde özgün reseptörü mevcut değildir. NOS'un nöronal NOS, vasküler endoteliumda sentezlenen asetilkolinin ve kan akımının artması sonucu aktiflenen arteriyel ve trabeküler düz kasta gevşemeyle penisin erektil dokularına kan ile dolmasına neden olan eNOS ve normal şartlarda peniste olmayan ancak inflamatuvar faktörlerin etkisiyle düz kasta eksprese edilen iNOS olmak üzere başlıca 3 farklı izoformu tanımlanmıştır. Bunlar incelendiğinde nöronal NOS ereksiyonun başlatılmasında eNOS ise sürdürülmesinde sorumludur. Postganglionik parasempatik sinirlerde asetil kolin ile birlikte nNOS aracılığı ile salınan NO düz kas relaksasyonunun ana sorumlusudur. Oluşan ereksiyonun devamı için penise gelen kan akımının penisten dolaşıma geri dönen kan akımından daha fazla olması şarttır. Bu durum, trabeküle düz kas gevşemesi ile hem kavernoza cisme gelen kan akımının artması, hem de sağlanan distansiyon (kavernoza dolmuş ve intrakavernoza basınç artışı) sonucu emisser venlere yapılan kompresyon aracılığı ile dolaşıma dönen kan miktarının azalması yolu ile meydana gelmektedir. Genişleyen sinüzoidler ile tunika albuginea

arasında küçük venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasını kanın korpus kavernozum içinde tutulmasını sağlamaktadır (24).



Şekil 6: Erekte durumda korpus kavernozum ve damarlar (14).

2.3. Priapizm

2.3.1. Priapizm Tanımı ve Tarihçesi

Priapizm; cinsel uyarı olmaksızın istenmeyen uzamış (>4-6 saat) ağrılı ereksiyon olarak tanımlanmaktadır (1,26). Priapizm çok eski zamanlardan beri bilinmekte olup Yunan mitolojisinde ve eski Mısır yazıtlarında yer almaktadır. Priapizm, adını Yunan mitolojisinde toprağın bereketi tanrısı, Afrodit'in oğlu Priapus'tan almıştır. Efsaneye göre Dionysos ve Afrodit'in birlikteliğinden olan Afrodit'in karnındaki çocuğa Zeus'un eşi Hera tarafından lanet okunmuş. Bunun sonucu olarak çocuk çirkin, vücudu şekilsiz ve boyuna yakın bir büyüklükte penis ile dünyaya gelmiştir. Çocuğundan utanan Afrodit onu bugün Lapseki olarak bilinen

verde bir tarlada terk etmiştir. Tarlalarda büyüyen Priapus, toprakla büyüyen ve yetişen herşeye güç ve bereket vermiştir. Bu onu “Bereket Tanrısı” yapmış ve çok büyük olan penisini de güç sembolü haline getirmiştir (27,28).



Şekil 7: Toprağın bereket tanrısı Priapus (29).

2.3.2. Priapizm Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Priapizm, insidansı ortalama 1.5/100.000'dir. Priapizm insidansının pik yaptığı yaş aralıkları 5-10 ve 20-50 yaşlarıdır. Orak hücreli anemisi olan çocuklarda görülme sıklığı %3.6 ve erişkinlerde ise %42'ler düzeyindedir. Roghmann ve arkadaşlarının çalışmalarında 2006-2009 yılları içerisinde acil kliniklerine toplam 32462 hastanın geldiği ve yıllık insidansının 0.73/100000 olduğu bildirilmektedir. Çocukluk çağında priapizmin etiyolojik olarak ortaya konulabilen en sık sebebi orak hücreli anemi iken, erişkin yaş grubunda priapizm sıklıkla farmakolojik ajanlar sebebi ile gelişmektedir (30-32).

Priapizmin sınıflandırılması (patofizyolojisine göre):

1. İskemik (düşük akımlı, anoksik, veno-oklüziv) priapizm
2. İskemik olmayan (yüksek akımlı, arteriyel, iyi oksijenizasyonlu) priapizm
3. Aralıklı (tekrarlayan, açılıp kapanan, kekeme veya stuttering) priapizm olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (2).

Belirtilen üç priapizm türü arasında en sık iskemik priapizm (%95-96) görülmektedir.

Priapizmin etiyolojik faktörlerine bakıldığında sıklıkla idiyopatik nedenlerden meydana geldiği, ancak primer veya metastatik tümörler, travma, nörolojik bozukluklar, hemodiyaliz sendromu, böbrek yetmezliği, hiperlipidemik total parenteral beslenme sendromu, Fabry Hastalığı, diyabet, amiloidozis, gut hastalığı gibi metabolik bozukluklar, orak hücreli anemi, lösemi, multiple myelom, talasemi trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar, kokain, etanol, papaverin, prostoglandin E1, sildenafil sitrat, testosteron, heparin, varfarin, dihidralazin, guanetidin, labetolol, nifedipin fenoksibenzamin, fenelzin, trazodon, hipnotikler, klozapin ve diazepam gibi ilaçların kullanımı da etiyolojik nedenler içerisinde sayılabilir (33).

2.3.3. Priapizmin Patofizyolojisi

İskemik (düşük akımlı, anoksik, veno-oklüziv) priapizmde korpus kavernozumda kan akımı ya minimal düzeydedir ya da hiç yoktur. Ağrılı ve rijid

ereksiyon ile karakterizedir. Peniste kan sıkışarak venöz konjesyona neden olduğundan artan kavernozaal basınç ağrıyla sonuçlanmaktadır. Acil tedavi gerektiren kompartman sendromu olarak bilinen iskemik priapizmde kavernozaal kan koyu renklidir ve kan gazı incelemeleri çoğunlukla hipoksik ($PO_2 < 30$ mmHg), hiperkapnik ($PCO_2 > 60$ mmHg) ve asidiktir ($pH < 7.25$). Noniskemik priapizme göre prognozu kötüdür. İskemik priapizmde, kavernozaal düz kasta ultrastrüktürel değişiklikler 12 saat sonra interstisiyel ödem şeklinde başlarken, 24 saate kadar sinüzoidal endotel hücre hasarı, bazal membran parçalanması ve trombosit adezyonu izlenmektedir. 48 saat sonunda sinüzoidlerde trombüs gösterilirken, fibroblast benzeri hücrelerinin görülmesi düz kas nekrozunun başladığını göstermektedir. Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa (>24 saat) irreversibl korporal fibrozis, kavernozaal düz kas nekrozu ve erektil disfonksiyon meydana gelir (34). Priapizm, tedavi edilmediği durumlarda etkilenen vakalarda erektil disfonksiyon ile partnerlerinde ciddi sosyal ve psikolojik problemlere sebep olmaktadır (35).

İskemik olmayan (yüksek akımlı, arteriyel, iyi oksijenizasyonlu) priapizmde düzensiz artmış kavernozaal arter akımı sebebi ile kalıcı bir ereksiyon durumu mevcuttur. Kavernozaal kan örneği açık kırmızı renkte olup normal arteriyel oksijen basıncındadır, hipoksi ve asidoz mevcut değildir. İskemik olmayan priapizm kavernozaal anatomiye bozarak arteriyel akımda artışa yol açan sebepler; konjenital arteriyel anomaliler, arteriovenöz fistüller, arteriyel anevrizmaları, yenidoğan doğum kanalı travmaları, korpustaki metastatik tümörlerin vasküler hasarları, intrakavernozaal uygulamalar ve arteriyosinüzoidal fistüller oluşumuna neden olan pelvik travmalar ile ilişkilidir. Çoğunlukla kavernozaal arter veya arteriyol yırtılması düzensiz arteriyel akıma bağlı olarak kavernozaal sinüslerde kan göllenmesine ve sonuçta ereksiyona neden olmaktadır. Ancak, subtunikal venüllerin kompresyonu tümesansı tamamıyla önlemek için yeterli değildir. Bu sebepten ötürü korpus kavernozaum rijit olmayıp, ereksiyon genellikle ağrısızdır. İskemik priapizmde olduğu gibi tedavi aciliyet arz etmemektedir (36-40).

Aralıklı priapizm (tekrarlayan, açılıp kapanan, kekeme veya stuttering) son derece nadir görülmektedir. Ağrılı ereksiyon epizodları arasında detümesans periyotları ile seyretmektedir. Patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olup iskemik olma eğilimindedir. Tekrarlayan priapizm, çocuklarda sıklıkla orak hücreli

anemi gibi hematolojik hastalıklar ile ilişkili iken erişkinlerde ise genellikle idiyopatikdir (41). Tekrarlayıcı priapizmin patofizyolojisi ile ilişkili olarak NO azlığının ve NO sinyal bozukluklarının altta yatan mekanizmada içerisinde olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda azalmış PDE5 üretimi ve bazal cGMP seviyelerinin düşük olduğu izlenmiştir. Aralıklı priapizmde ereksiyon süresi çoğunlukla 3-4 saatin altındadır. Çoğunlukla uyku sırasında başlar ve detümesans uyandıktan sonra hemen gerçekleşmez. Bu priapizm süreleri, oluşum aralıkları ve etkilerin artmasıyla gerçek iskemik priapizm safhasına ulaşabilir. Bununla ilişkili olarak olguların %30'una yakınında gerçek priapizm olduğu, olguların %39-48'in ise ED ile sonuçlandığı bilinmektedir. (42-45).

2.3.4. Priapizmin Tanısı

Priapizmin tanısı çoğunlukla klinik olarak konulmaktadır. Anamnez, fizik muayene ve gerektiğinde yapılacak laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile etiolojinin tespit edilmesi mümkün olabilmektedir.

Hastaların anamnezinde priapizmin süresi, ağrılı olup olmadığı, hematolojik hastalık bulguları, kullanmış olduğu ilaçlar, öncesinde ereksiyon kapasitesi, travma öyküleri ve iyatrojenik girişimler mutlak suretle sorgulanmalıdır. Yapılacak fizik muayenede penis inspeksiyonu ve palpasyonu ile penisin görüntüsü, ereksiyonun değerlendirilmesi, ağrı olup olmadığı ve hassasiyet derecesinin tespit edilmesi, malignitenin varlığı şüphesinde abdominal ve rektal muayene yapılması, spinal kord patolojilerine yönelik şüphe mevcut ise nörolojik muayene yapılması önem teşkil etmektedir. Ağrısız semi-rijid bir korpus kavernozum daha çok yüksek akımlı, penisin son derece rijid ve ağrılı olması ise iskemik priapizmi düşündürmektedir. Kavernoza kan alımı sonrası yapılan laboratuvar incelemeleri ile iskemik ve iskemik olmayan priapizm ayrımı yapılabilir. Aspire edilen kan örneği sonucu priapizm türü hakkında bilgi verebilir. Aspire edilen kan örneği iskemik priapizmde çoğunlukla hipoksi sebebiyle koyu kırmızı olup, $pCO_2 > 60$ mmHg, $pO_2 < 30$ mmHg ve $pH < 7.25$ şeklinde izlenmektedir. Buna karşın iskemik olmayan priapizmde alınan kan örneği parlak kırmızı renkte olup, $pCO_2 < 40$ mmHg, $pO_2 > 90$ mmHg ve pH ise > 7.40 olarak izlenmektedir (2). Priapizm ile başvuran olgular tam kan sayımı ile

değerlendirilmelidir. Hematolojik incelemede anormal değerlerin izlenmesi durumunda ilave değerlendirmeler ile (orak hücre anemisi için hemoglobin elektroforezi veya retikülosit sayımı) hematoloji konsültasyonu da yapılmalıdır. Penil doppler ultrasonografide iskemik priapizmde penil kan akımı genellikle düşük veya hiç izlenmez. İskemik olmayan priapizmde ise kavernozaal arterlerde normal veya yüksek kan akımı mevcuttur. Doppler ultrasonografik inceleme pelvik bölge travmasına maruz kalan hastalarda, psödoanevrizma, kavernozaal arter fistülü gibi anormallikleri ortaya çıkartmada önem arz etmektedir (46). Penil arteriyografi; ilk değerlendirmede önerilmemekle birlikte embolizasyon yapılması düşünülen yüksek akımlı priapizmi olan hastalarda tercih edilebilmektedir. Manyetik rezonans (MR) inceleme ise ilk planda kullanılan görüntüleme yöntemi olmamasına rağmen korpus kavernozaumdaki düz kas nekrozunun derecesini, malign infiltrasyonları ve arterio-sinuzoidal fistülleri göstermekte etkili olabilmektedir (47,48).

2.3.5. Priapizmin Tedavisi

İskemik priapizm tedavisinde temel hedef en kısa sürede kan akımının sağlanması ile kavernozaal yapılarda fibrozisle sonuçlanan histopatolojik bozuklukların önlenmesidir. Tedavi prensiplerine bakıldığı zaman tespit edilmiş etiyolojik faktörün tedavisiyle intrakavernozaal girişim aynı anda başlatılmalıdır. Belirlenmiş etiyolojik ajanın tedavisine yönelik yapılacak işlemlere bakıldığında; hematolojik bozukluğa bağlı hipervizkositede lökoferezis yapılarak hipervizkozitenin önlenmesi önemlidir. Öte yandan oksijenizasyon ve bikarbonat kullanımı ortamın alkalizasyonu açısından faydalı olabilmektedir Primer tümoral yada metastatik olgularda kemoterapi, radyoterapi ve penektomi diğer tedavi alternatifleridir. İskemik priapizmde ilk yaklaşım 19-21 G kelebek iğne ile korpus kavernozaumun aspirasyonudur. Aspirasyon enjektörde açık kırmızı kan izlenene kadar devam edilmelidir. Aspirasyonun yanı sıra izotonik solüsyon ile irrigasyon uygulanabilir. Aspirasyon işlemi sonrasında intrakavernozaal basınç azalır, kavernozaal düz kasların tekrar oksijenlenmesi sağlanmış olur ve ağrı azalır. Bu tedavinin yaklaşık %30'luk bir başarı oranı vardır. Fenilefrin, efedrin, etilefrin, epinefrin, norepinefrin ve metaraminol gibi sempatomimetik ajanların intrakavernozaal enjeksiyonu detümesans

sağlama oranını %80'ler düzeylerine kadar yükseltmektedir. Fenilefrin minimal β -adrenerjik etkiye sahip selektif α -1 adrenerjik agonisti olup etkisinin epinefrin kadar güçlü olmamasına rağmen, minimal kardiyovasküler riski sebebiyle intrakavernozal injeksiyon için tercih edilen ajandır. Toplam 19 ml serum fizyolojik içine 10 mg/ml fenilefrin ilave edilerek hazırlanan solüsyon yaklaşık 1 saat içinde her 3-5 dakikada 1 cc olacak şekilde intrakavernozal olarak uygulanır. Sempatomitik ajanların intrakavernozal özellikle hızlı ve bolus injeksiyonununun refleks bradikardi, taşikardi, akut hipertansiyon ve aritmiye neden olabileceği dikkate alınarak EKG monitorizasyonu ve kan basıncı ile gözlem altında uygulanmalıdır. Sempatomitik ajanların intrakavernozal injeksiyonu malign hipertansiyon ya da eş zamanlı MAO inhibitörü kullananlarda kontrendikedir.

Şant yaklaşımındaki ana hedef korpus kavernozumda bulunan sinozoidal sistemle korpus spongiozum, glans penis veya toplayıcı sistem ile kurulacak yollar aracılığı ile kapalı sistemde bulunan kanın drenajının sağlanmasıdır.

Şantlar genel olarak Winter, Ebbehøj, Lue, Al-Ghorab, Burnett, Barry isimleri ile bilinmekte olan distal şantlar ve Quackel, Grayhack, Sacher olarak bilinen proksimal şantlar olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Distal şantlar tedavinin ilk planında düşünülmekte olup yanıt alınamayan olgularda proksimal şantlar gündeme gelmektedir. Korporaglandüler şant olan Winter şant distal şant grubu arasında en kolay uygulanan ve yan etkisi düşük şant türüdür (49,50). Winter şant yönteminde perkütan olarak biyopsi iğnesi yardımı ile glans penis ile korpuslar arasında şant meydana getirilir. Ebbehøj tekniğinde ise glans penise bistüri uygulanarak glans penis ile korpuslar arasında şant meydana getirilir (51,52). Distal şantların başarısız olduğu durumlarda proksimal şantlar uygulanmaktadır (1). Quackel şantında perineal insizyon yapılarak kavernoöz ve spongiyoz cisimlerde bir pencere oluşturulup birbirlerine sütüre edilerek bağlanır. Sacher şantında ise Quackel şantına benzer şekilde perineal insizyon yapılarak korpus kavernoöz ve spongiyoz cisimlerde pencere oluşturularak birbirlerine bağlanır. Fakat bu yöntemde girişim bilateral uygulanmaktadır. Grayhack yönteminde safen venin 8-10 cm'lik bir kısmının distale fossa ovalise taşınarak burada penisin tabanında kavernoöz cisimle anastomozu yapılmaktadır (53-57). Priapizm olgularının şant prosedürlerine rağmen yaklaşık %50'lik kısmı ED ile sonuçlanmakta olup olguların %50'den daha fazla

kesiminde ise ikinci bir prosedür gerekmektedir. Öte yandan şant prosedürleri üretral fistül, kavernoza fibrozis ve kavernoza gibi ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir. Bunlar göz önüne alındığında son zamanlarda iskemik priapizmin erken tedavisinde penil protez implantasyonu önerilmektedir (58-61).

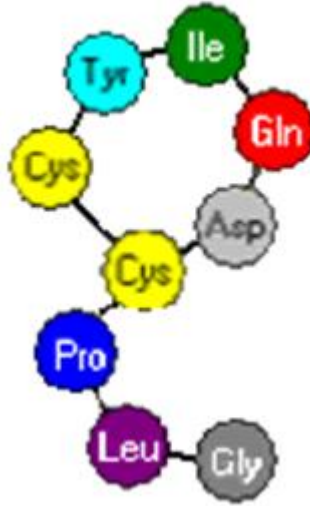
İskemik olmayan priapizmlı olguların yaklaşık üçte ikisinde; olası rüptürün kendiliğinden kapanmasıyla spontan detümesans sağlanarak iyileşme gözleendiğinden takip edilebilmektedir (62). Buz ya da baskı torbaları vazospazma ve arterlerin tromboze olması sebebiyle detümesansa ulaşmak için erken dönemde uygulanabilir (63,64). Fistülün stabilitesini değerlendirmek için seri renkli Doppler USG çalışmaları yapılmalıdır. Olguların yaklaşık %50'sinde kesin tedavi için arteriyosinüzoidal fistülün selektif anjiyografik embolizasyonu yapılır. Bu amaç için otolog koagulum ve emilebilir materyaller (gelfoam) veya emilmeyen materyaller (koiller, etanol, polivinil alkol partikülleri) kullanılmaktadır. Embolizasyon; internal pudental arterin dalına yapılabilmektedir. Bu yaklaşım olguların %97'sinde başarı sağlamaktadır (65-67).

Anjiyografik girişim sonuçsuz kalırsa ikinci kez embolizasyon uygulanabilir veya son olarak rüptüre arterin intraoperatif renkli Doppler ultrasonografi yardımıyla açık cerrahi ligasyonu yapılabilir. Detümesansa ulaşıldığında özellikle gece ereksiyonlarının önüne geçmek için 7 ile 10 gün arası elastik bandaj kullanılmalıdır. Penil arteriyografi ile birlikte kavernoza arter embolizasyonu ya da intraoperatif doppler USG kullanılarak arteriyal ligasyon yapılmasının gluteal iskemi, ED, penil gangren, perineal apse, kavernoza gibi komplikasyonları mevcuttur (68,69).

Tekrarlayan priapizmin patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Tekrarlayan priapizmin tedavisi iskemik ve iskemik olmayan priapizmin her ikisi de aynı hastada gelişebildiği için oldukça zordur (57). Tekrarlayan priapizmlı olgularda tedavinin hedefi etiyolojinin spesifik tedavilerini yapmak ve yeni priapizm episodlarını engellemek için bir takım önlemler almaktır. Literatürde düşük doz PDE5İ (25-50 mg) verilmesinin tekrarlayan priapizm ataklarını engelleyebileceği öne sürülmüştür. Priapizmi önleyici tedaviler için, antiandrojen tedaviler, ağızdan etilefrin, dietilstilbesterol, antipsikotik ilaçlar, baklofen ve digoksin kullanılmıştır (70-77). Bu sistemik ilaçlar için sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

2.3. Oksitosin

Yunancada hızlı doğum anlamına gelen oksitosin arka hipofizden salgılanan 6 aminoasitlik bir halkasal yapı ve 3 aminoasitlik yan zincir olmak üzere toplam 9 aminoasitten meydana gelen peptid yapılı bir hormondur. Sistein- tirozin- izolösin- glutamin- asparajin- sistein- prolin- lösin- glisin aminoasit dizilimine sahiptir. Oksitosin hipotalamus supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde, magnosellüler nörosekretuar hücrelerde üretilip, arka hipofize nörofizin aracılığıyla aksonal transport ile taşınır (78). Oksitosin reseptörünün membranda bulunduğu ve Gq üzerinden etkili olduğu bilinmektedir. Bu reseptör, Klass I G Protein Coupled Receptor ailesine dahil olup, 7 adet transmembran domain içeren 389 aminoasitlik bir polipeptittir (79).



Şekil 8: Oksitosinin yapısı (80).

Oksitosin reseptörleri endometriyum, miyometrium, desidua, meme bezi, over, epididim, testis, vas deferens, timus, kalp, böbrek ve beyin çeşitli bölgelerinde gösterilmiştir (81). Oksitosin reseptörleri peniste korpus kavernozumda ve epididimiste bulunabilmektedir ve bu bölgelerdeki oksitosin reseptörleri kontraktilite ve ejakülasyonu etkileyebilmektedir (82,83). Plazma oksitosin seviyesinin artışı seksüel uyarılma ve orgazm düzeylerini yükseltmektedir (84). Oksitosinin organlar ve sistemler üzerine etkilerine bakıldığında; oksitosin salınımı için en kuvvetli uyarıcı olan memenin emilmesiyle, arka hipofizden salınan oksitosinin meme

duktusunda bulunan miyoepiteli uyararak sütün memeden dışarı çıkmasını sağlamaktır (85). Gebeliğin sonuna doğru uterusu oksitosin reseptörü sayısında anlamlı artış olmaktadır. Oksitosin salınımı ile miyometrial kontraksiyonunda artış sağlanmaktadır (86). Aynı zamanda oksitosin gebe olmayan bayanlarda menstrüel siklusun düzenlenmesinden de sorumludur. Anksiyete ve stres yanıtını düzenleyen önemli bir hormondur. Yapılan çalışmalarda akut strese bağlı olarak oksitosin seviyesinin arttığı ve anti-stres etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (87). Oksitosin reseptörlerinin endotel hücrelerde NO üretimini stimüle ettiği ve vazodilatasyonu indüklediği; düz kas hücrelerinde ise vazokonstriksiyona aracılık ettikleri gösterilmiştir (88). Oksitosin pankreasta glukagon sekresyonunu artırarak glikojenolitik etki göstermektedir (89).

Oksitosin trofik bir hormon gibi çalışarak kemikte osteoblastik aktivasyonu artırır, osteoklastları inhibe ederek kemik kitlesinde artışa neden olur (90). Oksitosinin burada belirtilen klasik etkilerinin dışında güçlü bir antioksidan, antiapoptotik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir (91). Son yapılan çalışmalarda da timusta bulunan oksitosin ve oksitosin reseptörleri varlığı gösterilmiş olup immun ve inflamatuvar süreçleri modüle ettiği gösterilmiştir (92). Farklı çalışma gruplarında oksitosinin, inflamasyon ve oksidatif hasar üzerindeki etkileri incelenmiş olup mesane iskemi-reperfüzyon modelinde artan malondialdehit değerinin, histopatolojik skorun, polimorf nüveli lökosit ve mast hücre sayılarının oksitosin tedavisi ile azaldığını ve azalan glutatyon peroksidaz değerinin arttığını göstermiştir (91,93).

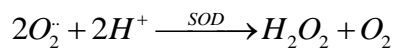
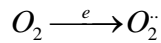
2.4. İskemi Reperfüzyon Hasarı

Dokuya gelen kan akımının yetersiz hale gelmesi veya tamamen kesilmesi iskemi olarak tanımlanır. İskemik dönemde dokuda bir takım metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Oksijen yetersizliği durumunda anaerobik metabolizma devreye girerek laktik asit ve toksik metabolitlerin birikimine neden olur. Oluşan asidoz nedeniyle hücresel oksidatif fosforilasyon azalmakta dolayısıyla da adenosin 5'-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili moleküllerin düzeyi azalmaktadır. Bu durumda hücre kendi homeostazı için kullanacağı enerjiden mahrum kalmış olur

(94). Enerji düzeyindeki bu ciddi düşüş Na^+ , K^+ -ATP az pompasını inhibe ederek hücre içinde Na^+ ve Ca^{2+} iyon konsantrasyonlarını artırmakta olup bu artan Ca^{2+} iyonları hücre için toksik etki yaratmaktadır (95). Enerji düzeylerinde azalma proinflatuar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, antioksidan enzimlerin düzeyinde azalmaya sebep olur. İskemik periyod boyunca dokuda toksik serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre hasara sebep olmaktadır (96). İskemi döneminde ATP üretilmediğinden AMP ve adenozin meydana gelir. Adenozin, hücre dışına difüze olarak inozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla iskemi sonucu ATP'nin yıkımı, dokuda hipoksantin ve ksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açmaktadır.

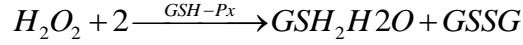
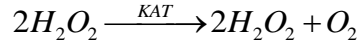
Kan dolaşımının tekrar sağlanması ile de reperfüzyon oluşmaktadır. Özellikle dokuya gelip yerleşen polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından salınan serbest oksijen radikalleri (SOR) dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar. Bu olaya reperfüzyona bağlı doku hasarı denir. İskemi sırasında küçük oranda serbest radikal oluşmaktaysa da, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda serbest radikal oluşmakta ve bunlar da lipid peroksidasyonuna yol açarak hasarı arttırmaktadır (97,98). İskemi reperfüzyon hasarına katılan madde ve biyokimyasal reaksiyonları tanımlayacak olursak;

Oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile süperoksit radikali meydana gelir. Meydana gelen süperoksit radikalleri antioksidan bir enzim olan süperoksid dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksid (H_2O_2)'e indirgenir. Oluşan hidrojen peroksid eşlenmemiş elektron içermez ve serbest radikal değildir (99).

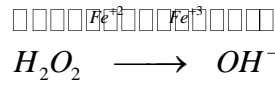


Oluşan hidrojen peroksid birkaç farklı yolla metabolize olmaktadır.

Hidrojen peroksid, katalaz (KAT) veya glutatyon peroksidaz (GSHPx) tarafından toksik olmayan metabolitlere dönüştürülür.



Geçiş metallerrinin varlığında hidrojen peroksit toksik OH⁻ radikaline dönüşebilir. Hidroksil radikali büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi sebebiyle DNA, protein, karbonhidrat ve lipidler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek oksidatif hasara sebep olabilir.



İskemi reperfüzyon (İ/R) hasarında polimorf nüveli lökositlerin aktivasyonu ile, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adhezyonu meydana gelir. İ.R.'de endoteldeki P-selektin ekspresyonunu arttırmak suretiyle PMNL'lerdeki P-selektin glikoprotein 1 (PSGL-1) adlı reseptörü ile etkileşerek düşük afiniteli lökosit endotel bağlantıları meydana gelir. Ardından lökosit beta2 integrinler (CD11a/CD18 ve CD11b/CD18) ile endoteldeki intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) arasındaki etkileşim meydana gelerek adezyonu ve agregasyonu gerçekleşir. Sonrasında trombosit-endotel hücresi adezyon molekülü 1 (PECAM-1) ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşimle transmigrasyon olur. Damar dışına çıkması ile aktive olan PMNL'ler kemotaksis gerçekleştirir. Aktive olmuş PMNL nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF-kB) aktivasyonuna ve tümör nekrozis faktör (TNF-alfa) sentezine yol açarak inflamatuvar mediyatörlerin salınmasını uyarır (100). Nötrofillerde bulunan azurofilik granüllerinde oksidan etkili NADPH oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz enzimleri bulunmaktadır. İskemi sonrasında dokunun tekrar kanlanmaya başlaması ile dokuya gelen oksijenin büyük bir kısmı NADPH-bağımlı oksidaz ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Süperoksit iyonu, dismutasyonla hidrojen peroksite klorür iyonlarının varlığında ise miyeloperoksidaz enzimi ile hipoklorik aside indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır. Aktif nötrofiller salıverdikleri maddelerle yol açtıkları hasarın yanı sıra, damar içinde oluşturdukları hücre toplulukları (agregatlar) ve aktif trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya da neden olurlar (101).

İskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin aktive olmasıyla C3a, C5a, iC3b ve C5b-9 olmak üzere toplam 4 tür proinflamatuvar komponentler meydana gelir. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve lökositleri aktive ederek kemotaksis, endotele adhezyonun artışı, serbest oksijen radikallerinin üretim ve salınmasına neden olurlar (102).

SOR etkisi ile endotel hücreleri hasara yanıt olarak PAF, İL-1, prostaglandinler (PG I₂, PG E₂), GM-CSF, NO, endotelin, büyüme faktörleri ve tromboksan A₂ (TxA₂) salgırlar. Aktive olmuş endotel hücreleri kollajenazlar olarak bilinen kendi bazal membranlarını sindiren enzim salgılama yeteneğindedir (103).

Reaktif oksijen molekülleri normal şartlarda dokularda yapılıp antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılmakta ve belirli fizyolojik görevlerde bulunmaktadır. Buna karşın sigara içimi, diabet, kanser, travma, intrakraniyal patolojiler, varikosel, enfeksiyon ve testis torsiyonu gibi patolojilerde normalin üzerinde artabilmektedir. Buna göre stres durumlarında yüksek oranlarda salınan ROS ortadan kaldırılamamaktadır. Aşırı miktarda ortamda bulunan ve antioksidanların yetersiz kaldığı bu durumda oluşan reaktif oksijen radikalleri hücrelerde lipid membranlar ve protein yapılar gibi pek çok yapıya olumsuz olarak etki ederek hücre bütünlüğünü ve fonksiyonlarını bozabilmektedirler.

Antioksidan sistemler endojen ve ekzojen olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar enzim olanlar ve olmayan olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidan sistemleri; süperoksid serbest radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen süperoksid dismutaz (SOD) enzimi, hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalayan katalaz enzimi (104), hidrojen peroksit ile hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlayan glutatyon peroksidaz (105), ADPH yardımıyla okside glutatyonun (GSSG), glutatyon indirgenmesini katalize eden glutatyon redüktaz, alifatik heterosiklik radikaller, epoksitler ve genotoksik ksenobiotiklerin GSH ile konjugasyonunu katalizleyen glutatyon transferaz, proteinlerdeki -SH gruplarının redükte halde kalmasını sağlayarak oksidasyona karşı koruyan glutatyon olarak sayılabilir. Endojen antioksidanlar sistemlerinden enzim olmayan grup ise; melatonin, transferrin, seruloplazmin, ferritin, glutatyon, bilirubin, sistein, urat, metiyonin, laktoferrin,

albümin, miyogloblin, hemogloblin olarak sayılabilir. Ekzojen antioksidan maddelere bakıldığında; folik asit, askorbik asit, alfa-tokoferol, beta-karoten sayılabilir. Melatonin (106), n-asetilsistein (107), alfa-lipoik asit (108), oksitosin (109), pentoksifilin (110), resveratrol (111), ginkgo biloba (112), oktreotid (113) gibi ekzojen antioksidanların I/R hasarında deneysel çalışmalarda etkili oldukları gösterilmiştir.



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları ve Priapizm Modeli

Çalışmamızda ağırlıkları 220 gr ile 450 gr arasında değişen (ortalama 310 gr) toplam 40 adet, erkek, 10 haftalık, Wistar Albino türü rat kullanıldı. Tüm işlemler, 1986 Uluslararası Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi şartlarına uygun olarak, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi Uygulama Merkezi'nde, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'dan (2014 HADYEK 81) onay alınarak gerçekleştirildi. Denekler standart rat kafesleri içinde, 22±°C sıcaklıkta, 12 saatlik aydınlık ve karanlık döngüsünde yaşatıldı. Denekler özel standart yem ve su ile herhangi bir kısıtlama olmaksızın beslendiler. Ratlar her biri 10'arlı 4 gruba randomize edildi.



Resim 1: Standart rat kafeslerinde barındırılan deney hayvanları.

Grup 1 kontrol grubu olarak belirlendi. Herhangi bir ilaç uygulanmayarak anestezi altında penektomi yapılarak denek hayvanlarından biyokimyasal örnekleme amacı ile inferior vena cavadan yaklaşık 5 cc kan alındı. (Resim 1-4)



Resim 2: Anestezi altında penektomi işlemi öncesi rat modeli.



Resim 3: Anestezi altında penektomi uygulması.

Grup 2’de bulunan ratlara herhangi bir ilaç uygulanmayarak anestezi altında Şanlı ve arkadaşlarının tanımladığı yöntem ile 5 cc şırınga ucuyla vakum uygulanarak ereksiyon oluşturuldu. Takiben vakum uygulanmadan önce, 16 Fr foley kateterden 2 mm dilimler halinde kesilmek sureti ile hazırlanan daraltma bantları penis tabanına yerleştirilerek ereksiyonun devamlılığı sağlandı. 1. saatin sonunda penektomi uygulanarak denek hayvanlarından biyokimyasal örnekleme amacı ile inferior vena cavadan yaklaşık 5cc kan alındı (114) (Resim 1, 2, 4, 5, 6).



Resim 4: Priapizm modelinde kullanılan aletler.



Resim 5: Priapizm modelinde vakumlama aşaması.



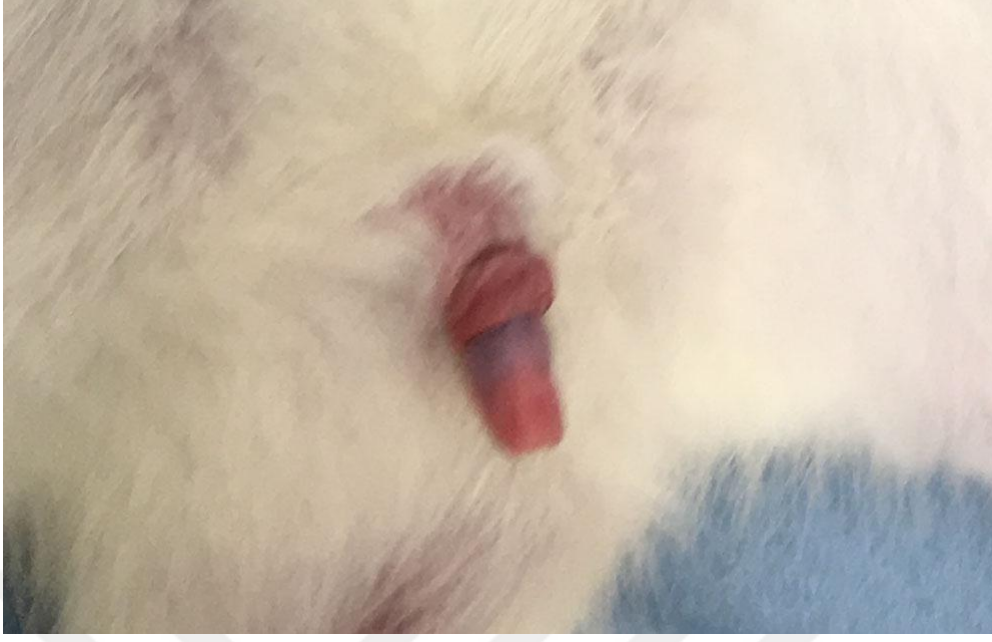
Resim 6: Priapizm modelinde oluşturulan priapizm aşaması.

Grup 3’de bulunan ratlara herhangi ek bir ilaç uygulanmayarak anestezi altında belirtilen priapizm modeline uygun şekilde priapizm sağlandı (Resim 5-6). Sonrasında yarım saat süre ile priapizm sonlandırıldı. Yarım saatin sonunda iskemi reperfüzyon hasarını değerlendirmek amacı ile penektomi yapılarak inferior vena cavadan kan örnekleri alındı (Resim 7).



Resim 7: Ek ilaç uygulanmayarak iskemi reperfüzyon hasarının değerlendirilmesi.

Grup 4’de bulunan ratlarda anestezi altında priapizm modeline uygun şekilde priapizm sağlandı. Sonrasında yarım saat süre ile priapizm geri çevrildi (Resim 8). Bu grupta bulunan ratlar Şentürk ve arkadaşların yapmış olduğu iskemi reperfüzyon modelinde olduğu gibi priapizm işleminin geri çevrilmesinden yarım saat önce intraperitoneal olarak 0,5 ug/kg oksitosin (Postuintrin Fort Ampul®; İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanay Türk A.Ş.) verilerek oksitosinin iskemi reperfüzyon hasarındaki rolü değerlendirildi (115). İşlemin sonunda oksitosinin iskemi reperfüzyon hasarındaki etkisini değerlendirmek amacı ile deney hayvanlarına penektomi yapılarak inferior vena cavadan kan örnekleri alındı (Resim 5, 6, 8).



Resim 8: Oksitosin verilerek iskemi reperfüzyon hasarının değerlendirilmesi.

3.2. Deney Sırasında Uygulanan Anestezi

Deneyler esnasında tüm cerrahi girişim anestezi altında uygulandı. Bu amaçla deney hayvanlarının cerrahi anestezi derinliğine ulaşması beklendi. Sedatif ve düz kas gevşetici etkinliği olan ksilazin hidroklorid (Rompun %2, Bayer, Türkiye) 10 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı. Dissosiyatif anestezik etkinliği olan ketamin hidroklorür (Alfamine %10, Ege Vet, Türkiye) 50-60 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı (Resim 9).



Resim 9: Denek hayvanlarına intraperineal olarak uygulanan anestezi.

3.3. Denek Hayvanlarında Ereksiyon ve Priapizm Oluşturulması

Şanlı ve arkadaşlarının tanımladığı yöntem ile 5 cc őrınga ucuyla vakum uygulanarak ereksiyon oluşturuldu. 16 Fr foley kateterden 2 mm dilimler halinde kesilerek hazırlanan daraltma bantları penis tabanına yerleştirilerek ereksiyonun devamlılığı sağlanarak priapizm oluşturuldu (Resim 4-6).

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumlar biyokimyasal incelemeye kadar -80°C sıcaklıkta saklandı.

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) 90°C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. Oluşan pembe renkli bileşiğin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölümüne göre MDA düzeyinin tayini yapıldı. Kapaklı cam deney tüplerine 2,5 ml

%10'luk TCA konulmasını takiben üzerlerine 0,5 ml numune ilave edilerek vorteksle karıştırıldı. Elde edilen karışımların ağızları kapatıldı. Ardından 90 °C'de 15 dakika inkübasyonda bırakılmasını takiben soğuk su altında soğutularak 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Sonra elde edilen süpernatantlardan 2 ml ayrı tüplere alınarak üzerlerine % 0,675'lik TBA ilave edildi ve tekrar 90 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi dolduktan sonra tekrar soğuk su altında soğutulan numuneler, 532 nm'de köre karşı okutuldu. Kör tüpüne numune yerine 0,5 ml distile su konularak aynı işlemler yapıldı (116).

Sun ve arkadaşlarının yöntemiyle Durak ve arkadaşlarının yapmış olduğu modifikasyona göre süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi düzeyi ölçüldü. Bu yöntemle ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin, nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi ile aktivite düzeyi tayin edilmektedir. Oluşan kompleks 560 nm'de maksimum absorbands vermektedir. Eğer ortamda enzim yoksa bu indirgenme meydana gelip mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda enzim varlığında indirgenme reaksiyonuna bağlı açık renk oluşmaktadır. Deney tüplerine kimyasallar kullanılarak hazırlanan ölçüm reaktifinden 2,85 mL konularak üzerine 0,1 mL numunelerin ekstraktlarından ilave edildi. Kör tüpüne ekstrakt yerine 0,1 mL distile su yerleştirildi. Sonra bütün karışımların üzerine 0,05mL ksantin oksidaz ilave edilerek hızlı bir biçimde karıştırılarak oda sıcaklığında 20 dakika süre zarfında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresini tamamlayan tüpler 0,2 mL bakır klorür eklenerek köre karşı 560 nm'de okundu (117).

Paglia ve arkadaşlarının yöntemine göre glutatyon peroksidaz aktivitesi değerlendirildi. Hidrojen peroksit bulunan ortamda GSH-Px redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesini katalizlemektedir. GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımıyla GSH'a indirgenir. NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi esnasında absorbands seviyesindeki azalmanın, 340 nm düzeyinde tespit edilmesiyle GSH-Px aktivitesi belirlenmektedir. Hazırlanan deney tüplerine; 2,650 mL EDTA'lı fosfat tamponu, 0,1 mL redükte GSH, 0,1mL NADPH, 0,01 mL GSH-Redüktaz, 0,01 mL NaN₃, 0,02 mL numune karışımları hazırlanarak 30 dakika inkübasyonda bekletildikten sonra deney tüplerine 0,1 mL hidrojen peroksit ilave edilip, 5 dakika boyunca dalga boyu 340 nm'ye sabitlenmiş spektrofotometrede numunelerin absorbandsı değerlendirildi (118).

Nitrik oksit (NO) düzeyinin değerlendirilmesinde; bakır (Cu) kaplı kadmiyum granülleri pH 9,7 glisin tamponunda deproteinize numune serum ile 90 dakikalık inkübasyonda bekletilerek nitratın redüksiyonu sağlandı. Üretilen nitrit düzeyi; sülfanilamid ve buna bağlı N-naftiletilen diamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan pembe rengin spektrofotometrede 545 nm dalga boyunda okunması ile tayin edilmektedir. Glisin tamponu ile yıkanmış aktif granül tüplerinin üzerine 1 mL glisin tamponu eklendi. Üzerine 1 mL deproteinize numune konuldu ve 2 mL distile su eklendi. Oda ısısında 90 dakika inkübasyonda kaldıktan sonra ayrı bir tüpe, 2 mL alınıp üzerine 2,5 ml distile su ve 1 mL sülfanilamid, 1 mL NNDA ilave edilerek 1 saat daha inkübasyona bırakıldı. İkinci inkübasyon süresi dolduktan sonra 545 nm'de köre karşı okundu. Elde edilen veriler NO metabolitlerinin toplam konsantrasyonunu gösterdi ve $\mu\text{mol/L}$ olarak sonuçlar kayıt edildi (119, 120).

3.5. Patolojik Değerlendirme

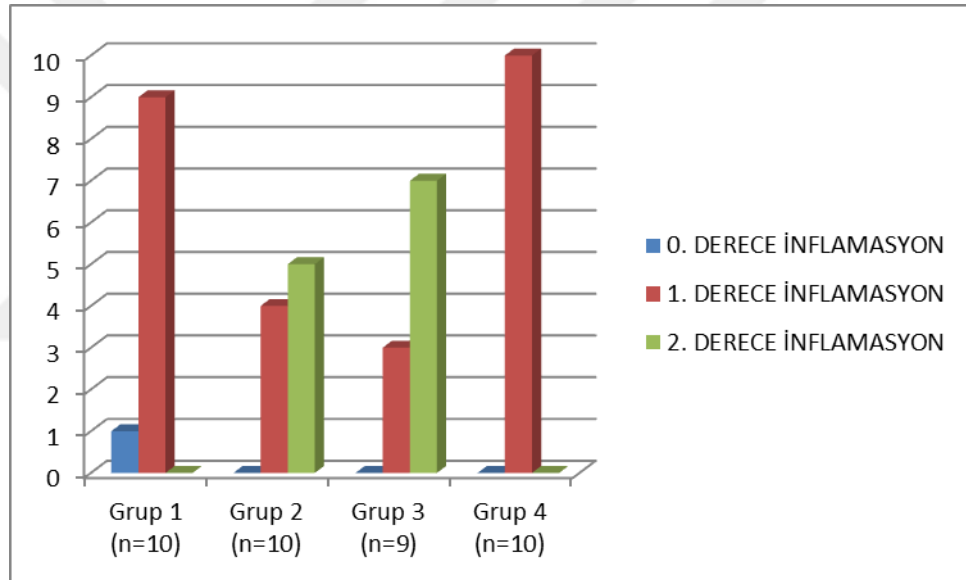
Histopatolojik değerlendirme ise Şenturk ve arkadaşlarının çalışmasındaki skorlamaya benzer şekilde yapıldı.. Dokularda vazokonjesyon, inflamasyon, deskuamasyon ve ödem varlığı 0-3 arasında skorlandı 0: normal, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli olarak tanımlandı. Histopatolojik değerlendirmelerin tamamı ışık mikroskobu altında (Nikon Eclips E600) 40x büyütmede, grupların ayrımı bilinmeksizin tek bir patolog tarafından yapıldı (115).

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Nicel değişkenlere ait veriler ortalama \pm standart sapma; nitel değişkenlere ait veriler n(%) şeklinde verildi. Nicel değişkenlerin gruplara göre dağılımı Tek Yönlü Varyans Analizi ile nitel değişkenlerin gruplara göre dağılımı ise Ki-Kare Testi ile incelendi. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

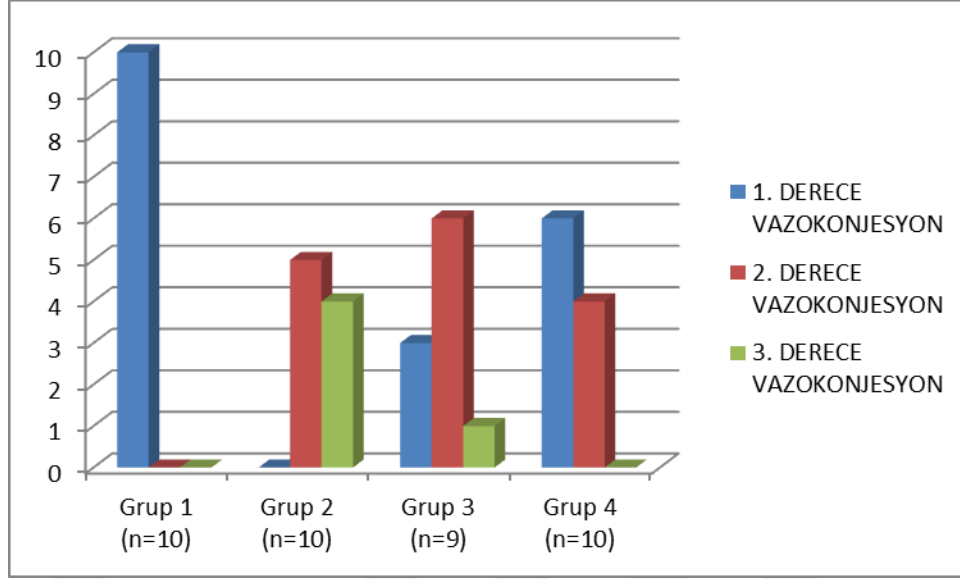
4. BULGULAR

Patolojik değerlendirmelere göre 4 grup arasında yapılan karşılaştırmalarda grup 1 ile diğer tüm gruplar arasında inflamasyon, vazokonjesyon, deskuamasyon ve ödem açılarından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Gruplara tek tek bakıldığında grup 1’de 1. derecede inflamasyon %90 olarak görülürken, grup 2, 3, 4’ te ise 1. derecede inflamasyon oranları sırası ile %44,4, %30,0, %100.0 olarak tespit edildi. Ayrıca 2. derecede inflamasyon oranları ise grup 2 ve grup 3’ te sırası ile %55,6 ve %70,0 olarak tespit edilirken grup 4’de ise 2. derecede inflamasyon gözlenmedi (şekil 9).



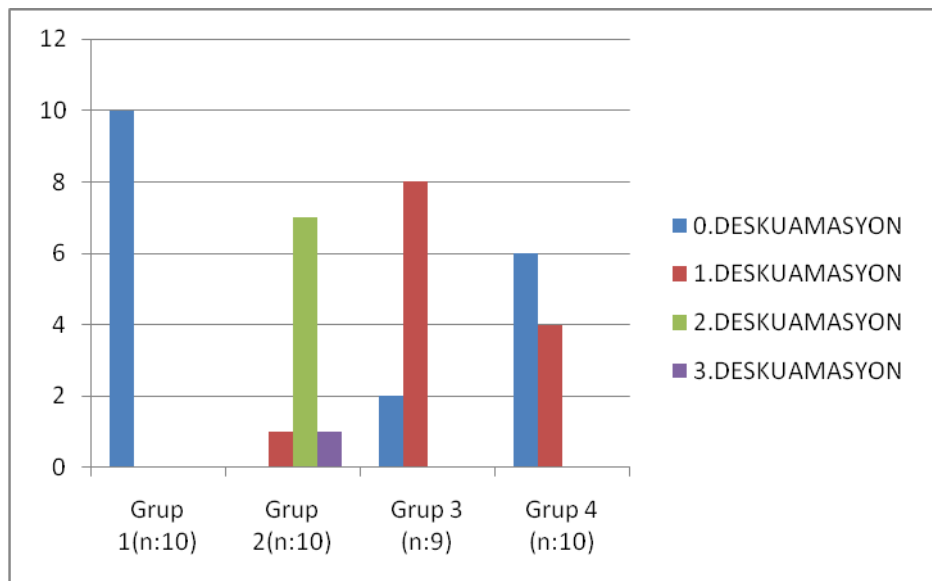
şekil 9: Grupların inflamasyon düzeyleri ($P<0,001$).

Vazokonjesyon açısından gruplara tek tek bakıldığında grup 1’de 1. derecede vazokonjesyon %100 olarak görülürken, grup 3 ve grup 4’de 1. derecede vazokonjesyon oranları sırası ile %30 ve %60.0 olarak tespit edildi. Ayrıca 2. derecede vazokonjesyon oranları ise grup 2, 3, 4’ de sırası ile %55,6, %60,0 ve %40.0 olarak bulundu. 3. derecede vazokonjesyon oranları ise grup 2 ve 3’ de sırası ile %44,4 ve %10,0 olarak tespit edildi. Grup 4’de ise 3. derecede vazokonjesyona rastlanmadı (şekil 10).



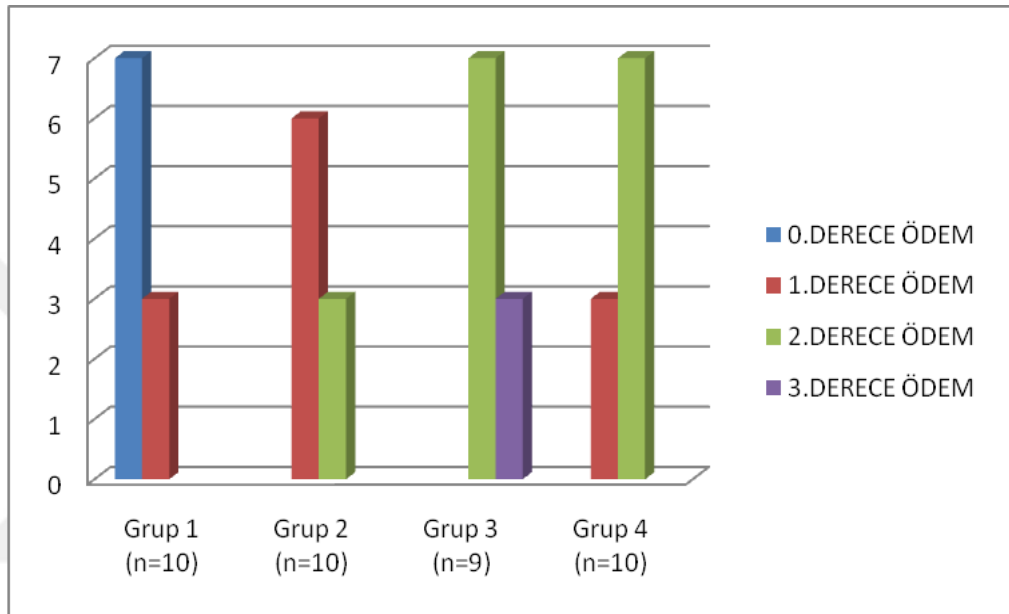
Şekil 10: Grupların vazokonjesyon düzeyleri (P<0,001).

Deskuamasyon açısından gruplara tek tek bakıldığında grup 1’de 0. derecede deskuamasyon %100 olarak görülürken, 3 ve 4 ‘de grupta sırası ile %20 ve %60 oranında görüldü. Grup 2 ise 0. derece deskuamasyon izlenmedi. 1. derece deskuamasyona bakıldığında 3. ve 4. grupta sıra ile %80 ve % 40 olarak görülürken 1. grupta hiç görülmedi 2. grupta ise %11,1 oranında tespit edildi. 2. derece ve 3. derecede deskuamasyon grup 2’de sırası ile %77,8 ve %11,1 oranlarında tespit edildi. (Şekil 11)



Şekil 11: Grupların deskuamasyon düzeyleri (P<0,001).

Ödem açısından gruplara tek tek bakıldığında grup 1’de %70 oranında hiç ödem izlenmedi. 1 derece ödem oranları ise grup 1,2, 3, 4’ de sırası ile %30, %66,7, %0 ve %30,0 olarak bulundu. 2 derece ödem oranları ise grup 1,2, 3, 4’ de sırası ile %0, %33,3, %70,0 ve %70,2 olarak bulundu. 3. derece ödem ise sadece grup 2’de %70.2 oranında görüldü (Şekil 12).

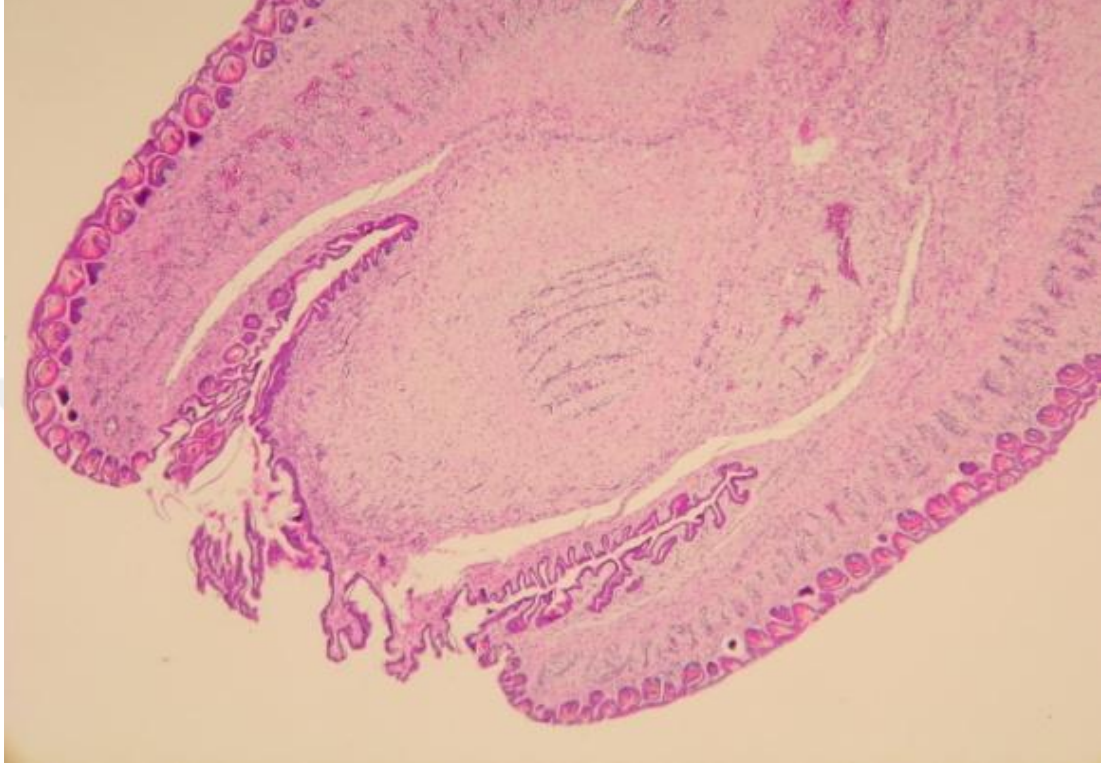


Şekil 12: Grupların ödem düzeyleri (P<0,001).

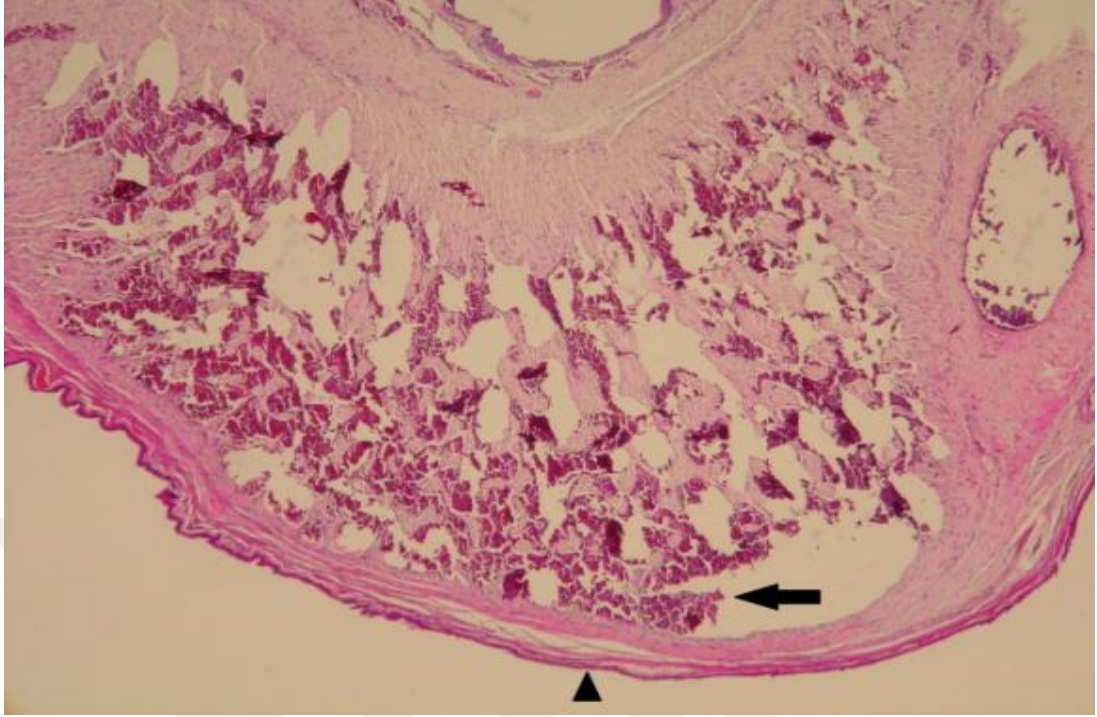
Tablo 1. Penektomi yapılan ratlarda penis dokusunun histopatolojik incelemesi.

		Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=9)	Grup 4 (n=10)	X²	p
Vazokonjensiyon	1	10(100,0)	-	3(30,0)	6(60,0)	26,152	<0,001
	2	-	5(55,6)	6(60,0)	4(40,0)		
	3	-	4(44,4)	1(10,0)	-		
İnflamasyon	0	1(10,0)	-	-	-	21,019	<0,001
	1	9(90,0)	4(44,4)	3(30,0)	10(100,0)		
	2	-	5(55,6)	7(70,0)	-		
Deskuamasyon	0	10(100,0)	-	2(20,0)	6(60,0)	50,333	<0,001
	1	-	1(11,1)	8(100,0)	4(100,0)		
	2	-	7(77,8)	-	-		
	3	-	1(11,1)	-	-		
Ödem	0	7(70,0)	-	-	-	43,626	<0,001
	1	3(30,0)	6(66,7)	-	3(30,0)		
	2	-	3(33,3)	7(70,0)	7(70,2)		
	3	-	-	3(30,0)	-		

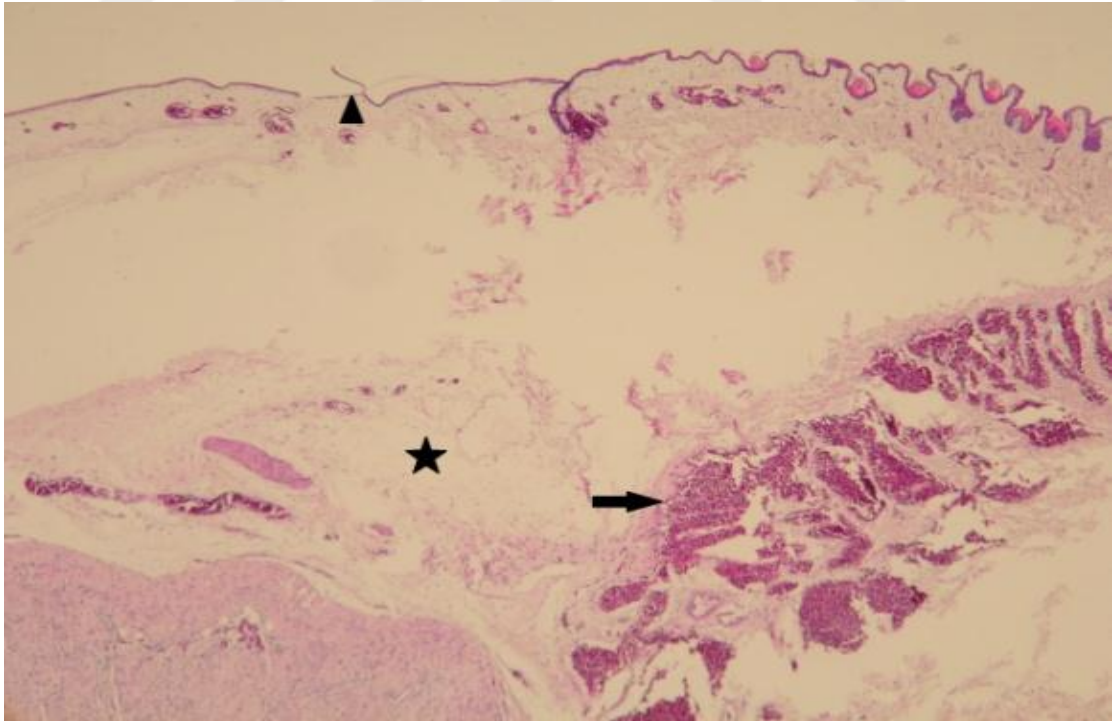
*Veriler n(%) şeklinde gösterilmiştir.
Ki-Kare Testi*



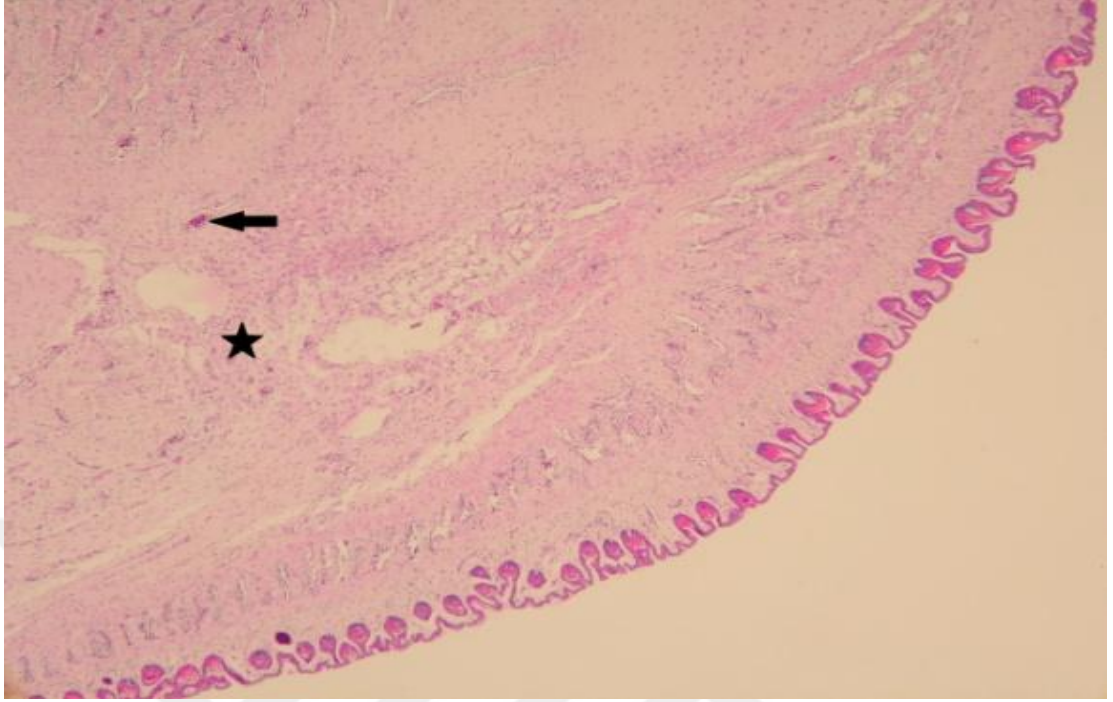
Resim 10: Kontrol grubundaki deney hayvanlarının penis dokusu (H&E, x40).



Resim 11: Priapizm oluşturularak penektomi yapılan grup. Belirgin konjesyon (ok) ve deskuamasyon (ok başı) alanları (H&E, x40).

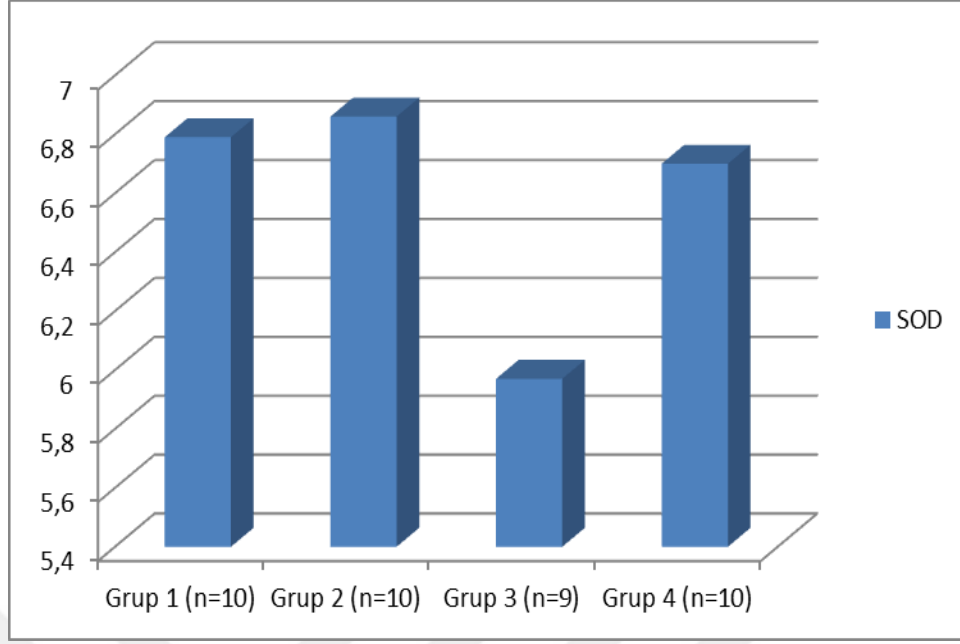


Resim 12: Bir saat priapizm ardından reperfüzyon hasarına bırakılan grup. Belirgin konjesyon (ok), deskuamasyon (ok başı) ve ödem (yıldız) alanları (H&E,x40).

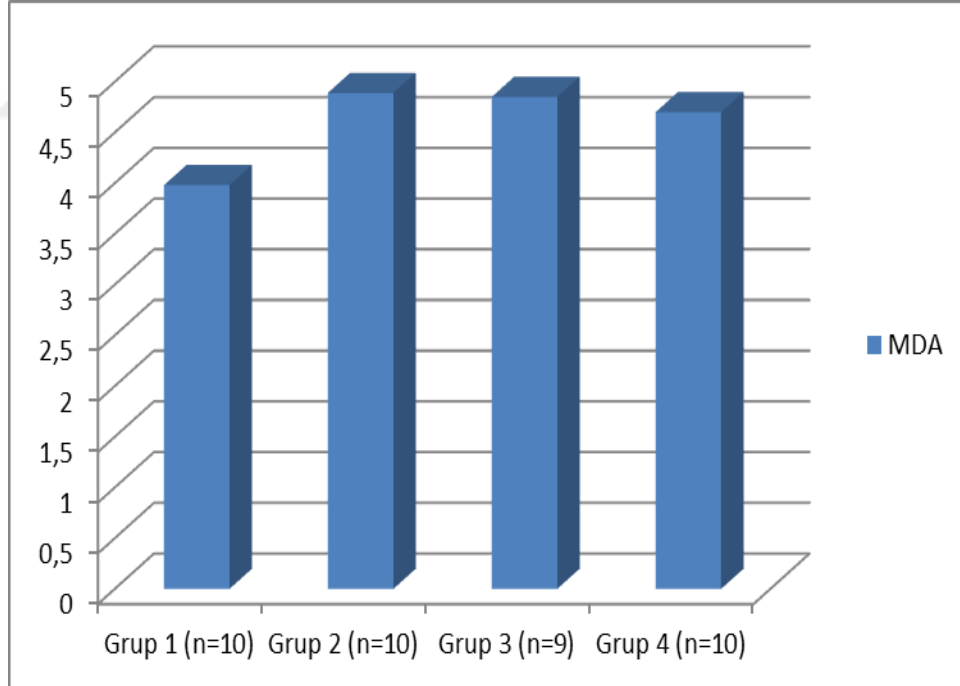


Resim 13: Priapizm öncesinde oksitosin verilen grup. Minimal konjesyon (ok), hafif ödem (yıldız) alanları deskuamasyon ise mevcut değildir (H&E, x40).

Serum SOD ve MDA seviyeleri açısından dört grup arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Serum GSH-Px seviyesi açısından dört grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda grup 3 ile yani priapizm sonrası reperfüzyon hasarı oluşan grupla grup 4 (reperfüzyon öncesinde oksitosin verilen grup) arasında anlamlı fark bulunurken ($p=0,002$), grup 2 yani yalnızca priapizm oluşturulan grup ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$) (Şekil 13,14).



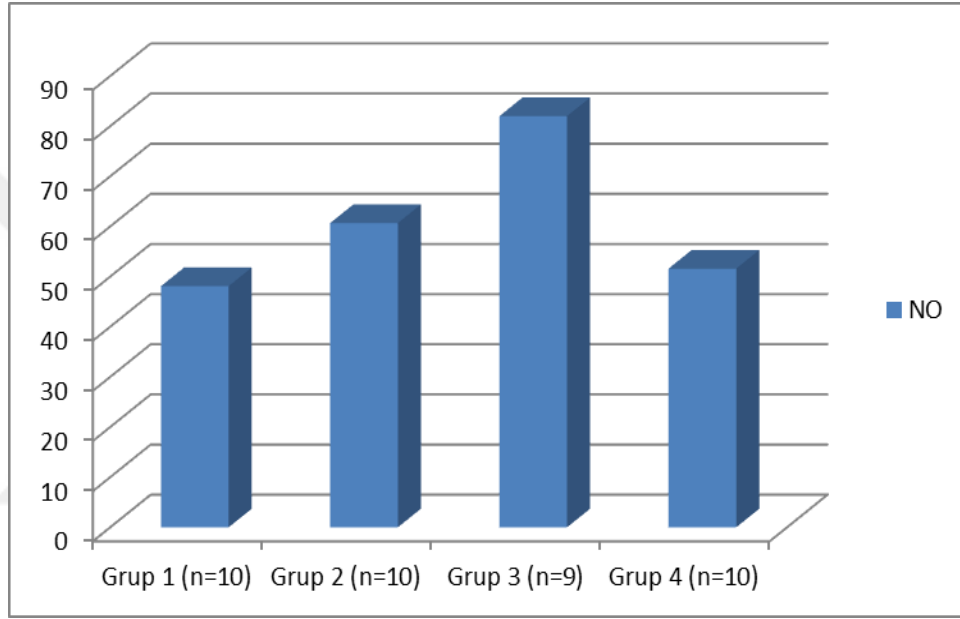
Şekil 13: Grupların ortalama serum SOD düzeyleri ($P>0,05$).



Şekil 14: Grupların ortalama MDA düzeyleri ($P>0,05$).

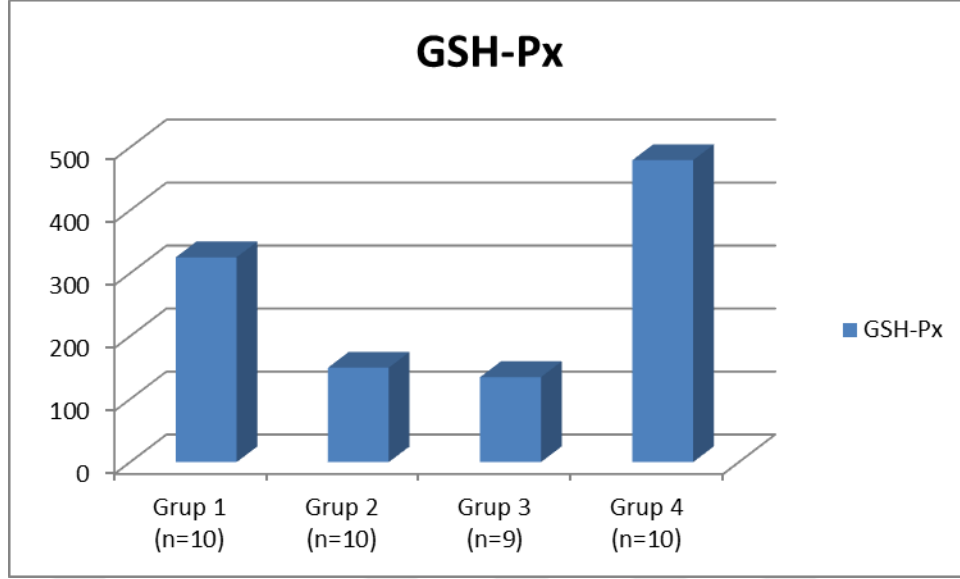
Serum NO seviyesi açısından dört grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 1 ile grup 3 arasında ($p<0,001$), grup 2

ile de grup 3 arasında ($p=0,005$) grup 3 ile de grup 4 arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). NO (mmol / L) değişkeni için gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark Grup 3 ile Grup 1 ($p<0,001$); Grup 3 ile Grup 2 ($p=0,005$) ve Grup 3 ile Grup 4 ($p=0,001$) arasındaki farktan kaynaklanmıştır (Şekil 15,16).



Şekil 15: Grupların ortalama NO düzeyleri ($P<0,001$).

GSH-Px değişkeni için gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark Grup 4 ile Grup3 ($p=0,002$) ve Grup 4 ile Grup 2 ($p=0,002$) arasındaki farktan kaynaklanmıştır.



Şekil 16: Grupların ortalama GSH Px düzeyleri (P<0,001).

Tablo 2. Denek hayvanlarının serum kan örneklerinin oksidatif hasar açısından değerlendirilmesi.

	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=9)	Grup 4 (n=10)	F	P
SOD (U / mL)	6,79±1,09	6,86±0,84	5,97±1,79	6,7±2,62	0,543	0,656
MDA (µmol / L)	3,98±1,35	4,89±0,54	4,85±0,45	4,7±0,59	2,609	0,607
GSH-Px	325,35±205,2	149,96±98,47	134,96±94,51	479,59±197,58	10,254	<0,001
NO (mmol / L)	48,09±16,19	60,67±11,68	81,99±10,75	51,59±16,35	11,762	<0,001

*Veriler Ortalama±SS şeklinde gösterilmiştir.
Tek Yönlü Varyans Analizi.*

5. TARTIŞMA

Cinsel uyarın olmaksızın istem dışı 4-6 saatten daha uzun süreli ereksiyon priapizm olarak adlandırılmaktadır (1). Etiyolojik faktörlere bağı olarak ortalama 0.13-2.9/100000 arasında görülen priapizmde başlıca etiyolojik faktörler oral ilaç kullanımı, travma, orak hücreli anemi, lösemi gibi hematolojik bozukluklar, amiloidozis, gut hastalığı gibi metabolik bozukluklar, primer veya metastatik tümörler ve intrakavenozal papaverin uygulamaları olarak bilinmektedir (33). Özellikle son 20 yılda gerek kanser oranlarının tüm dünyada artmasına ilave olarak oral ilaçların yaygın kullanımı ve gerek tanı gereksede tedavi amacıyla tek başına ya da kombine olarak spesifik olmayan fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverinin intrakavernozal kullanımına bağı olarak günlük üroloji pratiğinde daha sık priapizm vakası ile karşılaşılmaktadır.

Priapizm penil travma ya da iyatrojenik olarak penis içine yapılan ajanlara bağı olmakta ve bu durum tüm priapizmlerin %1-5'ini oluşturan iskemik olmayan ya da yüksek akımlı priapizm olarak adlandırılmaktadır. Söz konusu bu priapizm her ne kadar acil bir patoloji olsa da nispeten daha az ağrıya neden olması, penis kanlanmasının ya da daha spesifik bir ifadeyle oksijenizasyonunun tam olarak bozuk olmaması nedeniyle daha az korkulan bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır ve çoğunlukla radyolojik girişim sonucu vasküler müdahalelerle giderilmektedir.

İkinci priapizm türü olan iskemik priapizm tüm priapizmlerin %95-96'sını oluşturmaktadır. İskemik priapizmde penisin kanlanması düşük arteriyel akım nedeniyle bozulmuştur. Kan penis içine hapsolmuştur ve bu durum itibariyle kompartman sendromu olarak bilinmektedir. Priapizmde her ne kadar ağrı kişiyi hastaneye getiren neden olsa da burada önem arz eden durum 6 saatten sonra peniste meydana gelen doku düzeyindeki hasara bağı cinsel işlev bozukluğuna yol açma potansiyeli olmasıdır. Bildiğimiz üzere erkeklerde cinsel işlev bozukluğu yaşla birlikte artan bir patolojidir.

Eretil disfonksiyon (ED), bir erkeğin en az altı ay süreyle cinsel performansa yetebilecek derecede bir penis ereksiyonunu sağlayamama ve/veya devam ettirememesi durumu olarak tanımlanmaktadır (121). Prevalansı 40-70 yaş arasında %30-52 arasında olup 70 yaş üzerinde %80'lere kadar çıktığı bildirilen ED'nin

etiolojisinde hormonal, psikojenik, arteriyel ve nörojenik patolojiler, ilaçlar, iyatrojenik nedenler ile sistemik ve kronik hastalıkların rol oynadığı bilinmektedir. Literatürde çeşitli çalışmalarda sistemik ve kronik hastalıklardan diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kollajen doku hastalıkları, artrozlar, sigara, kronik hepatitler ve diğer kronik infeksiyonlar, hipertansiyon, Behçet Hastalığı, multipl skleroz ve priapizmin ED etiolojisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (122-129). Ülkemizde, Türk Androloji Derneği tarafından yapılan, ED prevalansı ve bağlantılarını araştıran toplum tabanlı bir çalışmada ED'nin prevalansı %69.2 olarak bulunmuş olup bunun %33.2'si hafif, %27.5'i orta derecede ve %8.5'i de şiddetli ED olarak bildirilmiştir (130). Uluslararası epidemiyolojik verilere baktığımızda ise önemli bir referans niteliğindeki Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması Bulgularına (MMAS) göre 40–70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve şiddetli ED'de %10 olarak bulunmuştur. Bu bulgular ışığında tüm dünyada 2025 yılında 322 milyon ED'li olgu olabileceği öngörülmektedir (131).

Santral, hormonal ve periferik faktörlerin etkisiyle gerçekleşen ereksiyonda temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernozumdaki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben sinozoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. Buna göre sakral spinal kordun 2. ve 4. segmentlerindeki intermediolateral kolumnada bulunan preganglionik nöronlardan gelen parasempatik uyarılar ile kavernoza sinir uçlarındaki uyarı neticesinde nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ortaya çıkmasını takiben L-arjininden tetrahydro-biyopterin (BH4) yer aldığı bir reaksiyonla lipofilik nitrik oksit (NO) oluşmaktadır. Oluşan bu NO kavernoza düz kas hücresi içine girerek siklikguanozinmonofosfat (cGMP) sentezine aracılık eder. cGMP, düz kas hücresinde değişik mekanizmalarla Ca^{+2} düzeyini azaltır ve kavernoza düz kasın gevşemesini sağlayarak ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Genişleyen sinozoidler ile tunika albuginea arasında küçük venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasına dolayısı ile kanın korpus kavernoza içinde tutulmasına neden olur. Ereksiyon mekanizmasında çok sayıda nörotransmitterin görev aldığı ve yukarıda belirtilen mekanizmaların herhangi bir aşamasındaki aksamanın erektil işlev bozukluğu ile neticelenebileceği gösterilmiştir (132,133). Yukarıdaki bilgilere göre ereksiyonun hormonal faktörler,

vasküler yapılar, periferik ve santral mediatörler ile sinir sisteminin görev yaptığı kompleks bir bütünlüğün normal olarak işleyişini gerektirdiği açıkça görülmektedir. Bu sonuçlara göre Avrupa Üroloji Kılavuzlarında da (EAU) belirtildiği gibi ED etiolojisinde nörojenik, organik, vasküler kaynaklı ve endokrinolojik olarak sıralanabilen bozuklukların olduğu bildirilmektedir (134). Erkeklerde cinsel işlev bozukluklarının risk faktörleri incelenirken daha çok yaşlanma, kronik hastalıklardan olan diabetes mellitus, periferik vasküler hastalıklar, kardiyak nedenler ve bununla ilişkili olarak hipertansiyon, ateroskleroz ve sigara içimi öne çıkmakta ve bunu takiben endokrin ve psikojenik nedenler akla gelmektedir. Bu faktörlerin dışında 5 alfa redüktaz inhibitörleri, antidepressanlar, alfa blokörler, antineoplastik ajanlar, statinler ve priapizmin cinsel işlev bozukluğuna yol açabileceği bilinmektedir.

İskemik priapizmin temel tedavisi penil aspirasyon ve penil aspirasyonla birlikte adrenerjik ajanların uygun dozlarda verilmesidir. Söz konusu bu işlemin invaziv olduğu ve bu işleme rağmen cinsel işlev bozukluğunun meydana gelebileceği bilinmektedir. Bu nedenle tüm hastalıklarda olduğu gibi burada da daha az invaziv olan ve uzun dönemde cinsel işlev bozukluğuna yol açan iskemik priapizmin kavernoza dokular ve sinozoidler üzerine olan olumsuz etkisinin en aza indirilmesi ya da tamamen ortadan kaldırılması için çok sayıda ajanın tedavide öne sürüldüğü bilinmektedir. Bu amaçla etilefrin, fenilefrin (135), metaraminol (136) gibi ajanların yaygın olarak kullanıldığı nitreerjik mekanizmalar, sildenafil (137), pentoksifilin (138), TGF beta nötralize eden antikorlar (139), ketamin (140), dipiridamol (141), kurkumin (142), likopen (143), hidroksiüre (144), rhokinaz (145), adenozin deaminaz (146) ve hiperbarik oksijen (147) gibi geleneksel veya yeni tedavi yaklaşımlarının ortaya konulduğu bilinmektedir. Bütün bu yaklaşımlarda temel amaç akut acil durumu ortadan kaldırarak sonrasında oluşan doku hasarını azaltmaktır. Priapizmde bilindiği üzere penil kan akımının olmamasına ya da minimal olmasına bağlı olarak drenaj söz konusu olmadığı için saatler içerisinde hipoksi meydana gelmektedir. Hipoksiye bağlı olarak tüm dokularda olduğu gibi kavernoza dokularda da transforming growth faktör gibi bir dizi mediatör ortaya çıkmaktadır ve bu faktörlere bağlı olarak fibrozis gelişmektedir. Bu fibroze bağlı olarak kavernoza vasküler yapılarda ve sinüzoidler etrafında bulunan düz kaslardaki kollajen elastin oranı kollajen lehine artmaktadır. Artan kollajen ve azalan elastine bağlı olarak

vasküler düz kaslar ve sinozoidlerdeki relaksasyon bozukluğuna ikincil olarak penisin kanlanması bozulacaktır. İkinci olarak tam relakse olamayan bu yapılar tunika albugineayı delip geçerek devam eden emisser venlerin tam olarak sıkışmasını sağlayamayacaktır. Bildiğimiz üzere normal sağlıklı bir bireyde ereksiyon mekanizması tam ve eksiksiz bir şekilde çalıştığında relakse bu yapılar venöz yapıları sıkıştırarak tunika albuginea altında fizyolojik priapizm ortaya çıkarmaktadır. Ereksiyonu takiben fosfodiesteraz etkisiyle cAMP yıkılmakta ve NO'in etkisinin yitilmesi ile ereksiyon sonlanmaktadır. Priapizmde işte bu mekanizma bozulmaktadır. Bununla ilişkili olarak yapılan priapizm çalışmalarında elde edilen doku örneklerinde kollajen elastin oranının elastin aleyhine bozulduğu gösterilmiştir. Örneğin Erdemir ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları ve iskemik priapizm oluşturulan ratlarda pentoksifilin etkisinin incelendiği çalışmada kontrol grubuna göre iskemik priapizm oluşturulan grupta elastin dansitesinin azaldığı buna karşın kollajen dansitesinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (3). Kadioğlu ve arkadaşları ise 2006 yılında yaptıkları çalışmada kontrol grubuna kıyasla priapizm oluşturdukları grupta fibrozisin belirgin olduğunu belirtmişlerdir (1). Sunduğumuz bu çalışmada da benzer şekilde priapizm oluşturulan grupta doku hasarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Priapizmin bir iskemiye neden olduğu ve bütün iskemik patolojilerde hücrel hasar mekanizmasına oksidatif stresinde açıkça etki ettiği gösterilmiştir. Gerçektende başta testiküler torsiyon olmak üzere, kardiyak yapılar, beyin, karaciğer ve barsak gibi organ ve organ sistemlerinde iskemiye bağlı olarak meydana gelen oksidatif stresin doku düzeyinde ve serumda belirli mediatörlerin artmasına bağlı olarak olumsuz etki oluşturduğu ortaya konulmuştur. Vücutta günlük fizyolojik işlevlerin bir parçası olarak oluşan ve oksidan olarak tanımladığımız maddeler normal fizyolojik görevlerini tamamladıktan sonra vücuttaki antioksidanlar olarak tanımlanan yapılar tarafından ortamdaki uzaklaştırılırlar. Ancak ciddi ruhsal stres, diabetes mellitus, sigara içimi, infeksiyonlar ve travma gibi sayısız patolojiye bağlı olarak meydana gelen yapısal stres aşırı oksidan yapımına neden olmakta vücuttaki antioksidan sistemleri bu oksidanları tam olarak ortadan kaldıramamaktadırlar. Bu durum oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (148). Oksidatif strese bağlı olarak artan serbest oksijen radikalleri hücrelerin çeşitli yapılarına etki ederek hasar

oluşturmaktadırlar. Serbest radikaller organizmada hücrelerin tüm yapılarında, hücre zarına bağlı veya bağımsız olarak bulunan pek çok enzimin katalizlediği reaksiyonlar sırasında oluşmaktadır. Bunlar arasında sitoplazmada ksantin oksidaz, hücre zarına bağlı NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz, mikrozomal karma fonksiyonlu oksidaz sistemi ve lipooksijenazlar gibi enzimlerin kataliz ettiği reaksiyonlar sayılabilir. Kararsız yapıları sebebiyle aktif oksijen radikalleri öncelikle lipidler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere bütün hücre bileşenleri ile etkileşebilme ve onlara hasar verme özelliğindedir. Bu hasar bazı tamir sistemleri tarafından engellenmeye çalışılmaktadır. Eğer bu sistemler yetersiz kalırsa, oksidatif stresin zararlı etkileri meydana gelir. Serbest radikallerin oluşturduğu lipid peroksidasyonu hücre membranlarında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olaydır. Süperoksit, hidroksil, alkoksil ve peroksil radikalleri, lipid peroksidasyonunu başlatan en önemli radikallerdir. Doymamış yağ asidi zincirindeki α -metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaşması ile lipid peroksidasyonunu başlatır ve bu sayede yağ asidi zinciri bir radikal özelliği kazandırır. Lipid peroksidasyonu sonucu hücre membranlarının transport sistemi etkilenir, hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur. Sonuçta hücre içi kalsiyum oranı artar ve buna bağlı proteazlar aktive olur. Bunlar hücre hasarında etkin bir rol alırlar. Ayrıca lipid peroksidasyonunun son ürünü olan aldehitler de sitotoksik etkilere sahiptirler (149, 150).

Serbest radikallerin proteinler üzerine doğrudan veya dolaylı olarak etkileri vardır. Peptid bağları, prolin ve lizin gibi aminoasitler serbest radikallerden kolay etkilenirler. Özellikle histidin, fenilalanin, tirozin gibi aminoasitlerde karbonil gruplarının oluşması ile protein oksidasyonu gerçekleşir. Sisteinin sülfidril grupları ile ya da lizin ve histidinler ile kovalent bağlar oluşturan lipid peroksidasyonunun aldehid yapıdaki ürünleri proteinlerde fragmentasyon ve çapraz bağlanmalara neden olur. Bu olayların sonucunda da proteinlerin yapı ve fonksiyonları bozulur (149-153). Serbest radikallerin nükleik asitler ve DNA üzerine etkisi ise serbest radikallerin etkisi ile DNA yapısında yapısal değişimler meydana gelmesi, şeklinde gerçekleşir. Bu yapısal değişimleri de zincir kırılmaları, pürin ve pirimidin bazlarında parçalanma, DNA denatürasyonu gibi çeşitli olaylar oluşturmaktadır. Oksidatif stresin varlığı organizmada çok sayıda yöntemle gösterilebilir. Protein

hasarını göstermek için protein karbonil (PC) grupları ölçümü, lipidler üzerindeki hasarın göstergesi için lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehid (MDA), DNA hasarını göstermek için 8-hidroksi-deoksiganosin seviyeleri ölçümü kullanılmaktadır.

Antioksidanlar, radikal oluşumunu sınırlandırma, oluşan radikalleri ortadan kaldırma, tetiklenen biyokimyasal reaksiyonların kırılmasını sağlama ve hasarlı molekülleri tamir ederek temizleme gibi çeşitli mekanizmalarla etkilerini göstermektedirler. Antioksidan sistem; enzimleri, metal iyonlarını bağlayan proteinleri ve su ve/veya yağda çözünen radikal tutucularını içermektedir. Çok sayıda iskemik patolojide kontrol gruplarına göre oksidatif hasarı gösteren parametrelerin arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde priapizme bağlı olarak oluşan hasarda da oksidatif parametrelerin kontrol grubuna göre arttığı ortaya konulmuştur. Bu konuda sadece priapizmin değil priapizmin süresinde oksidatif hasarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre Küçükdurmaz ve arkadaşlarının ratlarda yapmış oldukları çalışmada kontrol gruplarına göre 1. 2. ve 4. saatte değerlendirilen MDA, PC, SOD, CAT ve GSH-Px gibi oksidatif hasarı gösteren parametrelerin anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir (154). Çiftçi ve arkadaşlarının çalışmalarında priapizm sonrası antioksidan defans sisteminde yer alan GSH'ın anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir. Çalışmamızda priapizm ve reperfüzyon grubunda yer alan deney hayvanlarında GSH seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı ortaya konulmuştur (155).

NO, endotel kaynaklı relaksasyon sağlayan bir faktör olarak bilinmektedir. Çeşitli fizyolojik veya patolojik süreçlerde hücresel düzeylerde son derece önemli rolleri bulunmaktadır. Kan damarlarına ait endotel dokusu, düz kaslarda relaksasyon yapmak üzere NO kullanmaktadır. Böylece, vazodilatasyon oluşarak kan akımı dolayısıyla oksijenizasyon artmaktadır. NO'in penil ereksiyondaki temel mediatörlerden biri olduğu çok iyi bilinmektedir. Söz konusu mekanizma ile sinüzoidlerde ve kavernozaal-helixial arterlerde dilatasyona neden olarak subtunikal venüllerin kompresyonuna neden olmaktadır (156) Çalışmamızda tıpkı Çiftçi ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi priapizmin bu hastalığın etiyopatogenezinde de yer aldığı üzere NO seviyesinin kontrol grubuna göre grup 2 ve grup 3'te arttığı anlaşılmaktadır. Benzer sonuçların Uluocak ve arkadaşlarının çalışmalarında da ortaya konulduğu görülmektedir (157).

Oksidatif hasarın giderilmesinde temel yaklaşım antioksidan özelliğe sahip moleküllerin kullanılmasıdır. Buna göre diabetes mellitus, kanser, infeksiyonlar, ateroskleroz, sigara içimi ve iskemi gibi faktörlere ikincil olarak ortaya çıkan oksidatif strese bağlı gelişen hasarı önlemede melatonin (106), n-asetilsistein (107), alfa-lipoik asit (108), oksitosin (109), pentoksifilin (110), resveratrol (111), ginkgo biloba (112), oktreatid (113), kurkumin (142) ve likopen (143) gibi ajanların kullanımı çeşitli başarı oranlarıyla bildirilmiştir. Yine özellikle priapizme bağlı hasarda antioksidanlara ilave olarak fibrozisi önleyici ajanların kullanımı son derece önem arz etmektedir. Arka hipofiz bezinden salgılanan ve 9 aminoasitten meydana gelen peptid yapılı hormon olan oksitosin reseptörleri endometriyum, miyometrium, desidua, meme bezi, over, epididim, korpus kavernozum testis, vas deferens, timus, kalp, böbrek ve beyin çeşitli bölgelerinde gösterilmiştir (81). Oksitosinin doğum ve süt salgılamadaki görevinin dışında anksiyete ve stres yanıtının düzenlenmesinden pankreasta glukagon sekresyonunu artırılmasıyla glikojenolitik etkisi, kemikte osteoblastik aktivasyonu artırarak kemik kitlesinde artış sağlama gibi çok sayıda işlevinin olduğu bilinmektedir (85,89,90). Oksitosinin yukarıdaki özelliklerine ilave olarak inflamasyonu ve fibrozisi önlediği, antioksidan etki gösterebileceği bildirilmiştir. Örneğin Erbaş ve arkadaşlarının sisplatin ile renal hasar meydana getirdikleri deneysel çalışmalarında oksitosin verilmesinin CRP seviyeleri ve TGF betayı azalttığı gösterilmiştir (158). Yine priapizm modelinde likopen verilmesinin oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir (143). Benzer şekilde bilinen en güçlü antioksidan olan melatonin verilmesinin priapizme bağlı oluşan oksidatif stresi azalttığı ortaya konulmuştur (106). Bu çalışmada oksitosinin oksidatif stres parametrelerini azalttığı ortaya konulmuştur. Bununla ilişkili olarak karaciğer hasarında oksitosin verilmesinin Hekimoğlu ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada olduğu gibi oksidatif stres parametrelerini azalttığı gösterilmiştir (159). Bunun gibi iskelet sistemi, mesane, böbrek ve kardiyak yapılarda oksitosin kullanımına bağlı olarak oksidatif stres parametrelerinin anlamlı olarak düzeldiği saptanmıştır. Sadece serumda değil doku düzeyinde de oksitosinin oluşan hasarları düzelttiği ortaya konulmuştur. Örneğin Erkanlı ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada iskelet sistemindeki iskemiye bağlı apoptotik hücrelerin sayısının oksitosin verilmesiyle azaldığı gösterilmiştir (160). Çalışmamızda doku düzeyinde

ödem inflamasyon ve deskuamasyon üzerine kontrol grubuna göre oksitosinin anlamlı olarak etki ettiği saptandı.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak üroloji pratiğinde nispeten sık görülen priapizmin oksidatif hasar ve doku düzeyinde olumsuz etkilere neden olduğu ve buna bağlı olarak cinsel işlev bozukluklarının etiyojisinde yer alabileceğini söyleyebiliriz. Her ne kadar bu bir hayvan çalışması olsa da priapizmin tedavisinde non-invaziv olması nedeniyle oksitosin kullanımının gerek oksidatif hasarı azaltması gerekse de doku düzeyinde düzelmelere neden olması nedeniyle klinik pratikte kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Bununla birlikte söz konusu bu çalışmada elde edilen bulguların gelecekte özellikle kontrol gruplarını içeren prospektif randomize klinik çalışmalar, deneysel çalışmalar ya da doku düzeyindeki diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Yine oksitosine bağlı mevcut mekanizmalara ilave olarak burada ortaya konulamayan farklı mekanizmaların olabileceği de daima göz önünde bulundurularak bu yönde araştırmaların yapılması da yararlı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Kadioğlu A, Şanlı Ő, Ersay A ve ark. Priapizmin pratik tedavisi. Türk roloji Dergisi 2006; 32: 182-192.
2. Pryor J, Akkus E, Alter G ve ark. Priapism. The Journal Of Sexual Medicine 2004; 1: 116-120.
3. Erdemir F, Firat F, Markoc F. ve ark. The effect of pentoxifylline on penile cavernosal tissues in ischemic priapism induced rat model. International Urology and Nephrology 2014; 46: 1961-1967.
4. Kiss A, Mikkelsen JD. Oxytocin anatomy and functional assignments: a minireview. Endocrine Regulations 2005; 39: 97-105.
5. Mundy AR HJC. Muscles and fasciae of the perineum: true pelvis, pelvic floor and perineum. Gray's Anatomy (Standring, S. ed.) 39th ed. Philadelphia 2005; 1365-1371.
6. Bookstein JJ, Lang EV. Penile magnification phamaco arteriography: Details of intrapenile arterial anatomy. American Journal of Roentgenology 1987; 148: 883-884.
7. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Alt riner sistem ve erkek genital sisteminin anatomisi. In: Yaman Ő (eviri ED.). Campbell-Walsh roloji 10. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi 2014: 33-70.
8. AkdaŐ A, evik İ. Benign Prostat Hiperplazisi. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (ED.). Temel roloji Kitabı 4. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi 2011: 915-934.
9. Benson GS, Boileau M. The penis: Sexual function and dysfunction. In Gillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (EDS): Adult and Pediatric Urology, Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia 2002: 1935-1936.
10. Gray's Anatomy, Ed. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. 37.th Edi. Churchill Livingstone Edinburg, London, Melborne, New York 1989: 856.
11. Halata Z, Munger BL: The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain Research 1986; 371: 205-230

12. Putz R, Pabst R. In: Elhan A (çeviri ED.). Sobotta İnsan Anatomisi Atlası Cilt 2: Gövde, Organlar, Alt Ekstremiteler. 1. Baskı, İstanbul: Beta Basım Yayım 2006: 233-4.
13. Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. American Urological Association Update Series 1994; 8: 11
14. Clinical Manual of Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men 2003
15. Anafarta K, Gülpınar Ö. Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (ED.). Temel Üroloji Kitabı. 4. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi 2011: 1099-1101.
16. Eardley I, Sethia K. Ereksiyonun Anatomi Ve Fizyolojisi. Erektile Disfonksiyon Güncel Araştırma Ve Tedavi. In: Hooper C. Harcourt Health Communications. Mosby International Ltd. 1998; 5-20.
17. Tom F.Lue. Physiology Of Penile Erection And Pathophysiology Of Erectile Dysfunction And Priapism. Campbell's Urology (Patrick C.walsh, ed.) 2002; 8th ed. Vol.2: 1589-1618.
18. Gregory BA, Helfand BT, McVary KT. Normal Erectile Physiology. Contemporary Treatment Of Erectile Dysfunction. In McVary KT. Humana Press 2011; 11-23.
19. Andersson KE. Mechanisms Of Penile Erection And Basis For Pharmacological Treatment Of Erectile Dysfunction Pharmacol Rev. 2011; 63: 811-859
20. Richards N, Wayman C, Allers KA. Electrophysiological actions of the dopamine agonist apomorphine in the paraventricular nucleus during penile erection. Neuroscience Letters 2009; 465: 242-247.
21. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G ve ark. Neural control of penile erection. Urologic Clinics of North America 1995; 22: 747-766.
22. Salas JC, Iwasaki H, Jodo E ve ark. Penile erection and micturition events triggered by electrical stimulation of the mesopontinetegmental area. American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2008; 294: R102-11
23. Argiolas A, Melis MR. Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Progress in Neurobiology 2005; 76: 1-21.

24. Ankaralı S. Ereksiyon Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal Urology Special Topics 2013; 6: 1-6.
25. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiological Reviews 1995; 75: 191-236.
26. Bochinski Dj, Deng DY, Lue TF. The treatment of priapism when and how ? International Journal Impotence Research 2003; 15: 86-90.
27. Acar O. Anatolia: The land of the father god. Kendirci M, Kadioğlu A, Miroğlu C in The history of male female sexuality and fertility in Asia minor (today's Turkey). Istanbul: Turkish Society of Andrology 2003; 89-125
28. Cherian J, Rao AR, Thwaini A ve ark. Medical and surgical management of priapism. Postgraduate Medical Journal 2006; 82: 89-94
29. Papadopoulos I, Kelami A. Priapus and priapism: from mythology to medicine. Urology 1988; 32: 385
30. Roghmann F, Becker A, Sammon JD ve ark. Incidence of priapism in emergency departments in the United States. Journal of Urology 2013; 190: 1275-1280.
31. Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F ve ark. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. International Journal of Hematology 2012; 95: 648-651
32. Cherian J, Rao AR, Thwaini A ve ark. Medical and surgical management of priapism. Postgraduate Medical Journal 2006; 82: 89-94.
33. Van der HC, Stuebinger H, Seif C ve ark. Priapism etiology, pathophysiology and management. International Brazilian Journal Urology 2003; 29: 391-400.
34. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ ve ark. Priapism: pathogenesis, epidemiology and management Journal of Sexual Medicine 2010; 7: 476-500.
35. Addis G, Spector R, Shaw E ve ark. The physical, social and psychological impact of priapism on adult males with sickle cell disorder. Chronic Illness 2007; 3: 145-154.
36. Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I ve ark. Traumatic laceration of intrakavernozal arteries: The pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. The Journal Urology 1990; 143: 129-132.

37. Jesus LE, Dekermacher S. Priapism in children: Review of pathophysiology and treatment. *Jornal de Pediatria* 2009; 85: 194-200
38. Dubocq FM, Tefilli MV, Grignon DJ ve ark. High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. *Urology* 1998; 51: 324-326
39. Brock G, Breza J, Lue TF ve ark. High flow priapism: A spectrum of disease. *The Journal Urology* 1993; 150: 969-971.
40. Burgu B, Talas H, Erdeve O ve ark. Approach to newborn priapism: A rare entity. *Journal Pediatric Urology* 2007; 3: 509-511.
41. Rogers ZR: Priapism in sickle cell disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2005; 19: 917-928
42. Lin G, Xin ZC, Lue TF ve ark. Up and down regulation of phosphodiesterase-5 as related to tachyphylaxis and priapism. *The Journal Urology* 2003; 170: 15-18.
43. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: current principles and practice. *Urologic Clinics of North America* 2007; 34: 631-642.
44. Levey HR, Kutlu O, Bivalacqua TJ. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian Journal Andrology* 2012; 14: 156-163.
45. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Current Urology Reports* 2012; 13: 268-276.
46. Huang YC, Harraz AM, Shindel AW. ve ark. Evaluation and management of priapism: 2009 update. *Nature Reviews Urology* 2009; 6: 262-271.
47. Phillips EA, Menchini Fabris F, Mendoza P ve ark. Cavernosal hematoma mimicking priapism. *Urology* 2015; 85: 23-24
48. Ralph DJ, Borley NC, Allen C ve ark. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. *BJU International* 2010; 106: 1714-1718.
49. Tabibi A, Abdi H, Mahmoudnejad N. Erectile function and dysfunction following low flow priapism: a comparison of distal and proximal shunts. *Urology Journal* 2010; 7: 174-177
50. Lue TF, Pescatori ES. Distal cavernosum glans shunts for ischemic priapism. *The Journal of Sexual Medicine* 2006; 3: 749-752.

51. Winter CC. Cure of idiopathic priapism: New procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. *Urology* 1976; 8: 389-391.
52. Ebbehøj J. A new operation for priapism. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 1974; 8: 241-242.
53. Quackels R. Treatment of A Case Of Priapism By Cavernospongious Anastomosis. *Acta Urologica Belgica* 1964; 32: 5-13.
54. Salabaş E, Kadioğlu A. Priapizm Tedavisinde Şant Teknikleri Değişti mi? *Türk Uroloji Seminerleri* 2011; 2: 303-308.
55. Sacher EC, Sayegh E, Frensilli F ve ark. Cavernospongiosum Shunt in the Treatment of Priapism. *The Journal of Urology* 1972; 108: 97-100.
56. Grayhack JT, Mccullough W, O'conor ve ark. Venous Bypass to Control Priapism. *Investigative Urology* 1964; 1: 509-513
57. Montague DK, Jarow J, Broderick GA ve ark. American Urological Association Guideline on the Management of Priapism. *The Journal of Urology* 2003; 170: 1318-1324.
58. Pryor J, Akkus E, Alter G ve ark. Priapism, Peyronie's Disease, Penile Reconstructive Surgery. *Sexual dysfunctions in men and women, Health publications, Sexual Medicine Paris* 2004: 383- 409.
59. Sedigh O, Rolle L, Negro CL ve ark. Early Insertion of Inflatable Prosthesis for Intractable Ischemic Priapism: Our Experience and Review of the Literature. *International Journal of Impotence Research* 2011; 23: 158-164
60. Rees RW, Kalsi J, Minhas S ve ark. The Management of Low Flow Priapism with the Immediate Insertion of a Penile Prosthesis. *BJU International* 2002; 90: 893-897.
61. Zacharakis E, Garaffa G, Raheem AA ve ark. Penile Prosthesis Insertion in Patients with Refractory Ischaemic Priapism: Early vs Delayed Implantation. *BJU International* 2014; 114: 576-581.
62. Kumar R, Shrivastava DN, Seth A. Spontaneous Resolution of Delayed Onset, Posttraumatic High-Flow Priapism. *Journal of Postgraduate Medicine* 2006; 52: 298-299.
63. Salonia A, Eardley I, Giuliano F ve ark. Guidelines on priapism 2014: 6.

64. Marotte JB, Brooks JD, Sze D ve ark. 2nd: Juvenile Posttraumatic High Flow Priapism: Current Management Dilemmas. *Journal of Pediatric Surgery* 2005; 40: 25-28.
65. Liu BX, Xin ZC, Zou YH ve ark. High Flow Priapism: Superselective Cavernous Artery Embolization with Microcoils. *Urology* 2008; 72: 571-573
66. Yesilkaya Y, Peynircioglu B, Gulek B ve ark. Autologous blood-clot embolisation of cavernosal artery pseudoaneurysm causing delayed high-flow priapism. *Polish Journal of Radiology* 2013; 78:54-56.
67. Corbetta JP, Durán V, Burek C ve ark. High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. *Pediatric Surgery International* 2011; 27: 1217-1221
68. Binsaleh S. Sibutramine for the treatment of recurrent high-flow priapism. *Journal Andrology* 2012; 33: 566-569.
69. Shapiro RH, Berger RE. Post-traumatic priapism treated with selective cavernosal artery ligation. *Urology* 1997; 49: 638-643.
70. Rourke KF, Fischler AH, Jordan GH. Treatment of recurrent idiopathic priapism with oral baclofen. *The Journal Urology* 2002; 168: 2552-2553.
71. Gupta S, Salimpour P, Saenz de Tejada I ve ark. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: Inhibition of korpus kavernozum sodium/potasium adenosine triphosphatase activity. *The Journal Urology* 1998; 159: 1529-1536
72. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia associated priapism. *The Journal Urology* 1993; 150: 475-477
73. Dahm P, Rao DS, Donatucci C. Antiandrogens in the treatment of priapism. *Urology* 2002; 59: 138
74. Serjeant GR, De Ceulaer K, Maude GH. Stilboestrol and stuttering priapism in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 1985; 2: 1274-1276.
75. Gbadoe AD, Atakouma Y, Kusiaku K ve ark. Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Archives of Disease in Childhood* 2001; 85: 52-53.

76. Virag, R, Bachir D, Lee K ve ark. Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self administered intracavernous injection of etilefrine. *Urology* 1996; 47: 777-781.
77. Pryor JP, Henir M. The management of priapism. *British Journal of Urology* 1982; 54: 751-754.
78. Ross HE, Cole CD, Smith Y. ve ark. Characterization of the Oxytocin System Regulating Affiliative Behavior in Female Prairie Voles. *Neuroscience* 2009; 162: 892-903
79. Gimpl, G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiological Reviews* 2001; 81: 629–683.
80. Shojo H, Kaneko Y. Characterization and Expression of Oxytocin and the Oxytocin Receptor. *Molecular Genetics and Metabolism* 2000; 71: 552–558.
81. Kimura T, Saji F, Nishimori K. ve ark. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *Journal Molecular Endocrinology* 2003; 30: 109-105.
82. Filippi S, Vignozzi L, Vannelli GB ve ark. Role of oxytocin in the ejaculatory process. *Journal of Endocrinological Investigation* 2003; 26: 82-86.
83. Vignozzi L, Filippi S, Luconi M ve ark. Oxytocin receptor is expressed in the penis and mediates an estrogen dependent smooth muscle contractility. *Endocrinology* 2004; 145: 1823-1834.
84. Carmichael MS, Humbert R, Dixen J ve ark. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 64: 27-31
85. Weitzman RE. The effect of nursing on neurohypophyseal hormone and prolactin secretion in human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; 51: 836–839.
86. Quartero HWP, Noort WA, Fry CH ve ark. Role of prostaglandins and leukotrienes in the synergistic effect of oxytocin and corticotropinreleasing hormone (CRH) on the contraction force in human gestational myometrium. *Prostaglandins* 1991; 42: 137–150
87. Altemus M, Arleo EK. Modulation of Anxiety by Reproductive Hormones. *Review of Psychiatry* 1999; 18: 53-90

88. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA ve ark. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 1999; 140: 1301–1309.
89. Paolisso G, Pizza G, De Riu S ve ark. Effects of oxytocin upon the endocrine pancreas secretion and glucose turnover in normal man. *Acta Endocrinologica* 1990; 123: 504–510.
90. Elabd C, Basillais A, Beaupied H ve ark. Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverses osteoporosis. *Stem Cells* 2008; 26: 2399–2407
91. Iseri SO, Sener G, Saglam B ve ark. Oxytocin protects against sepsis-induced multiple organ damage: Role of neutrophils. *Journal of Surgical Research* 2005; 126: 73-81.
92. Kimura T. Investigation of the oxytocin receptor at the molecular level. In: Ivell R, Russell JA. *Oxytocin: cellular and molecular approaches in medicine and research*. New York: Plenum Press; 1995: 259-268
93. Esin A, Esra CD, Ahmet Özer S ve ark. The effect of oxytocin on the urinary bladder in male rats exposed to water avoidance stress: Light and electron microscopic investigation. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2015; 19: 19-26
94. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annual Review of Medicine* 1991; 42: 225-246
95. Green CJ, Gower JD, Healing G ve ark. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radical Research Communications* 1989; 7: 255-264.
96. Nieuwenhuijs VB, De Bruijn MT, Padbury RT ve ark. Hepatic ischemia-reperfusion injury: roles of Ca^{2+} and other intracellular mediators of impaired bile flow and hepatocyte damage. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51: 1087-1102.
97. Arnaout MA. Leucocyte adhesion molecules deficiency: its structural basis, pathophysiology and implications for modulating the inflammatory response. *Immunological Reviews* 1990; 114: 145-180.
98. Paller MS. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. *Journal of Investigative Medicine* 1994; 42: 632-639.

99. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D ve ark. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Experimental Nephrology* 1995; 3: 348-354.
100. Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost* 2007; 97: 738-747.
101. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surgical Clinics of North America* 1992; 72: 65-83.
102. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Schwartz SI (ED). *Principles of Surgery*. Mc Graw-Hill 7th Edition 1999; 13-32.
103. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia--reperfusion injury. *British Journal of Surgery* 1996; 83: 162-170
104. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM ve ark. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal Pineal Research* 2004; 36: 1-9.
105. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E ve ark. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *Journal Pineal Research* 1995; 18: 1-11.
106. Sener G, Sehirli AO, Paskaloğlu K ve ark. Melatonin treatment protects against ischemia/reperfusion-induced functional and biochemical changes in rat urinary bladder *Journal Pineal Research* 2003; 34: 226-230.
107. Sehirli AO, Sener G, Satiroglu H ve ark. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *Journal of Nephrology* 2003; 16: 75-80.
108. Sehirli O, Sener E, Cetinel S ve ark. Alphalipoic acid protects against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2008; 35: 249-255.
109. Tuğtepe H, Sener G, Biyikli NK ve ark. The protective effect of oxytocin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Regulatory Peptides* 2007; 140: 101-108
110. Sener G, Akgün U, Satiroğlu H ve ark. The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2001; 15: 19-22.

111. Toklu H, Alican I, Ercan F ve ark. The beneficial effect of resveratrol on rat bladder contractility and oxidant damage following ischemia/reperfusion. *Pharmacology* 2006; 78: 44-50.
112. Sener G, Sener E, Sehirli O ve ark. Ginkgo biloba extract ameliorates ischemia reperfusion-induced renal injury in rats. *Pharmacological Research* 2005; 52: 216-22.
113. Kaçmaz A, Polat A, User Y ve ark. Octreotide: a new approach to the management of acute abdominal hypertension. *Peptides* 2003; 24: 1381-1386.
114. Sanli O, Armagan A, Kandirali E ve ark. TGF- β 1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *International Journal Impotence Research* 2005; 16: 492-497
115. Erkanli Senturk, K. Erkanli, U. Aydın ve ark. The protective effect of oxytocin on ischemia/reperfusion injury in rat urinary bladder peptides 2013; 40: 82-88
116. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal *Enzymology, V186, Oxygen radicals in biological systems* In Packer L, Glazer AN. Academic Press, California 1990: 407-421
117. Sun Y, Oberley LW, Ying L a simple method for clinical assay of superoxide dismutase *Clinical Chemistry* 1988; 34: 497-500
118. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1967; 70: 1581-1569.
119. Mueller AR, Platz KP, Langrehr JM ve ark. The effects of administration of nitric oxide inhibitors during small bowel preservation and reperfusion. *Transplantation* 1994; 58: 1309-1316
120. Hassanipour M, Amini-Khoei H, Shafaroodi H ve ark. Atorvastatin attenuates the antinociceptive tolerance of morphine via nitric oxide dependent pathway in male mice. *Brain Research Bulletin* 2016; 125: 125-180

121. Gürbüz N, Taşcı Aİ. Dünya ve Türkiye'deki erektil disfonksiyonun epidemiyolojisi. In: Kadioğlu A. (ED.). Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Türk Androloji Derneği Yayını 2004, 57-74
122. Tamler R. Diabetes, obesity and erectile dysfunction. Gender Medicine 2009; 6: 4-16.
123. Shiri R, Koskimaki J, Hakama M ve ark. Effect of chronic diseases on incidence of erectile dysfunction. Urology 2003; 62: 1097-1102.
124. Thomas E, Koumouvi K, Blotman F. Impotence in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. The Journal of Rheumatology 2000; 27: 1821-1822
125. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Campbell's Urology. 8th edition, Philadelphia: Saunders 2005; 1591-1618.
126. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics 2009; 9: 341-350
127. Juenemann KP, Lue TF, Luo JA ve ark. The effect of cigarette smoking on penile erection. J Urol 1987; 138: 438-41.
128. Walker UA, Tyndall A, Ruszat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 2009; 68: 1083-1085.
129. Hidalgo-Tamola J, Chitale K. Review type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. The Journal of Sexual Medicine 2009; 6: 916-926.
130. Akkus E, Kadioglu A, Esen A ve ark. Prevalence and Correlates of Erectile Dysfunction in Turkey: A Population Based Study. European Urology 2002; 41: 298-304.
131. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. The Journal of Urology 1994; 151: 54-56.
132. Ankaralı S. Ereksiyon Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Urology Special Topics 2013; 6: 1-6.
133. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiological Reviews 1995; 75: 191-236.

134. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urologic Clinics of North America* 2001; 28: 209-216
135. Dittrich A, Albrecht K, Bar-Moshe O ve ark. Treatment of pharmacological priapism with phenylephrine. *The Journal of Urology* 1991; 146: 323–324.
136. Brindley, G.S. New treatment for priapism. *Lancet* 1984: 220-221.
137. Moreira SG Jr, Brannigan RE, Spitz A ve ark. Side-effect profile of Sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. *Urology* 2000; 56: 474–476.
138. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M ve ark. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 1-3
139. O Sanli, A Armagan, E Kandirali ve ark. TGF-beta 1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism *International Journal of Impotence Research* 2004; 16: 492–497
140. Jansen KL and Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *Journal of psychoactive drugs* 2001; 33: 151-158.
141. Ersagun Karaguzel, Cemil Bayraktar, Omer Kutlu ve ark. The possible protective effects of dipyridamole on ischemic reperfusion injury of priapism *International Brazilian Journal of Urology* 2016; 42: 146-153.
142. Abdel Aziz MT, Motawi T, Rezq A ve ark. Effects of a water-soluble curcumin protein conjugate vs. pure curcumin in a diabetic model of erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* 2012; 9: 1815–1833
143. O. çiftçi, F. Oğuz, A. Beytur ve ark. Lycopene prevents experimental priapism against oxidative and nitrosative damage *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 3320-3325
144. Al Jam'a AH, Al Dabbous IA. Hydroxyurea in the treatment of sickle cell associated priapism. *The Journal of Urology* 1998; 159: 1642.
145. Guagnini, F.; Ferazzini, M.; Grasso ve ark. T. Erectile properties of the rho-kinase inhibitor SAR407899 in diabetic animals and human isolated corpora cavernosa. *Journal of Translational Medicine* 2012; 10: 59

146. Chiang PH, Wu SN, Tsai EM ve ark. Adenosine modulation of neurotransmission in penile erection. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1994; 38: 357–362
147. Müller A, Tal R, Donohue JF ve ark. The effect of hyperbaric oxygen therapy on erectile function recovery in a rat cavernous nerve injury model. *The Journal of Sexual Medicine* 2008; 5: 562–570
148. Serafini M, Del Rio D Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report* 2004; 9: 145-152.
149. Spiteller G. Linoleic peroxidation the dominant lipid peroxidation process in low density lipoprotein and its relationship to chronic diseases. *Chemistry Physics Lipids* 1998; 95: 105–162.
150. Chang Y, Abdalla D, Sevanian A ve ark. Characterization of cholesterol oxidation products formed by oxidative modification of low density lipoprotein. *Free Radical Biology and Medicine* 1997; 23: 202–214.
151. M. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres. *Biyokimya*, Editörler F. Gürdöl ve E. Ademoğlu Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006: 829-835
152. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives Biochemistry Biophysics* 1990; 280: 1–8
153. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *The Japanese Journal of Physiology* 1996; 46: 15-32.
154. Kucukdurmaz F, Kucukgergin C, Akman T ve ark. Duration of priapism is associated with increased corporal oxidative stress and antioxidant enzymes in a rat model. *Andrologia* 2016; 48: 374-379.
155. Ciftci O, Oguz F, Beytur A ve ark. Lycopene prevents experimental priapism against oxidative and nitrosative damage. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 3320-3325
156. Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biology of Reproduction* 1995; 52: 485-489.
157. Uluocak N, Atılgan D, Erdemir F ve ark. *International Urology and Nephrology* 2010; 42: 889-895.

158. Erbas O, Korkmaz H, Oltulu F ve ark. Oxytocin alleviates cisplatin-induced renal damage in rats Iranian Journal of Basic Medical Sciences 2014; 17: 747-752
159. Hekimoğlu A, Toprak G, Akkoç H ve ark. Oxytocin ameliorates remote liver injury induced by renal ischemia-reperfusion in rats. Korean J Physiol Pharmacol 2013; 17: 169—173
160. Erkanli K, Şentürk G, Aydın Unal ve ark. Oxytocin protects rat skeletal muscle against ischemia/reperfusion injury Annals Of Vascular Surgery 2013; 27: 662-670

