



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı

**SIÇANLARDA DENEYSEL SPİNAL KORD HASARI
MODELİNDE KRONİK TADALAFİL TEDAVİSİNİN KORPUS
KAVERNOZUM FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Serdar TOKSÖZ

ANKARA, 2012



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı

**SIÇANLARDA DENEYSEL SPİNAL KORD HASARI
MODELİNDE KRONİK TADALAFİL TEDAVİSİNİN KORPUS
KAVERNOZUM FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar TOKSÖZ

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU

Prof. Dr. Remzi ERDEM

Ankara, 2012

Özet

Erektile disfonksiyon, cinsel birleşme için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmakta ve sürdürmekte yetersizlik olarak tanımlanır. Penil ereksiyon, penil arteryel kan akımında artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, sinir sistemiyle lokal faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen hemodinamik bir olaydır.

Bu çalışmada, sıçanlarda deneysel spinal kord transeksiyonu oluşturulmasını takiben korpus kavernozumdaki işlevsel değişiklikleri ve spinal kord transeksiyonu sonrası kronik oral tadalafil tedavisinin erektil doku üzerindeki farmakolojik etkilerinin açıklanması hedeflendi. Çalışmaya 30 adet genç erişkin, erkek Sprague-Dawley sıçan dahil edildi. Deney hayvanları, 6'şarlı olarak 5 gruba ayrıldı: Gruplar 1. Kontrol, 2. Kontrol cerrahi (sham), 3. Tadalafil, 4. Deneysel spinal kord transeksiyonu (SKT), 5. Spinal kord transeksiyonu + Tadalafil (SKT+Td) olarak belirlendi.

Deneysel Spinal Kord Transeksiyon (SKT) Sıçan Modeli: Deney hayvanlarında, anestezi altında T7-T10 arasına dorsal orta hat cilt insizyonu ile girilip, T8-T9 spinal prosesler ve laminaların uzaklaştırılmasının ardından, medulla spinalise bistüri ile tam kat kesi uygulandı.

Oral Yoldan Tadalafil Verilen Spinal Kord Transeksiyon (SKT+Td) Sıçan Modeli: Spinal kord transeksiyonu yapılan deney hayvanlarına 4 hafta boyunca 5 mg /kg oral tadalafil verilirken sonra *en bloc* penis eksizyonu uygulanarak elde edilen kavernoöz dokular çeşitli biyoaktif ajanlara ve elektriksel alan uyarımına (EAU) maruz bırakılarak verdiği kasılma-gevşeme gibi izometrik gerim değişiklikleri araştırıldı.

Gruplar arasında fenilefrin konsantrasyon-kasılma yanıtları farklılık göstermedi. Ancak, tüm gruplarda nitrik oksit yolağının sorgulanması amacıyla uygulanan nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME ve guanilat siklaz inhibitörü ODQ ile inkübasyon sonrasında, fenilefrin 10^{-4} M ile ön kasılma için oluşturulan kasılma yanıtları anlamlı olarak azaldı. SKT grubunda, asetilkolin ile 10^{-5} M dozda elde edilen gevşeme yanıtları SKT+Td ve diğer gruplara göre anlamlı olarak azaldı. Tadalafil grubunda, asetilkolin gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre belirgin olarak arttı. Tadalafil, fosfodiesteraz-5 enzimini inhibe edip ortamdaki cGMP konsantrasyonunu yükselterek gevşeme yanıtlarının artmasını sağlar. SKT grubunda sodyum nitroprussid 10^{-4} M konsantrasyonda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az gevşeme oluşturdu. Bazal ve prekontrakte durumdaki kavernoöz doku preparatlarında EAU ile oluşan

gevşemelerde, SKT ve SKT+Td grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmada SKT+Td grubunun daha fazla gevşeme yanıtı verdiği saptandı.

Bu çalışma, spinal kord hasarına bağlı erektil disfonksiyonda kronik tadalafil kullanımının NO/cGMP yolağını etkileyerek, ereksiyonu sağlayan gevşeme yanıtlarını koruduğunu göstermiş aynı zamanda kavernoöz dokuda kalıcı hasar oluşumunun önüne geçilmesi ve hastanın cinsel rehabilitasyonunun sağlanması açısından kronik tadalafil tedavisinin etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Summary

Erectile dysfunction is defined, as the inability to achieve and maintain penile erection necessary for sexual intercourse. Penile erection is a hemodynamic process occurring by the interaction of nervous system and local factors, which is characterized by an increase in penile arterial blood flow, sinusoidal smooth muscle relaxation and decrease in venous return. The aim of this study is to reveal functional changes of the corpus cavernosum and the pharmacologic effects of chronic oral treatment of tadalafil on the erectile tissue in experimentally spinal cord injured rats.

Thirty young adult, male Sprague-Dawley rats, were divided into 5 groups. Groups; 1) Control, 2) Control surgery (Sham), 3) Tadalafil, 4) Experimental spinal cord transection (SCT), 5) Spinal cord transection + Tadalafil (SCT + Td).

Experimental Spinal Cord Transection (SCT) Rat Model: A dorsal midline incision between T7-10 is made and T8-9 spinal processes and laminates were removed than a full-thickness incision was performed to the spinal cord.

Oral Tadalafil and Spinal Cord Transection (SCT + Td) Rat Model: The rats in this group after performed SCT received 5 mg / kg oral tadalafil for 4 weeks. After this period, penile cavernous tissue was obtained to observe the alterations in response to bioactive agents and electrical field stimulation.

There was no difference in contractile response to phenylephrine between the groups. Contractile response 10^{-4} M phenylephrine significantly decreased in all groups after the incubation of L-NAME and ODQ. The relaxation achieved by 10^{-5} M acetylcholine significantly decreased in SCT group compared to SCT + Td and other groups. The relaxation response to acetylcholine increased significantly in tadalafil group compared to control group. Tadalafil, provides enhanced relaxation responses to sodium nitroprusside environment by increasing the concentration of cGMP by inhibiting phosphodiesterase 5 enzyme. Sodium nitroprusside in concentration of 10^{-4} M counted significantly less relaxation in SCT group according to other groups. SCT +Td group resulted with a higher relaxation in response to electrical field stimulation among other groups. When paired comparisons were made between basal and contracted cavernosal tissue preparations of SCT and SCT + Td groups.

The study is promising in showing that chronic tadalafil use in erectile dysfunction due to spinal cord injury preserves the relaxation responses responsible for erection via NO/cGMP

pathway. Besides chronic tadalafil administration is effective in penile rehabilitation and prevent of permanent injury in cavernosal tissue.

İçindekiler

	<i>Sayfa</i>
Özet	<i>iii</i>
Summary.....	<i>v</i>
İçindekiler.....	<i>vii</i>
Kısaltmalar.....	<i>xi</i>
Şekiller Dizini	<i>xi</i>
Tablolar Dizini	<i>xiii</i>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	<i>1</i>
2. GENEL BİLGİLER	<i>2</i>
2.1. Penisin Anatomisi.....	<i>2</i>
2.2. Penisin Histolojisi.....	<i>7</i>
2.3. Ereksiyon Fizyolojisi	<i>8</i>
2.3.1 Ereksiyonun nörolojik kontrolü.....	<i>9</i>
2.3.2 Ereksiyonun moleküler fizyolojisi.....	<i>14</i>
2.4. Erektile Disfonksiyon	<i>15</i>
2.4.1. Tarihçe.....	<i>15</i>
2.4.2. Epidemiyoloji	<i>15</i>
2.4.3. Patofizyoloji.....	<i>15</i>
2.4.4 Tanı.....	<i>19</i>
2.4.5 Tedavi.....	<i>21</i>
2.4.5.1 Birinci Basamak Tedavi.....	<i>22</i>
2.4.5.2 İkinci Basamak Tedavi.....	<i>25</i>
2.4.5.3 Üçüncü Basamak Tedavi.....	<i>26</i>
3. GEREÇ VE YÖNTEM	<i>27</i>
3.1 Deneysel Spinal Kord Transeksiyon Sıçan Modeli.....	<i>27</i>
3.2 Oral Yoldan Tadalafil Verilen Spinal Kord Transeksiyon Sıçan Modeli.....	<i>29</i>
3.3 Kavernoöz Doku Örneklerinin Hazırlanması.....	<i>29</i>
3.4 İzole Organ Banyosu.....	<i>32</i>
3.5 Elektriksel Alan Uyarımı.....	<i>33</i>
3.6 Deneyler.....	<i>34</i>
3.6.1 İzometrik Kasılma Deneyleri.....	<i>34</i>
3.6.2 İzometrik Gevşeme Deneyleri.....	<i>34</i>

3.6.3 Elektriksel Alan Uyarım Deneyleri.....	35
3.6.4 İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	36
4.1 İzometrik Kasılma Yanıtları.....	36
4.2 İzometrik Gevşeme Yanıtları.....	37
4.3 Elektriksel Alan Uyarımı Yanıtları.....	41
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAK.....	55

Kısaltmalar

- ACh:** Asetilkolin
AMN: Alt motor nöron
Ca⁺²: Kalsiyum
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
cGMP: Siklik guanozin monofosfat
D-Arg: D-Arjinin
DDV: Derin dorsal ven
DICC: Dinamik infüzyon kavernozaometri veya kavernozaografi
DPA: Dorsal penil arter
ED: Eretil disfonksiyon
ET: Endotelin
EMEA: Avrupa İlaç Ajansı
eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz
FDA: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Birliği
FE: Fenilefrin
FSH: Follikül stimüle edici hormon
GnRH: Gonadotropin serbestleştirici hormon
IIEF: Eretil fonksiyon için uluslararası indeks
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
i.p.: İntraperitoneal
L-Arg: L-Arjinin
LH: Lüteinizan hormon
L-NAME: Nitro-L-arjinin metil ester
MLC: Miyozin hafif zinciri
MLCK: Kalsiyum-kalmodulin-bağımlı miyozin hafif zincir kinaz
MPOA: Medial preoptik alan
NANC: Nonadrenerjik/nonkolinerjik sinirler
NE: Norepinefrin
NO: Nitrik oksit
nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz
NOS: Nitrik oksit sentaz
NPTR: Nokturnal penil tımesans ve rijidite

NPY: Nöropeptid Y
ODQ: Oxadiazolo [4, 3-a] quinoxalin-1-one
PDE-5: Fosfodiesteraz tip 5
PGE₂: Prostaglandin-E₂
PKG: Protein kinaz
PSA: Prostat spesifik antijen
REM: Uykunun hızlı göz hareketleri fazı
sGC: Çözünür guanilat siklaz
SKH: Spinal kord hasarı
SKT: Spinal kord transeksiyonu
SKT + Td: Spinal kord transeksiyonu + tadalafil
SNP: Sodyum nitroprussit
ÜMN: Üst motor nöron
VİP: vazoaktif intestinal polipeptid

Şekiller Dizini

Sayfa

Şekil 2.1: Penis aksiyel kesit anatomisi.....	2
Şekil 2.2: Penisin tabakaları ve içerdiği yapılar.....	3
Şekil 2.3: Korpus kavernozum aksiyel kesit	4
Şekil 2.4: Penisin arter ağı.....	5
Şekil 2.5: Penisin venöz drenajı.....	6
Şekil 2.6: Penisin inervasyonu.....	7
Şekil 2.7: Nitrik oksit döngüsü.....	13
Şekil 3.1: T8-9 düzeyinde laminektomiye takiben medulla spinalisin görüntüsü.....	28
Şekil 3.2: T8-9 Spinal kord transeksiyonu sonrası.....	28
Şekil 3.3: Orogastrik gavaj yöntemiyle oral tadalafil uygulaması.....	29
Şekil 3.1: Penisin en bloc rezeksiyonu ve solüsyon içindeki penis görüntüsü.....	30
Şekil 3.5: Üretra, korpus spongiozum ve glans penis disseksiyonu.....	31
Şekil 3.6: Korpus kavernozumların izolasyonu.....	31
Şekil 3.2: Solda izole organ banyosu sistemi ve sağda izole organ banyosunda kavernoöz doku örneği.....	32
Şekil 3.3: Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) izometrik konsantrasyon kasılma eğrisi.....	34
Şekil 3.4: Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) ile oluşturulan ön kasılma üzerinde asetilkolin (ACh) konsantrasyon-gevşeme eğrisi.....	35
Şekil 4.1: Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) ile oluşturulan konsantrasyon-kasılma eğrileri	36
Şekil 4.2: Fenilefrin (10^{-4} M) ile ön kasılma oluşturulmuş sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde asetilkolin (ACh) ile oluşan konsantrasyon-gevşeme eğrileri.....	37
Şekil 4.3 L-NAME (10^{-4} M) inkübasyonu sonrası ACh konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	38
Şekil 4.4: Fenilefrin (10^{-4} M) ile ön kasılma oluşturulan, sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde, asetilkolin (ACh) konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına ODQ (10^{-5} M) inkübasyonu ile oluşturulan guanilat siklaz inhibisyonunun etkisi.....	38
Şekil 4.5: Fenilefrin (10^{-4} M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde L-Arg (10^{-3} M)'in konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına L-NAME (10^{-3} M) inkübasyonunun etkisini gösteren L-Arg konsantrasyon-gevşeme eğrileri.....	39

Şekil 4.6: Fenilefrin (10^{-4} M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde L-NAME (10^{-3} M) inkübasyonu ile oluşturulan NOS inhibisyonunun etkisine göre D-Arjinin (D-Arg)'in konsantrasyon-gevşeme yanıtları.....	40
Şekil 4.7: Fenilefrin ön kasılmasına SNP'nin konsantrasyon-gevşeme yanıtları.....	40
Şekil 4.8: ODQ (10^{-5} M) inkübasyonu altında SNP'nin 10^{-4} M konsantrasyonundaki gevşeme yanıtları.....	41
Şekil 4.9: Fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU; gevşeme, kasılma ve off yanıt trasesi.....	42
Şekil 4.10: İstirahat geriminde (bazal) kavernöz dokuda EAU gevşeme yanıtları.....	43
Şekil 4.11: Fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU gevşeme yanıtları.....	43
Şekil 4.12: L-NAME, propranolol, atropin + guanetidin inkübasyonu altında fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU gevşeme yanıtları.....	44

Tablolar Dizini

Tablo 2.1: Seksüel fonksiyonda rol oynayan beyin merkezleri.....	10
Tablo 2.2: Spesifik tanısal testler için endikasyonlar.....	20
Tablo 2.3: Spesifik tanısal testler.....	20
Tablo 2.4: PDE-5 inhibitörünün istenmeyen etkileri.....	24

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Eretil disfonksiyon (ED), cinsel birleşme için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmakta ve sürdürmekte yetersizlik olarak tanımlanır. Erkeklerde sağlıklı bir cinsel yaşam için penisin, kompleks uyarı ve sistemlerin etkisiyle sertleşmesi, bu oluşan sertliğin de cinsel ilişkiyi başlatabilecek ve bunu devam ettirebilecek kalitede olması gereklidir. Bunun için de, nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal bir bütünlük gerekmektedir. Penil ereksiyon, penil arteriyel kan akımında artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme venöz dönüşte azalma ile karakterize, sinir sistemiyle lokal faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen hemodinamik bir olaydır (1).

Penis otonomik ve somatik sinirler tarafından inerve edilmektedir. Kolinergik sinirler, nonadrenergik/nonkolinergik (NANC) sinirler (örn: nitrejrik) gibi bazı faktörler düz kas gevşemesine neden olmaktadır. Nitrik oksit (NO), NANC sinir uçlarından, arteriyel endotel hücrelerinden ve korpus kavernozumdaki sinüzoidlerden salgılanmaktadır. NO düz kas hücrelerine difüze olmakta ve çözümlü guanilat siklaz (sGC) enzimini aktive ederek hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini arttırmaktadır. cGMP düzeylerinin yükselmesi de düz kas relaksasyonu ile sonuçlanan ve cGMP ye bağlı protein kinaz (PKG) ve iyon kanalları yoluyla etki eden hücresel bir sürece neden olmaktadır (2). Diğer nükleozidler gibi cGMP, fosfodiesteraz (PDE) enzimi tarafından yıkılmaktadır. Şu ana kadar kinetik özelliklerine (Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat'a (cGMP) olan ilgilerine), inhibitörlere olan duyarlılıklarına ve enzim aktivitelerinin allosterik olarak düzenlenmesine göre 11 tip PDE izoenzimi tanımlanmıştır. Bu izoenzimlerden özellikle penil dokuda bulunan alt-tip PDE-5'tir. cGMP yıkımını engelleyen PDE-5 inhibitörleri (tadalafil, sildenafil, vardenafil) sinüzoidal düz kaslarda gevşemeye neden olarak penil ereksiyonun oluşmasını desteklerler (3).

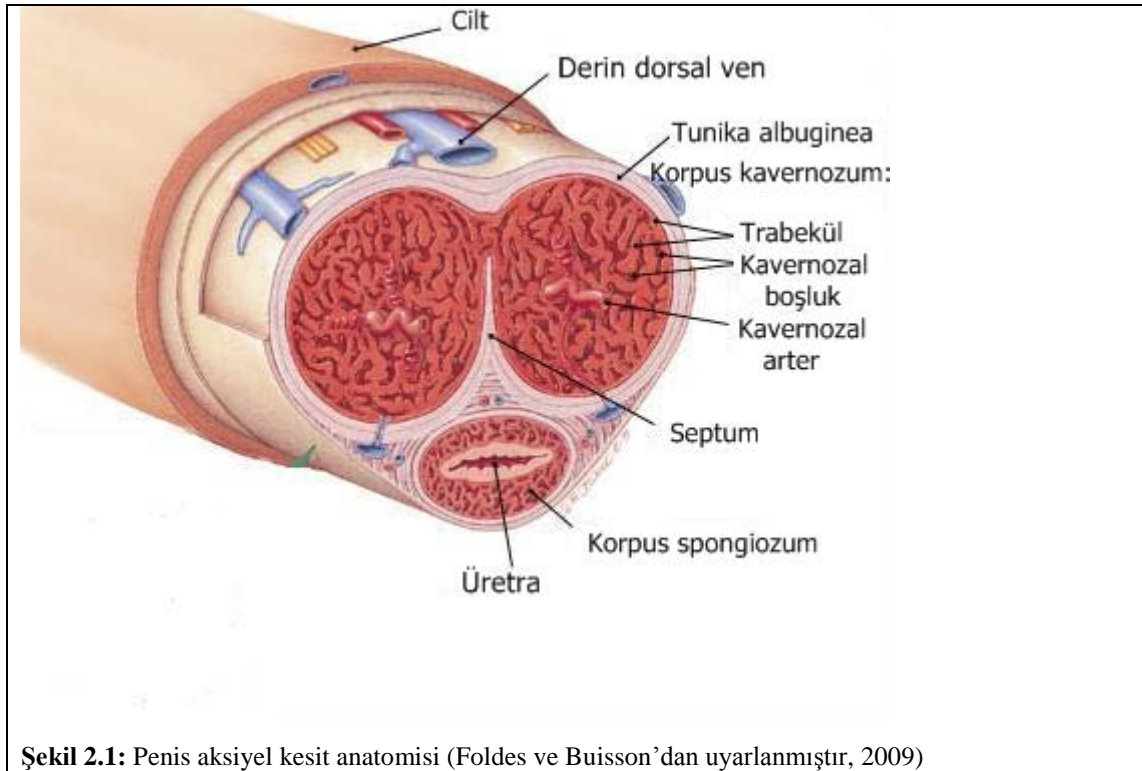
ED'nin yaklaşık olarak %10-19'u nörolojik kaynaklıdır ve bunların % 50'si spinal kord hasarına (SKH) bağlı olarak gelişir. SKH seviyesine göre hastalarda refleksojenik, psikojenik ereksiyon veya ikisi beraber oluşabilmektedir. SKH, NO'nun parasempatik ve NANC sinir uçlarından salıverilmesini etkileyerek ereksiyon oluşumunu engeller (4). SKH olan ED'li hastalarda tadalafil tedavisinin %77 oranında başarılı olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, tadalafil tedavisinin kronik kullanımda penil dokuda rehabilite edici ve kalıcı yarar sağlayıcı etkilerinden söz edilmektedir (5).

Bu çalışmada, sıçanlarda deneysel spinal kord transeksiyonu (SKT) oluşturulmasını takiben korpus kavernozumdaki işlevsel değişiklikleri ve SKT sonrası kronik oral tadalafil tedavisinin erektil doku üzerindeki muhtemel farmakolojik etkilerini açıklamayı hedefledik. Bu çalışmadan elde edilecek bulguların SKH olan erkeklerde kronik tadalafil kullanımının ED için salt semptomatik değil aynı zamanda tedavi edici bir yaklaşım olup olmayacağını aydınlatması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Penisin Anatomisi

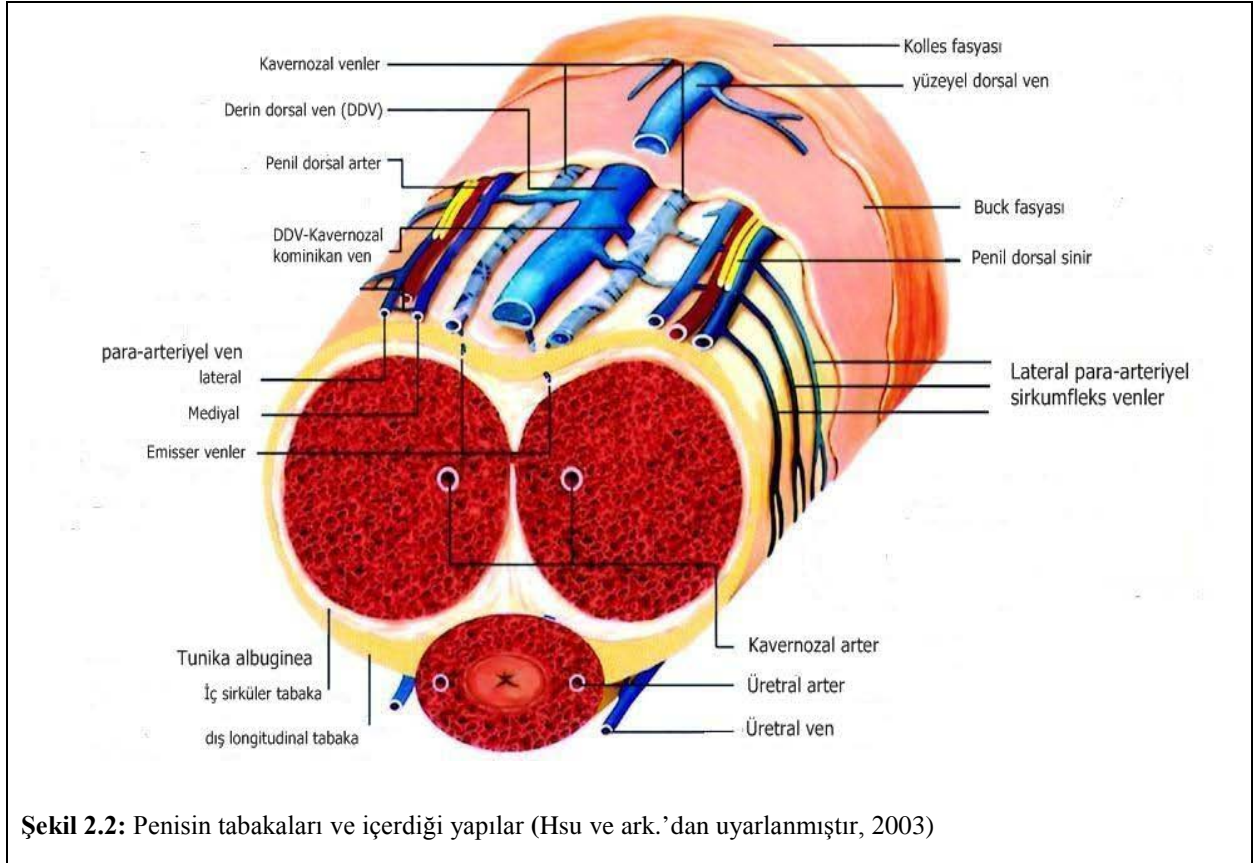
İnsan penis, üç adet sinüzoidal silindiri çevreleyen birçok fasya katmanından meydana gelmiş kompleks bir yapıdır. Glans penis, korpus spongiozum, üçte iki distal üretra, bir çift korpus kavernozum, bulbospongioz ve iskiokavernoza kasları içerir (6). Penis aksiyel kesit anatomisi (Şekil 2.1) gösterilmiştir (7).



a) Penisin Tabakaları

Buck fasyası: Üzerinde yer aldığı tunika albugineaya sıkıca yapışıktır ve ereksiyon sırasında tunika albuginea ile buck fasyası arasındaki derin dorsal ve sirkumfleks venlerin sıkışması sonucu venöz dönüş engellenir (6). Penis, buck fasyasının üzerinde içten dışa doğru; ince bir fasya (colles fasyası), gevşek cilt altı dokusu ve cilt ile çevrilidir (8).

Tunika albuginea: Kavernoöz cisimleri ve spongioz cismi ayrı ayrı çevreler. Buck fasyasına sıkıca yapışmıştır. İçte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşur (8). Tunika albuginea esnekliği sınırlı bir yapı olup ereksiyon sırasında ancak kollajen liflerin izin verdiği ölçüde genişler (Şekil 2.2) (9). Tunika albugineanın oluşturduğu septal uzantılar korpusların içinde odacıklar (trabekül) oluşturur ve bunların içinde sinüzoidal erektil doku bulunur (10).



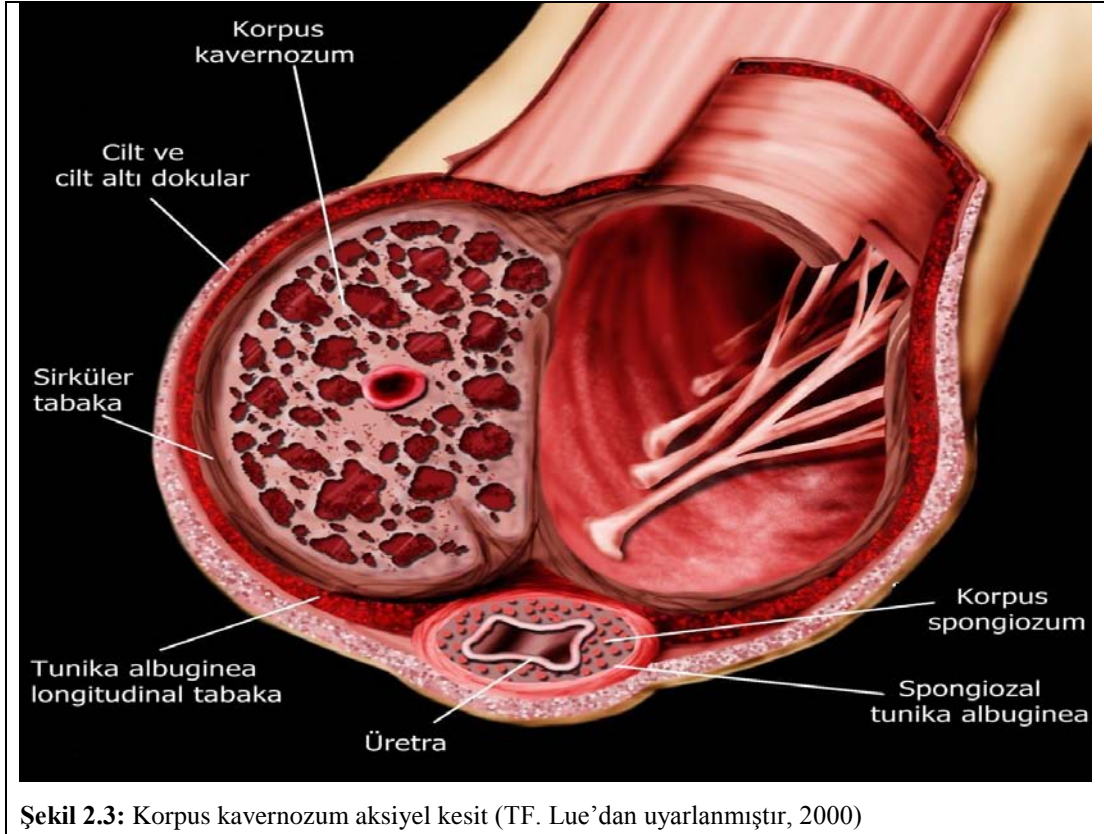
Şekil 2.2: Penisin tabakaları ve içerdiği yapılar (Hsu ve ark.'dan uyarlanmıştır, 2003)

b) Korpus Kavernozum

Her iki kavernoöz cisim sagittal planda kalın bir tunika albuginea tabakasından oluşan interkavernoöz septum ile ayrılır. Septum dorsal kenarda ventral olarak pektiniform septum ile perforat olur ve bu yapı iki korpus kavernozum arasında serbest kan geçişine izin verir (8). Sinüzoidler veya kavernoöz boşluk endotel ile döşelidir. Sinüzoidler nörojenik uyarılara hassas aktif kontraktıl birimlerdir (6). Merkezde daha geniş, periferde ise daha küçük olan sinüzoidler birleşerek korpus kavernozumunu oluştururlar (Şekil 2.3) (1).

c) Korpus Spongiozum

Penisin ventralinde bulunan tek bir yapıdır. Üçte iki distal üretrayı içerir. Penisin ereksiyonuna önemli katkısı yoktur. Buck fasyası, penisin bu üç silindirik erektil yapısını sarar. Bu fasyadan oluşan fibröz bir septum kavernöz cisimleri spongiöz cisimden ayırır (6).

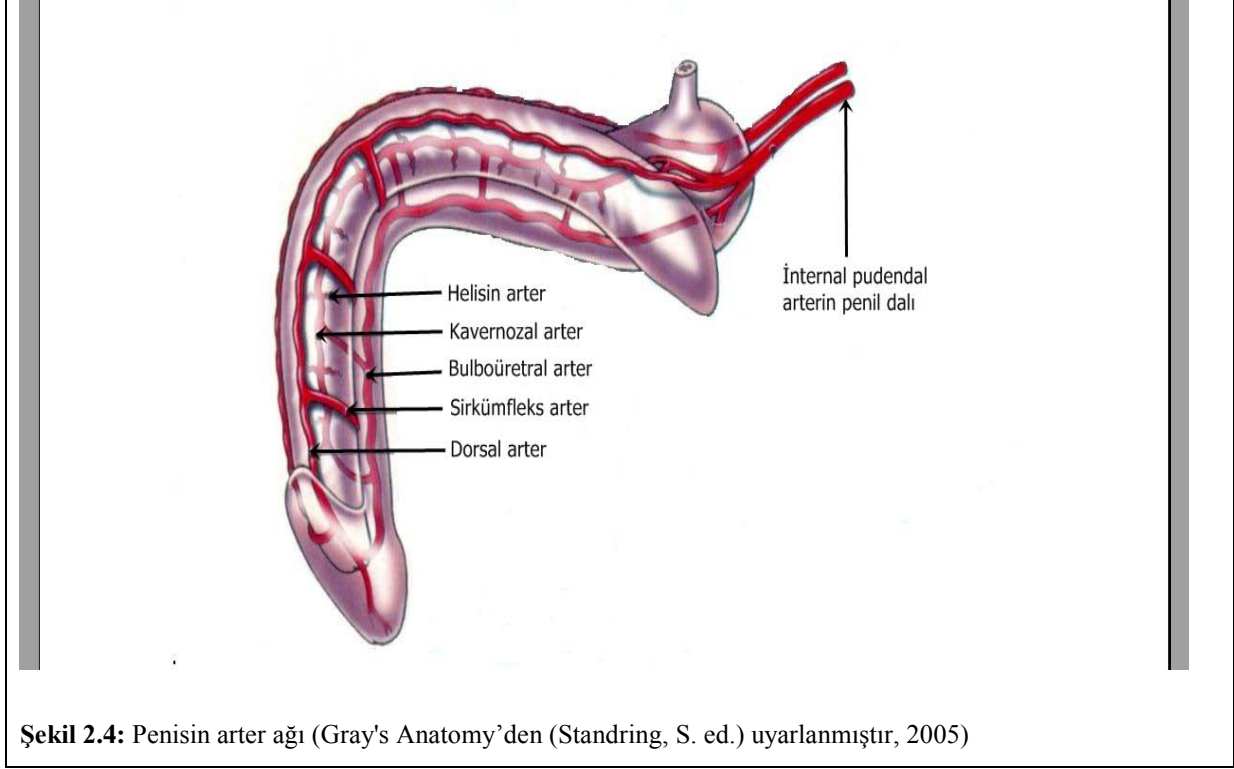


Şekil 2.3: Korpus kavernozum aksiyel kesit (TF. Lue'dan uyarlanmıştır, 2000)

c) Penisin Arterleri

Penisin kan akımı genelde internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arter yolu ile olur. Bununla birlikte eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler gelebilir (Şekil 2.4) (6). İnternal pudental arter; sakrospinal ligaman altından ve sakrotüberöz ligamanın üstünden geçtikten sonra perineal ve penil arter dallarına ayrılır (10). Penil arter, Alcock kanalında seyrettikten sonra, perineal membranın üzerinde erektil yapıları besleyen üç dala ayrılır (11). Bulbouretral arter; perineal membranı delerek korpus spongiozuma posterolateral kenardan girer. Üretra, korpus spongiozum ve glansı besler. Kavernöz arterler; korpus kavernozumuna penis hilumu bölgesinde girerek, erektil dokunun ortasında ilerler. Seyri esnasında heliksin arterlere ayrılarak, sinüzoidleri ve trabeküler dokuyu beslerler. Dorsal penil arter (DPA); pubis ile penisin kruşları arasından geçerek, korpus kavernozumların dorsoline ulaşır. Buck fasyası içinde dorsal penil ven ve sinir ile

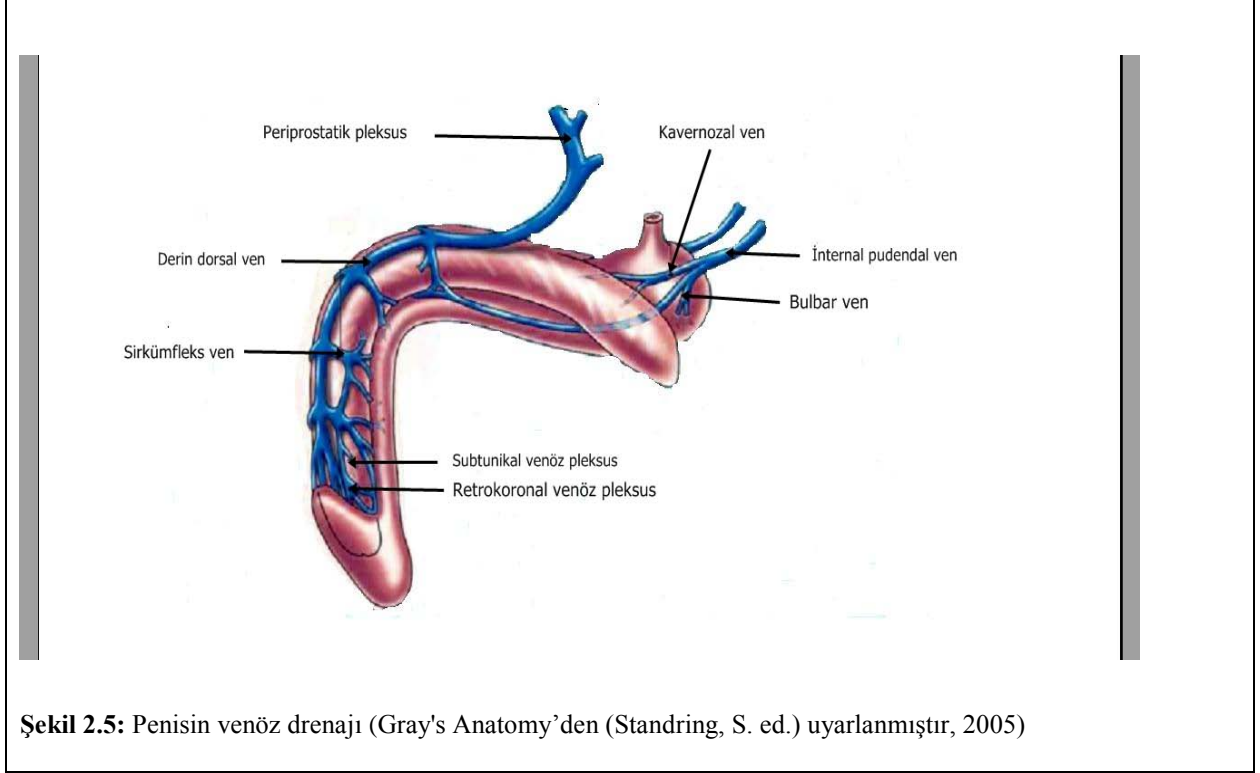
birlikte seyredir. DPA'nın glansa kadar olan seyrinde, korpus spongiosum ve üretraya giden sirkümfleks dalları ve kavernozaal dalları verir. Penisin arteriyel yapısı, yüksek oranda varyasyon göstermektedir (12).



Şekil 2.4: Penisin arter ağı (Gray's Anatomy'den (Standring, S. ed.) uyarlanmıştır, 2005)

d) Penisin Venleri

Korpus kavernosumun ve spongiosumun emisser venleri dorsalde derin dorsal ven (DDV), lateralde sirkümfleks ve ventralde periüretal venlere dökülür. DDV koronal sulkustan başlayarak, glans penisin, korpus spongiosumun ve korpus kavernosumların distal üçte ikisinin venöz drenajını sağlar. Genellikle tek, nadiren birden fazla DDV, periprostatik venöz pleksusa dökülmek üzere simfizis pubis arkasından yukarı doğru seyredir. Proksimal korpus kavernosumları drene eden emisser venler kavernoza ve krural venleri oluşturmak üzere birleşirler. Bu venler bulböz üretradan gelen periüretal venlerle birleşerek internal pudendal veni oluştururlar. Birçok yüzeysel ven cilt altında seyredir ve penis köküne yaklaşıncaya birleşerek tek (veya çift) yüzeysel dorsal veni yapar, daha sonra safen venlere dökülür (10). Penisin venöz yapısı şekil 2.5'te gösterilmektedir (6).

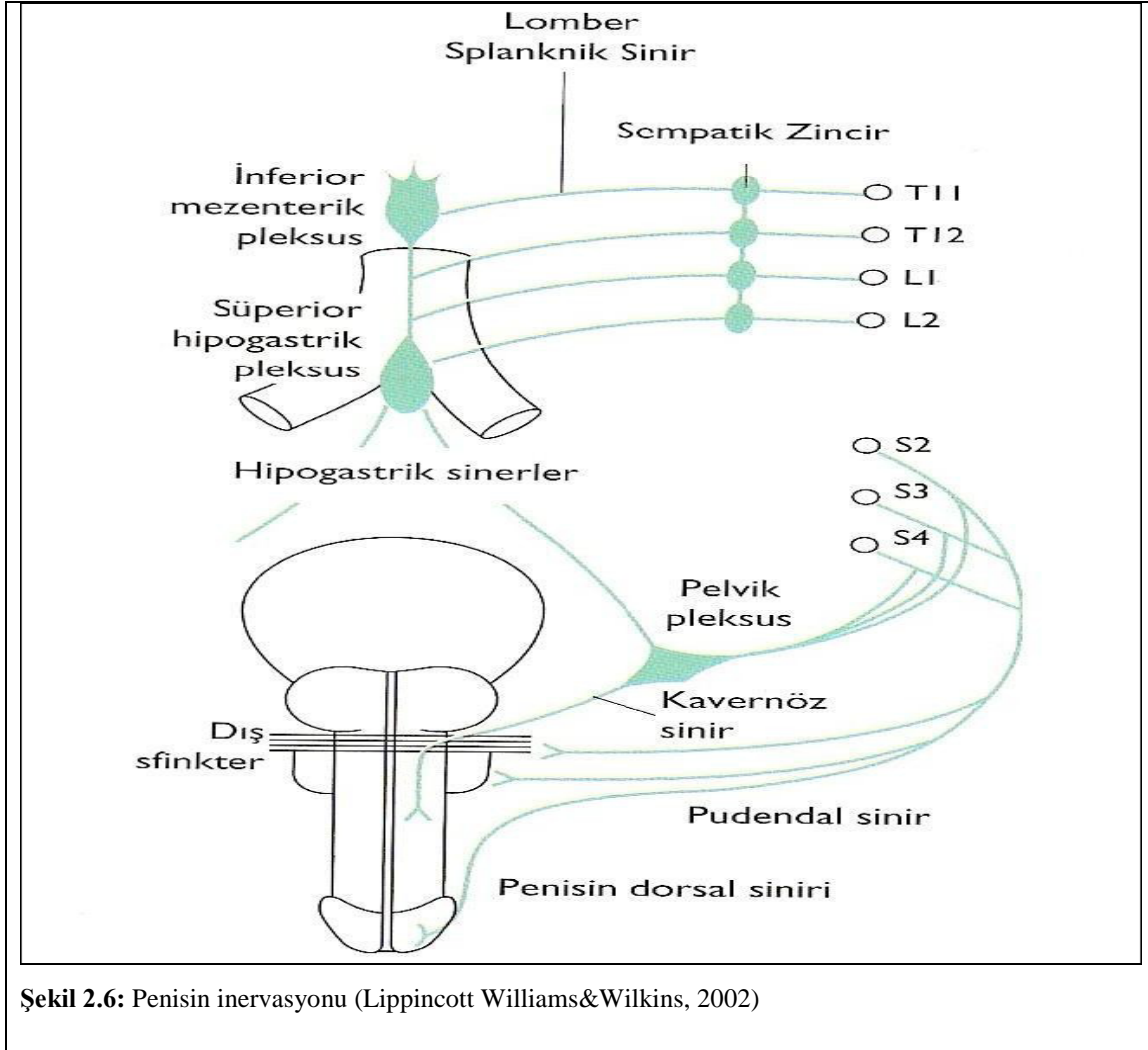


e) Penisin Sinirleri

Penisin inervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Spinal kord ve periferik ganglionlardan köken alan sempatik ve parasempatik lifler, kavernoza sinir aracılığı ile korpus kavernoza ve korpus spongiozuma ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernoza ve iskiokavernoza kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu iletirler (10). Sempatik sinir lifleri medulla spinalisin T10-L2 bölgesinden çıktıktan sonra superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluşturur. Superior hipogastrik pleksusu sol ve sağ hipogastrik sinir şeklinde terk eden sempatik lifler, distale doğru ilerleyerek birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar. Pelvik pleksus, medulla spinalis S2 ve S4 segmentinden köken alan parasempatik nöronlardan da lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır (Şekil 2.6) (13). Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumu innerve eder. Korpus kavernoza lifleri innerve eden lifler, pelvik pleksustan sonra kavernoza sinir adını alır. Sol ve sağ kavernoza sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernoza liflerinin dorsomedialinden kavernoza doku içine girer.

Penisin somatosensoryal lifleri; glans, penis cildi, üretra ve korpus kavernoza'dan başlar. Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize C liflerinin serbest uçları ve korpusküler reseptörler vardır (14). Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Diğer

sinir lifleri de eklenerek pudental sinir adını alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir ile iletilir. Pudental sinir, somatik ve otonomik sinir lifleri de içermektedir. İskiorektal fossada pudental artere eşlik eden pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşır. Bu noktada bulunan somatomotor Onuf nükleusundan köken alan ve pudental sinir ile iletilen uyarılar iskiokavernoz kasları ve bulbokavernoz kasları da kontrol eder (13).



2.2. Penisin Histolojisi

Penis korpus kavernozum denilen iki dorsal erektil doku kitlesi ve içinde üretranın yer aldığı korpus spongiozumu içerir. Tunika albuginea denilen fibroelastik tabaka bu üç yapının her birinin etrafında bir kapsül oluşturur ve üç yapıyı birbirine bağlar. Korpus kavernozumların merkezi kısmı kollajen ve elastik lifler ile düz kas hücreleri içeren trabeküllerle doludur. Trabeküller korpus kavernozumdaki kavernöz boşlukları yapan sinüsleri çevreler.

Trabeküllerde sinir, lenf ve kan damarları bulunur (15). Kavernoöz cisim gevşek bağ dokusu ve buck fasyası ile çevrilidir. Bu bağ doku epiderminin hemen altında bulunan derminin bağ dokusu ile çevrilmiştir. Dermisde düz kas demeti, tunika dartos ve bol kan damarları bulunur. Cilt altı yağ dokusu yoktur. Elastik lifler, üzerinde kollajen komponentlerinde bulunduğu sıklıkla düzensiz bir yapı oluşturup dağılırlar. Elastik lifler korpus spongiosumda, korpus kavernoözümü çevreleyen sinüzoidlerde ve kan damarlarında yoğun olarak bulunurlar (16).

2.3 Ereksiyon Fizyolojisi

Ereksiyon oluşması için, psikojenik ve duyuşsal uyarıları bütünleştiren sempatik sinir sistemine aktaran bütün bir santral sinir sistemine, normal bir hipotalamo-hipofizer aksa ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, genişleme yeteneğini yitirmemiş ve aynı zamanda açık arter kan akımına ve kanla dolduğunda genişleyebilen normal korpus kavernoözüm sinüs sistemine, ereksiyon sırasında penisten geri kan kaçışını engelleyen kompetan bir venöz drenaj sistemine sahip normal bir penis gereklidir (17).

Üç ereksiyon tipi vardır.

1. Psikojenik ereksiyon: Beyinden gelen impulşlar spinal ereksiyon merkezlerini (T11-L2 ve S2-4) etkileyerek erektil süreci başlatırlar.

2. Refleksojenik ereksiyon: Genital organların dokunularak uyarılması ile oluşur. Uyarılar spinal ereksiyon merkezlerine ulaşır, daha sonra bazıları çıkan traktusu izler ve duysal algılamayı sağlar, diğlerleri ise ereksiyonu başlatmak üzere kavernoöz sinirler yolu ile penise uyarılar gönderen otonom çekirdekleri aktive eder. Bu tip ereksiyon üst motor nöron (ÜMN) hasarı olan hastalarda korunur.

3. Nokturnal ereksiyon: Uykunun hızlı göz hareketleri (REM fazı) sırasında oluşur. REM uykusunda pons, amigdala, anterior singulat girusta aktivite artışı, prefrontal ve pariyetal kortekste aktivite azalması gösterilmiştir. Bu tür ereksiyon hormonal, psikojenik ve bazı nörojenik ED'de sağlam kalır (18).

Pudental ve kavernoöz arteriyel akımların ve intrakorporal basınçların gözlenmesi sonucu ereksiyonun;

- Flask/Latent
- Tümesans
- Tam Ereksiyon
- Rijid Ereksiyon
- Detümesans

olmak üzere 5 faza bölünebileceğı gösterilmiştir (19).

Flask bir peniste, bazal alfa-adrenerjik stimölasyon, kavernozaal arteriyoller ve korporal sinüzoidlerin düz kaslarını kontrakte durumda tutar. Flask durumda içeriye doğru akıma vasküler rezistans artmış olmasına rağmen venöz dönüş kısıtlanmamıştır. Penil ereksiyon; seksüel uyarı ile kavernoöz sinirlerden düz kas gevşemesini sağlayacak nörotransmitter salıverilmesi hem sistolik, hem de diyastolik fazda artmış kan akımı için arteriyol ve arterlerde dilatasyon, genişleyen sinüzoidlerde kanın depolanması subtunikaal venlerin, tunika albuginea ve periferal sinüzoidler arasında kompresyonu ile venöz geri dönüşte azalma (tümesans fazı) tunikanın gerilmesiyle, içteki sirküler ve dıştaki longitudinal tabakalar arasındaki emisser venlerin kapanması ile venöz geri dönüşün en aza inmesi kavernoöz içi basıncın artması (yaklaşık 100 mmHg) ile penisin ereksiyon konumunu alması (tam ereksiyon fazı) iskiyokavernoöz kasların kasılması ile kavernoöz basıncın daha da artması (birkaç yüz mmHg) (rijid ereksiyon fazı) ile gerçekleşir (20).

Tümesans evresinde penise gelen kan hızla genişleyen sinüzoidlere dolarken subtunikaal venler tunika albugineaya doğru itilirler ve sinüsoidler arasında sıkışarak kapanmaya başlarlar (pasif venooklüzyonun 1. türü Flep-valf mekanizması). Tunika albugineayı delen emisser venler tunika albugineanın içinde sıkışır (pasif venooklüzyonun 2. türü). Penis dorsumunda seyreden sirkumfleks venler de tunika albuginea ile buck fasyası arasında sıkışır (pasif venooklüzyonun 3. türü). Bu sırada, peniste kontraksiyon ve trombosit tıkaçlarıyla aktif bir venooklüzyon da gelişir. Penise sadece sistolde kan gider (21). Detümesans, penil ereksiyonun sonlanmasını ve tekrar flask duruma geçişi tanımlamaktadır. Detümesans sırasında sırasıyla aşağıdaki olaylar gerçekleşir; Kavernoöz düz kasın kasılması, arteriyel akımda azalma, venöz geri dönüşün tam olarak ya pasif (intrensek düz kas tonusu ile) ya da aktif (artmış sempatik aktivite ile) veya her ikisi ile sağlanması sonucunda gerçekleşir. İnsanlarda ereksiyon sırasında kavernoöz düz kastaki elektriksel aktivite azalmakta, detümesans ile normale dönmektedir (22).

2.3.1 Ereksiyon Nörofizyolojisi ve nörotransmitterler

a) Ereksiyonun Santral Kontrolü

Seksüel fonksiyon ve penil ereksiyonda medial preoptik alan (MPOA), hipotalamusun paraventriküler nükleusu ve hipokampus önemli merkezlerdir (Tablo 2.1) (23). Bu alanların uyarısı ereksiyonu başlatır. MPOA'dan gelen efferent yollar medial ön beyin ve orta beyin tegmental bölgesine girer. Bu alanları etkileyen Parkinson, serebrovasküler olaylar (SVO), vb. patolojik durumlar ED ile sonuçlanır (24).

Tablo 2.1: Ereksiyonun santral kontrolünde rol oynayan merkezler

Seviye	Bölge	Fonksiyon
Ön beyin	Medial amigdala	Sekstüel motivasyonu kontrol eder
	Stria terminalis	
	Piriform korteks	Sekstüel isteği önler (Hasarlanırsa hiperseksüalite)
	Hipokampus	Penil ereksiyonda rol oynar
	Sağ insula ve inferior frontal korteks	Görsel sekstüel uyarı aktivitesinde artma (cinsel uyarılama)
Hipotalamus	Medial preoptik alan	Sekstüel partneri tanıma, hormonal ve duyuşal integrasyon
	Paraventriküler nükleus	Penil ereksiyona yardım eder
Beyin sapı	Nükleus paragigantosektularis	Penil ereksiyonu inhibe eder
	Lokus seruleus	Perineal çizgili kaslara giden anterior boynuz motor nöronların noradrenerjik innervasyonu
Orta beyin	Periaquaduktal gri madde	Seksle ilgili uyarıların aktarım merkezi

(Marson ve ark., 1993)

b) Ereksiyonun Periferik nörofizyolojisi

1) Parasempatik Sistem: Parasempatik sinirler sakral spinal kordun 2. ve 4. segmentlerinden (S2-4) kaynaklanır. Parasempatik sistem hipogastrik pleksustan gelen sempatik sinirlerle pelvik pleksusta birleşirler. Pelvik pleksustan çıkan kavernoş sinir penisi innerve eder. Parasempatik sinirler penil ereksiyon ve kavernoş arterin vazodilatasyonundan sorumlu olup, penise gelen eksitator inputu sağlar. Bu pregangliyonik nöronlar intermediolateral hücre kolonunda bulunur ve afferent sensoriyal bilgileri mesane ve genital deri gibi, hem viseral hem de somatik yapılardan alır. Sakral spinal kordaki pregangliyonik nöronlar nörotransmitter olarak asetilkolin (ACh) salıverirler. ACh, nikotinik kolinerjik reseptörler aracılığıyla, pelvik pleksustaki gangliyon hücrelerini uyarır. Ayrıca, bu sistem içinde NO üretilir. Pelvik pleksus ve kavernoş sinir içindeki gangliyon hücreleri de Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimini, ACh ve bazı peptid transmitterleri (VIP: vazoaktif intestinal polipeptid) içerir. Refleks ereksiyon

için afferent yol penisin stimülasyonudur. Dorsal penil sinirin uyarılması ile sakral korda impulsların taşınması pudental sinir ile olur. Efferent yol pelvik sinirin sakral parasempatik eksitasyonunu içerir. Pelvik sinirin uyarılması kavernoöz sinirin stimülasyonu izler ve neticede kavernozaal şişme oluşur (25).

2) Sempatik sistem: Penil ereksiyon veya detümesans için aracılık etme yeteneğine sahiptir. Korpus kavernozaum sempatik inputu T11-L2 spinal segmentlerin intermediolateral hücre kolonundaki pregangliyonik nöronlardan kaynaklanır. Bu nöronların dendritleri supraspinal input alan bölgelere uzanır (25). Spinal korddaki torakolomber pregangliyonik nöronlar da ACh ve çeşitli peptid transmitterleri içerir. Bu nöronlar aorta boyunca lomber splankniklere projekte olur ve hipogastrik siniri besler. Pelvik pleksustaki ve sempatik zincir gangliyonlarındaki sempatik yollarda sinaptik aşırım (transmisyon) ACh aracılığıyla olur. Bu bölgedeki postgangliyonik sempatik nöronlar norepinefrin (NE) ve nöropeptid Y (NPY) içerirler. Bu nörotransmitterlerin ikisi de kavernoza düz kas kontraksiyonu veya vazokonstriksiyon yapma kapasitesindedir. Nörofarmakolojik veriler NE ve NPY salıverilmesinin detümesans veya erektil fonksiyon inhibisyonuna sebep olduğunu ortaya koymuştur. Sinir stimülasyonu ve lezyon oluşturma deneyleri de bazı sempatik yolların penil ereksiyonları açığa çıkarabileceğini göstermektedir. Bu eksitator vazodilatator sempatik devreler NO, VIP veya ACh gibi maddelerin kombinasyonuna bağlı olabilir (25, 26).

3) Duysal yollar: Penis cildi, glans, üretra ve korpus kavernozaumlardaki duysal reseptörlerden başlayan sinir lifleri penis dorsal sinirini oluşturup internal pudental sinir haline gelir. Bu sinir medulla spinalisin S2-4 segmentleri arasında dorsal köklere ulaşır.

4) Motor yollar: Penisin somatomotor merkezi Onuf çekirdeğidir. Bu sinirler sakral sinirler içinden pudental sinire ulaşır, bulbokavernoza ve iskiokavernoza kasları innerve eder. İskiokavernoza kaslarının kasılması rijid ereksiyon oluşumunu sağlar.

5) Spinal yollar: Dış genital yolların taktik uyarısı, normal erkeklerde ve suprasakral lezyonu olan SKH'da ereksiyonu sağlar. Sakral lezyon varsa taktik stimülasyon ile ereksiyon oluşturulamaz. Spinal ereksiyon merkezlerinin sakral kordun intermediolateral kolonunda yer aldığı gösterilmiştir (26).

c) Perifereral Nöro-medyatörler:

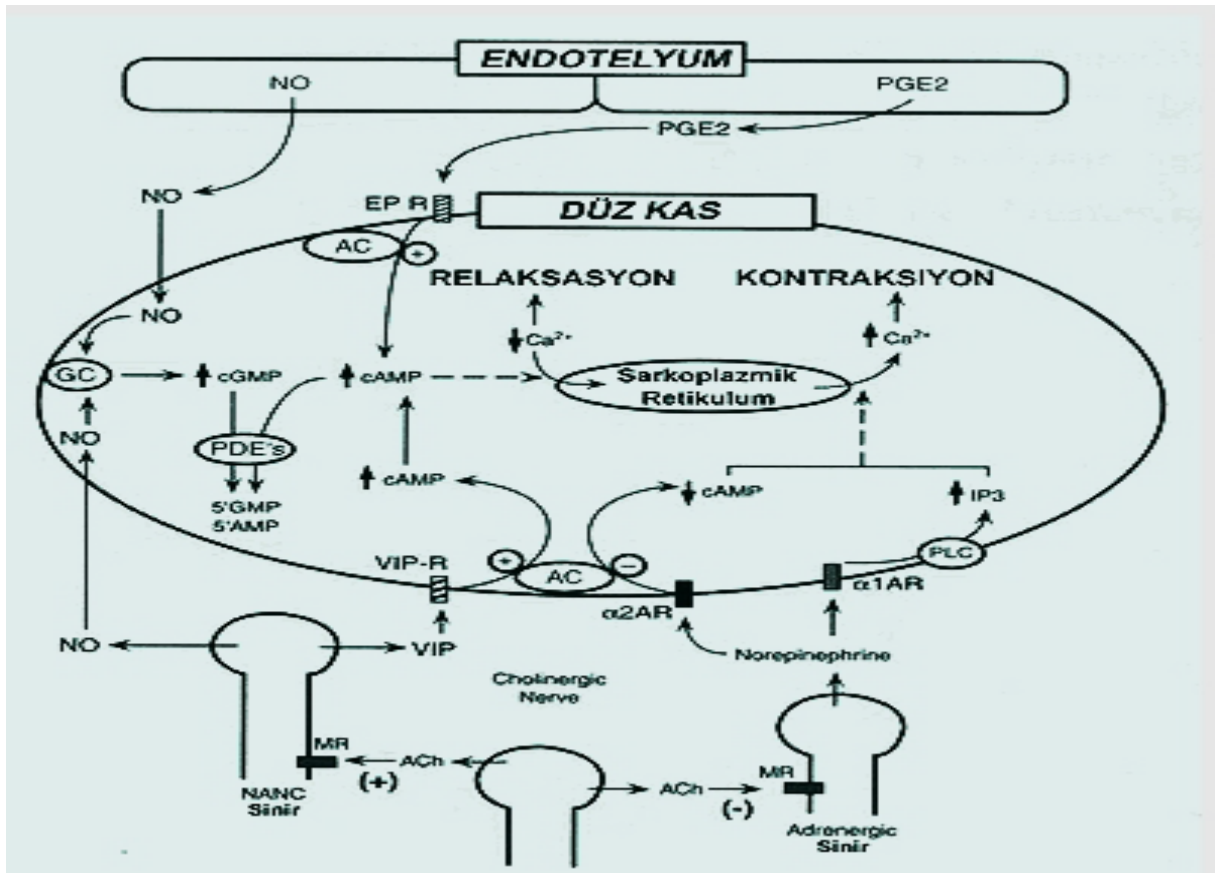
Norepinefrin (NE): Lokal olarak erekte penisin detümesansı adrenerjik sinir bağlantıları aracılığıyla sağlanır. NE; adrenerjik sinirlerin nörotransmitteri olup, penil düz kas membranındaki adrenerjik reseptörleri aktive eder (27). Bu nedenle, NE penil detumesansta rol oynayan önemli bir nöromedyatördür. Sempatik kontraksiyon postsinaptik α_1 , α_1b , α_1c adrenerjik reseptörlerinin uyarılması ile olmaktadır. Korpus kavernozum içine uygulanan adrenerjik reseptör blokerleri ereksiyona neden olurken, α adrenerjik reseptör agonistleri detümesansa yol açarlar (28).

Endotelin (ET): Bir peptid olan ET'nin, penil flaksiditenin devamına katkıda bulunduğu savunulmaktadır. ET'nin aynı zamanda, penis içindeki düz kas proliferasyonunu da kontrol ettiği bildirilmektedir (29).

Asetilkolin (ACh): Penisin kolinerjik inervasyonu insan korpus kavernozumunda muskarinik reseptörlerin ve kolinerjik sinir liflerinin varlığı ile kanıtlanmıştır. ACh, insan erektil dokularından elektriksel uyarı sonrası salıverilebilmektedir. ACh'nin penil ereksiyondaki etkisi direkt olmayıp, presinaptik adrenerjik nöronların inhibisyonu ve endoteliyal hücrelerden NO salıverilmesini uyarması aracılığı ile indirektir (30).

Nitrik Oksit (NO): NO, bir serbest radikaldir. Penis ereksiyonundaki en önemli nöromedyatördür. NO'nun periferal vasküler düz kaslarda güçlü bir gevşetici etkisinin olduğu ilk kez 1979 yılında gösterilmiştir (31). NOS aracılığı ile L-Arg aminoasiti ve oksijen kullanarak, NO ve L-sitrulin üretilir. Üç farklı NOS enzim alt-tipi tanımlanmıştır. Benzer iki formdan nöronal NOS (nNOS) sinir sisteminde mevcutken, endotelyal NOS (eNOS) vasküler sistemde bulunur. Üçüncü form; indüklenebilir NOS (iNOS) kalsiyumdan (Ca^{+2}) bağımsız formdur. İnflamatuvar mediyatörlerin ve bakteriyel ürünlerin indüksiyonunu takiben farklı türdeki hücrelerden izole edilebilir (32). nNOS kolinerjik sinirlerde, eNOS penisin endotelinde bulunur. Kavernoze sinirin uyarılması, nitrenerjik sinir liflerini aktive ederek, sinir uçlarından NO salıverilmesine ve penil düz kas relaksasyonuna neden olur. Farklı hayvan modellerinde kavernoze sinirin veya spinal kordun uyarılmasıyla oluşturulan penil ereksiyon NOS inhibitörleri ile inhibe edilebilmektedir (33). NO'nun diğer bir kaynağı da, korpus kavernozumun sinüzoidal ve penil kan damarları endotelinde bulunan eNOS'dur. Nitrenerjik sinirlerdeki nNOS aracılığıyla sentezlenen NO, düz kas relaksasyonun büyük bölümünden ve

relaksasyonun başlatılmasından sorumlu iken, eNOS aracılığıyla sentezlenen NO ereksiyonun devamlılığına katkıda bulunur. Nitretrjik sinir stimülasyonu veya ekzojen NO uygulaması, korpus kavernozumda intrasellüler cGMP konsantrasyonlarında artışa neden olur. sGC enziminin selektif inhibitörlerinin, penil düz kasta nitretrjik relaksasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (Şekil 2.7) (34). Tüm bu bulgular, nitretrjik nörotransmisyonun penil düz kasta cGMP konsantrasyonlarının artması ve sGC stimülasyonu yolu ile gerçekleştiğini desteklemektedir. Moleküler oksijen, androjen, uzun süreli L-Arg kullanımı ve tekrarlayan intrakavernöz prostaglandin E₁ enjeksiyonları, NOS aktivitesini ve NO salıverilmesini artırmaktadır. Kastrasyon, denervasyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitusta ise NOS aktivitesi azalmaktadır (35).



Şekil 2.7: Nitrik oksit döngüsü (Cellek ve Kasakov'dan uyarlanmıştır,1993)

(NO:Nitrik oksit, PGE2:Prostaglandin E2, ACh:Asetilkolin, GC:Guanilat siklaz, IP3:İnositol 3 fosfat, cGMP: Siklik guanozin monofosfat, NANC: Nonadrenerjik/nonkolinerjik sinirler, EP R:Eikozanoid reseptörü, cAMP: Siklik adenozin monofosfat, PLC: Fosfolipaz C, VIP-R: Vazoaktif intestinal polipeptid Reseptörü, AC: Adenilat siklaz, AR: Adrenerjik reseptör)

Penil Ereksiyonda Oksijenin Rolü:

Moleküler oksijen, L-Arg ile birlikte NOS tarafından NO sentezi için gerekli bir maddedir. Korpus kavernozum içerisinde NO sentezinin direkt olarak optimum oksijen konsantrasyonu

ile regüle edildiği gösterilmiştir. Daha düşük konsantrasyonlar, NO'nun parsiyel sentezine, bu da trabeküler düz kasın parsiyel relaksasyonuna neden olur (36). NOS'a benzer şekilde, PGH sentetaz da (siklooksijenaz) bir oksijenazdır ve oksijen kullanarak prostanoidlerin sentezlenmesini katalize eder. Oksijen basınçlarının artması ile birlikte penis düz kasında prostaglandin-E₂ (PGE₂) ve hücre içindeki cAMP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (37).

Fosfodiesterazlar:

PDE enziminin 11 izoenzimi bulunurken, sadece PDE 5, 6 ve 9 cGMP için spesifiktir. PDE 1, 2, 3, 10 ve 11 hem cAMP, hem de cGMP'yi hidrolize ederken, PDE 4, 7 ve 8 sadece cAMP'yi hidrolize eder. Korpus kavernozumda PDE 2, 3 ve 4 de bulunmasına rağmen, PDE-5 ile karşılaştırıldığında fizyolojik ereksiyonda belirgin rol oynamamaktadırlar. PDE-5'in korpus kavernozum dışında trombosit, akciğerler, spinal kord, kalp, plasenta, aorta, adrenal bez ve pankreasta da bulunduğu gösterilmiştir (38).

2.3.2 Ereksiyonun Moleküler Fizyolojisi

a) Penil düz kas kontraksiyonu

Penil düz kas tonusu, hücre içi serbest Ca⁺² konsantrasyonu ve hücrenin Ca⁺²'nin kontraktile etkisine olan duyarlılığı ile kontrol edilir. Kasıcı ve gevşetici faktörlere etkin olan Ca⁺² duyarlılığı ve Ca⁺² artıran mekanizmalara verilen net yanıtlar düz kas tonusunu düzenler. Eksitator maddeler tarafından penil düz kası aktive edildiğinde, intraselüler serbest Ca⁺² konsantrasyonu artar. Ca⁺²'daki artış, kalsiyum-kalmodulin-bağımlı miyozin hafif zincir kinaz (myosin light chain kinase=MLCK) aktivasyonuna yol açar. Aktif MLCK, miyozin hafif zinciri (myosin light chain=MLC20) fosforize eder ve böylece düz kas kontraksiyonu başlar (39).

b) Penil düz kas relaksasyonu

Ereksiyon oluşumundaki ilk olay penil arterlerin dilatasyonudur. Bunun sonucunda, laküner alan içine kan akımı artar ve kavernoöz içi basınç yükselir. Arteriyel dilatasyonu takiben, trabeküler düz kas gevşer ve böylece laküner alan kompliyansı artarak kanın burada yoğunlaşması sağlanır. Düz kas gevşemesi, sarkoplazmada bulunan serbest Ca⁺² seviyesinin azalmasının bir sonucudur. Kalmodülin hafif zincir kinazdan ayrılarak onu inaktive eder. Miyozinin, miyozin hafif zincir fosfataz ile defosforile olarak aktin filamanından ayrılması kas gevşemesi ile sonuçlanır (39). cAMP ve cGMP düz kas gevşemesindeki ikincil habercilerdir. cAMP ve cGMP, bunlara bağımlı PGK'ları aktive eder. Bu olay sonucu: 1- potasyum kanalları açılır ve hiperpolarizasyon olur; 2- intrasellüler Ca⁺² endoplazmik

retikulumda sekestre edilir; 3- voltaj-bağımlı Ca^{+2} kanallarının inhibisyonu ile Ca^{+2} girişı bloke olur. Tüm bunların sonucunda da sitozolik serbest Ca^{+2} düzeyi azalır ve düz kas gevşemesi olur (40).

2.4. Eretil Disfonksiyon

2.4.1. Tarihçe

Ereksiyon ve ED tanımı milattan önce 2000 yıllarına kadar gitmektedir ve Mısır papirüslerinde de yazılıdır. Hipokrat, ED'nin uzun süre at binenlerde gelişebileceğinden bahsetmiştir (41). Aristo, penil ereksiyon sırasında 3 sinir dalının penise ruh ve enerji taşıdığını ve ereksiyonun hava girişı ile sağlandığını belirtmiştir (42). Leonardo da Vinci (1452-1519) penisin anatomisine ilgi göstermiştir. Peniste ereksiyonun hava tarafından sağladığı sanılmaktaydı; da Vinci, rijid penisin, içine dolan abondan kan nedeniyle kırmızı gözüktüğünü yazmıştır (43). Tarihsel süreçte birçok teoriler ortaya konya da eretil fizyoloji hakkındaki güncel bilgiler 1980-90'larda elde edilmiştir. Arteriyel ve venöz kan akımını regüle eden düz kasların rolü, ereksiyonun hemodinamisi, sinirsel kontrolün anlaşılması, NO'nun ereksiyonda ana nörotransmitter olduğunun ve PDE'lerin (özellikle PDE-5) penisi flask duruma getirdiğinin anlaşılması son 20 yıl içerisinde gerçekleşmiştir (44).

2.4.2. Epidemiyoloji

Eretil disfonksiyon, memnun edici seksüel performansa izin verecek yeterli ereksiyonu sağlamak ve devam ettirmedeki kalıcı yetersizlik olarak tanımlanmıştır (45). Günümüze kadar elde edilen epidemiyolojik veriler, dünya genelinde yüksek bir ED prevalans ve insidansını ortaya koymuştur. İlk geniş skalalı, halk tabanlı çalışma olan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS), Boston Bölgesi'nde 40 ile 70 yaş arası erkeklerde birleşik ED prevalansı % 52 olarak bildirilmiştir. MMAS'den elde edilen uzun dönem sonuçların analizi, ED insidansını her 1000 erkek için yılda 26 yeni vaka olarak belirlemiştir (46).

2.4.3. ED Fizyopatoloji

ED birçok farklı patofizyolojik olaya bağılı olabilir. Özellikle yaşlılarda olmak üzere, genellikle birden fazla mekanizma ED'ye neden olabilir.

a) Vaskülojenik ED

Ereksiyonun sağlanmasında kavernosal cisimlere yeterli arteriyel kan girişi ve kanı kavernosumlarda tutan yeterli veno-okluziv mekanizma gereklidir. Bu yüzden vaskülojenik ED teorik olarak arteriyojenik ve venojenik olarak sınıflandırılır (47).

1) Arteriyojenik ED

Azalmış arteriyel kan girişi ED'nin en sık organik nedenidir (organik ED'li hastaların %40-80'i).

Arteriyoskleroz; arteriyel hastalığın en sık nedenidir. Genellikle diffüz gelişir, bazen penisi besleyen damarlara lokalize olabilir. Sigara, hiperlipidemi ve diyabet risk faktörleridir (48).

Travmatik hasar; pelvik kırık, künt perineal veya penil travma sonucu gelişebilir (49).

2) Venojenik ED

ED'nin nedeni, yeterli arteriyel kan girişine rağmen subtunikal venlerden venöz kan kaçığıda olabilir. Bu olgularda sınırsız kan kaçığı yüzünden yeterli penil rijiditeyi sağlayacak perfüzyon basıncı sağlanamaz. Genellikle bozulmuş arteriyel akım ve iskemi sonucu gelişir, anatomik venöz bozukluklara bağlı primer veno-okluziv disfonksiyon enderdir (50).

b) Psikojenik ED

ED ile psikolojik bozuklukların birlikteliği açıkça gösterilmiştir. Emosyonel sorunlar, anksiyete veya stres, cinsel istekte azalma, ED ve prematür ejakulasyonla birliktedir (51).

c) Hormonal ED

Genellikle hipogonadizm, nadiren hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları ED'ye neden olabilir. Hipogonadal erkeklerde cinsel ilgi ve istek azalmıştır, ereksiyon olabilir ancak sertliği ve süresi azalmıştır. Prolaktin hipotalamustan GnRH salgılanmasını olumsuz etkiler. Sonuçta FSH, LH ve testosteron seviyeleri düşer (47, 51).

d) Nörojenik ED

Santral sinir sistemini veya periferik sinir sistemini bozan olaylar nörojenik ED'ye neden olabilir. Tüm ED hastalarının %10-20'si nörojenik kökenlidir. Bazı hastalarda diabetes mellitus gibi ED yapan diğer hastalıklarla birlikte bulunur. Ereksiyon, santral ve periferik sinir kontrol mekanizmalarına bağlıdır. Nörojenik ED supraspinal, spinal (sakral ve suprasakral) ve periferik 3 grupta sınıflanır. Potansiyel nedenleri; felç, Alzheimer hastalığı, SKH ve lezyonları, pelvik yaralanma, pelvik ameliyatlara, diyabetik nöropati ve multiple skleroz'dur (52).

Supraspinal lezyonlar;

Birçok beyin lezyonunda pro-erektile ve anti-erektile uyarıların arasındaki denge bozulur, ED gelişir.

Spinal lezyonlar;

SKH, cinsel fonksiyonu önemli ölçüde etkiler; ereksiyon, ejakülasyon, orgazm ve fertilitate bozukluklarına neden olur. Spinal kordun anatomik seviyelerine göre (servikal, torakal, lomber) yapılan sınıflamanın beklenen rezidü cinsel kapasite ile uyumlu olmadığı bilinmektedir. Cinsel fonksiyonlar üreme sisteminin inervasyonu ile ilişkili olduğundan, nörolojik düzeyin cinsel fonksiyonu düzenleyen merkezler esas alınarak yapılacak sınıflandırmanın rezidüel cinsel kapasite tahmininde daha önemli olabileceği düşünülebilir (53). Cinsel fonksiyondan sorumlu spinal kord merkezlerinin yerleşimine göre T10 ve üzeri, T11-L2 arası (sempatik merkez), konus-kauda (sakral merkez-parasempatik) olmak üzere 3 grup altında incelemek gerekir.

T10 ve üzeri: Sadece optimum stimülasyonun etkili olduğu komplet lezyonlarda genital organların lokal stimülasyonuna cevap alınabilir. Fakat psikojenik cevap alınmaz. İnkomples ÜMN yaralanmalı erkeklerde refleks ereksiyonun sağlam kalacağı ve psikojenik ereksiyonun nörolojik hasarın nerede olduğu ile ilişkili olarak mümkün olabileceği beklenir. Ayrıca psikojenik ereksiyonun olup olmaması spinal kordun lateral kolonunun bütünlüğüne bağlı olabilir. Komplet ÜMN hasarında refleks ereksiyon sağlam kalır, psikojenik ereksiyon oluşmaz.

T11-L2 arası: Bu hastalarda hem genital stimülasyon ile hem de psikojenik stimülasyon ile ereksiyon beklenir. Bu gruptaki erkeklerin çoğu belli tipte nonspesifik bir ereksiyonu başarabilirler (54).

Konus-kauda (Sakral yol lezyonu): Bunlar konus terminalis ve kauda ekina olmak üzere ikiye ayrılırlar. Bu ayrımın mantığı konus terminalis harabiyetinin sakral segmentlere sınırlı kalabileceği ve bu yüzden torakolomber yolun korunabileceği, buna karşılık kauda ekina lezyonlarının hemen bitişiğindeki sakral segmentler haricinde lomber iletimi de bozabileceğidir. Bu nedenle ilk grupta psikojenik ereksiyonun korunması ikinci gruba göre daha sıktır.

Sakral spinal segmentleri etkileyen komplet alt motor nöron (AMN) hasarlı hastalarda psikojenik ereksiyonun başlama kabiliyeti, sempatik genital veri girişi ve torakolomber spinal kord kısmının bütünlüğü temelinde korunacaktır. Bors ve Comarr sakral segmentleri etkileyen AMN hasarlı hastaların %26'sında psikojenik ereksiyonu başardıklarını bildirmişlerdir. Ancak bu hastaların hiçbirisi refleks ereksiyonu başaramamıştır (55). İnkomplet AMN hasarlı hastalara bakıldığında psikojenik ereksiyonları başarma oranı teorik olarak torakolomber kordun bütünlüğü temelinde olmalıdır. Refleks ereksiyon başarma oranı ise değişik derecelerde azalmış olacaktır. Bu hastaların %67 ile %95 arasında bir tip ereksiyonun var olacağını bildirilmektedir. Spinal şok döneminde ereksiyon görülmez. Bu dönemde seksüel fonksiyonun gelecekteki durumunu tahmin etmek mümkün değildir. Lezyon seviyesi yükseldikçe ereksiyon gerçekleştirme ve sürdürme şansı artar. S2-S4 komplet lezyonlarda ereksiyon genellikle kaybolur. Ancak sempatik yol sağlam kalmışsa psikojenik ereksiyon görülebilir (56).

Periferik Lezyonlar: Duysal uyarıları penisten santral sinir sistemine taşıyan afferent sinirler veya arteriyel ve trabeküler düz kas dilatasyonunu sağlayan efferent sinirlerdeki bozukluğa ikincil gelişirler (47).

e) İatrojenik ED

Genellikle ereksiyon için gerekli olan sinir ve/veya arterlerin hasarlanması sebep olur. Radikal pelvik cerrahi sonrası ED genellikle prostatın postero-lateral yüzünde yer alan pelvik pleksus ve kavernöz sinirlerin yaralanmasına bağlı gelişir (57).

f) İlaça Bağlı ED

En çok karşılaşılan ilaç grupları;

- 1) Antihipertansif ilaçlar; peniste arteriyel kan akımının azalması
- 2) Hormonlar, H₂ reseptör antagonistleri; testosteron düzeylerini düşürmesi
- 3) Sedatifler;
- 4) Psikotropik ilaçlar santral sinir sistemine etki ederek ED'ye neden olabilirler (58).

g) Radyoterapiye Bağlı ED

Pelvik organlara (prostat, mesane, rektum) uygulanan radyoterapi ED'ye yol açabilir. Patogenez henüz net değildir ancak radyasyona bağlı vaskülit, küçük kavernöz damar ve sinirlerin hasarlanmasına neden olur. Radyoterapiyi takiben gelişen ED insidansı zamanla artar (49, 59).

Fizyopatoloji: Özel Durumlar

Diyabetes Mellitus

Diyabetik erkeklerin yaklaşık yarısında ED vardır. Patofizyolojisi multifaktoriyeldir. Diyabetik nöropati, diyabetik arteriyel hastalık ve hipergliseminin NO ile indüklenen düz kas hücrelerinin relaksasyonunu azaltması ED'ye yol açar (45).

Kronik Böbrek Yetmezliği

Diyalize giren erkek hastaların yarısından fazlası ED'den şikayetçidir. Bu durum hiperprolaktinemi, hipertansiyon, dolaşımdaki toksinlere ikincil düz kas disfonksiyonu, nöropati ve ateroskleroz gibi nedenlere bağlı gelişir (45, 58).

Yaşlanma

Yaşlanma ED için en yaygın risk faktörüdür. Yaşa bağlı değişiklikler her erkekte farklı gelişir. Yaşlanmayla libido, penil duyarlılık, ereksiyon sertliği, gece ereksiyonlarının sıklığı ve süresi, orgazm kalitesi, ejakulasyon hacmi, cinsel aktivite sıklığı azalır (58).

2.4.4 Tanı

ED değerlendirmesinde, hasta ve partnerlerin detaylı bir medikal ve psikolojik anamnezinin alınması her zaman ilk basamak olmalıdır (60).

Seksüel Anamnez

Hem erotik hem de sabah ereksiyonlarının rijidite dönemleri ve süresi açısından ortaya konulması yanında uyarılma, ejakulasyon ve orgazmik problemlerin detaylı bir tanımlaması yapılmalıdır. Erektile fonksiyon için uluslararası indeks (IIEF) gibi geçerliliği olan soru anketlerinin kullanımı, spesifik bir tedavi modalitesinin etkisini ve ayrıca tüm seksüel fonksiyonun detaylarını (erektile fonksiyon, orgazmik fonksiyon, seksüel istek, ejakulasyon, cinsel ilişki ve genel memnuniyet) belirlemek için yardımcı olabilir (61).

Fizik Muayene

Fizik muayene, hipogonadizmi düşündüren semptom ve bulgular kadar (küçük testisler, sekonder seks karakterlerindeki değişiklikler, azalmış seksüel istek ve duygulanım değişiklikleri) Hipospadias, konjenital kurvatur veya korunmuş rijidite ile birlikte Peyronie hastalığı, prostat büyümesi veya kanseri gibi şüphelenilmeyen bulguları ortaya koyabilir (62).

Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri hastanın yakınma ve risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Geçen 12 aylık dönemde eğer yapılmamışsa, tüm hastaların açlık kan şekeri ve lipid profili mutlaka belirlenmelidir. Hormonal testler, sabah alınmış total testosteron örneğini içermelidir. Ek

laboratuvar testleri sadece seçilmiş hastalarda düşünülmelidir (örneğin, prostat kanseri tespiti için prostat spesifik antijen [PSA]). Ek hormonal testler (örneğin, prolaktin, follikül stimüle edici hormon [FSH], lüteinizan hormon [LH]) düşük testosteron seviyeleri tespit edildiğinde uygulanmalıdır (63).

Özel Tanısal Testler

ED'li hastaların çoğu, seksüel bakım düzenlemelerine göre değerlendirilmesine rağmen bazı kesin durumlarda (Tablo 2.2) özel tanısal testlere ihtiyaç olabilir (Tablo 2.3) (45).

Tablo 2.2: Spesifik tanısal testler için endikasyonlar

◆ Primer erektil hastalık (organik veya psikojenik hastalıktan kaynaklanmayan)
◆ Potansiyel olarak küratif vasküler cerrahiden yarar görebilecek pelvik veya perineal travma öyküsü olan genç hastalar
◆ Cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteli hastalar (peyronie hastalığı, konjenital kurvatur)
◆ Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluğu olan hastalar
◆ Kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar
◆ Hasta veya partneri tarafından talep edildiğinde endike olabilecek spesifik testler
◆ Medikolegal sebepler (örn: penil protez implantasyonu, seksüel suistimal vakaları)

Tablo 2.3: Spesifik tanısal testler

◆ Rigiscan kullanılarak nokturnal penil tümesans ve rijidite (NTPR)
◆ Vasküler çalışmalar
- İtrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu
- Kavernöz arterlerin Doppler ultrasonu
- Dinamik infüzyon kavernozeometri veya kavernozeografi (DICC)
- İnternal pudental arteriografi
◆ Nörolojik çalışmalar (örn: bulbokavernöz refleks latansı, sinir iletim çalışmaları)
◆ Endokrinolojik çalışmalar
◆ Özel psikotansal değerlendirme

a) Nokturnal Penil Tümesans ve Rijidite (NPTR)

NPTR değerlendirmesi en az 2 gece yapılmalıdır. Penis ucunda kaydedilen, 10 dakika veya daha uzun süren, en az % 60 rijiditedeki erektil olayın varlığı fonksiyonel bir erektil mekanizmanın göstergesi olarak düşünülmelidir (64).

b) İntrakavernöz Enjeksiyon Testi

İntrakavernöz enjeksiyon testi vasküler durum hakkında sınırlı bilgi verir. İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap (penisin bükülememesi), pozitif bir test olarak tanımlanır.

c) Penil Arterlerin Doppler Ultrasonu

Sistolik tepe kan akımının 30 cm/sn'den ve rezistans indeksin 0.8'ten yüksek olması genellikle normal olarak düşünülür. Doppler incelemesi normal olduğunda vasküler araştırmaya devam etmeye gerek yoktur (65).

d) Arteriyografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernozeometri veya Kavernozeografi (DICC)

Sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi için potansiyel aday olarak düşünülen hastalar için arteriyografi ve DICC uygulanmalıdır (66).

e) Psikiyatrik Değerlendirme

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar özellikle ED konusuyla ilgili bir psikiyatriste gönderilmelidir. Uzun dönem devam eden primer ED'li genç hastalar (< 40 yaş) için herhangi bir organik değerlendirmeden önce yapılacak psikiyatrik değerlendirme yardımcı olabilir (66, 67).

2.4.5. Tedavi

ED bugünkü tedavi seçenekleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirse de her zaman tamamen iyileşmeyebilir. Diyabet veya hipertansiyon gibi metabolik hastalığı ya da kalp-damar hastalıkları ile birlikte ED hastası olan kişiler için yaşam stili değişikliği özel bir önem arz eder (68, 69).

Düzeltilbilir ED sebepleri

a) Hormonal nedenler

Hormonal bozukluğu olan olgular için bir endokrinoloji uzmanının önerisi esastır. Testosteron eksikliği primer testiküler yetmezliğin bir sonucu olabileceği gibi, hipotalamo-hipofizer sebeplere ikincil de olabilir.

Testosteron yerine koyma tedavisi: Bu tedavi (intramusküler, oral ya da transdermal olarak) etkili olmakla birlikte sadece testiküler yetmezliğin diğer olası sebepleri dışlandıktan sonra uygulanabilir. Prostat kanseri öyküsü veya prostatizm semptomları olan erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisi sakıncalıdır (63).

b) Travma sonrası genç hastalarda gelişen arteriyojenik ED

Pelvik ya da perineal travmalı genç hastalarda, penil revaskülarizasyon işleminin uzun dönem başarı oranı %60-70'dir (70).

c) Psikoseksüel danışmanlık ve tedavi

Belirgin psikolojik problemi olan hastalar için psikoseksüel tedavi, tek başına veya diğer tedavi edici yaklaşımlar ile birlikte uygulanabilir (71).

2.4.5.1 İlk basamak tedavi:

a) Oral farmakoterapi

1) PDE-5 İnhibitörleri (PDE-5İ)

Son zamanlarda fosfodiesteraz (PDE-5) inhibitörlerinin ortaya çıkmasıyla ED tedavisi dramatik bir şekilde değişti. Oral ve topikal kullanılan ilaçların noninvazif olmaları hematom ve fibrosiz riskinin olmaması önemli bir avantajdır. Aynı zamanda bu hastaların tedaviyi bırakma oranları daha düşüktür. SKH olan erkeklerin ED'sini PDE-5İ'lerin güvenli ve etkili bir şekilde tedavi edebildikleri gösterilmiştir. Erektile cevabı artırır ve koitusu imkan verirler (72). PDE-5 enzimi penis kavernoöz dokusunda cGMP'yi hidrolize eder. PDE-5'in inhibisyonu düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon ve penil ereksiyona yol açan arteriyel kan akımında artış ile sonuçlanır (1). Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından onaylanmış üç potent selektif PDE-5İ'si, sildenafil, tadalafil, vardenafil şu anda piyasada mevcuttur. Bunlar ereksiyona öncülük etmezler, ereksiyonu kolaylaştırmak için seksüel uyarı gerektirirler (45).

Sildenafil

Sildenafil ilk keşfedilen PDE-5İ'dir. Altı yıldan uzun süreli piyasa sonrası deneyim ile 20 milyondan fazla insan tedavi edilmiştir. Ağız yolundan alındıktan sonraki 30-60 dakika içinde vajinal penetrasyon için yeterli rijidite ile ereksiyonu sağlar. Emiliminin uzamasına bağlı olarak ağır yağlı yemekten sonra etkililiği azalır. 25, 50 ve 100 mg dozlarda uygulanır.

Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dır ve hastanın yanıtı ve istenmeyen etkilere göre bu doz ayarlanmalıdır. Etkililik 12 saate kadar devam edebilir (73).

Tadalafil

Tadalafil alındıktan 30 dakika sonra etki göstermeye başlar, maksimum etki yaklaşık 2 saat içinde beklenir, etkisi 36 saate kadar uzayabilir (74). Gıda alımı etkililiğini değiştirmez. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve hastanın yanıtına ve istenmeyen etkilere göre, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanabilir. Tadalafil IIEF-5 başarı skorlarını istatistiksel olarak düzeltmiştir. Bu sonuçlar piyasa sonrası çalışmalarla desteklenmiştir. Tadalafil günlük olarak 2.5-5 mg dozlarda kullanımına yönelik onay almıştır. Deneysel çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak son yıllarda PDE-5İ'lerin penil rehabilitasyon amacı ile kronik kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (45, 75).

Tadalafil zor tedavi edilen alt gruplarda da ereksiyonu iyileştirmiştir. İki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası hastalarda, başarılı penetrasyon girişimi ortalama oranı %54 ve başarılı cinsel ilişki girişimi ortalama oranı %41 olmuştur. Ameliyat sonrası parsiyel tümesansı olan bir alt grup için, bu değerler sırası ile %69 ve %52'dir. Düzelmiş ereksiyon tadalafil kullanmış tüm hastalarda %62 ve tadalafil kullanmış alt grup hastalarda %71 olarak bildirilmiştir (45, 76).

Vardenafil

Vardenafil uygulamadan 30 dakika sonra etkindir. Etkililiği ağır yağlı yemekle (%57'den fazla yağ) azalır. 5, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve hastanın yanıtı ve istenmeyen etkilere göre ayarlanmalıdır (77).

Farklı PDE-5 inhibitörleri arasında seçim veya tercih

Hastalar, ilacın nasıl kullanılacağı kadar, her ilacın etkililiği (kısa veya uzun süreli) ve olası istenmeyen etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Cinsel ilişki sıklığı (ara sıra kullanım veya düzenli tedavi, haftada 3-4 defa) ve kişisel deneyim gibi etkenler ilaç seçimini belirler. Etkisiz olarak değerlendirmeden ve bir diğer PDE-5İ'ye geçmeden önce, her ilaç en az dört defa uygulanmalıdır (45, 78, 79).

Tablo 2.4: PDE-5İ'nin istenmeyen etkileri

Yan etki	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
Baş ağrısı	%12,8	%14,5	%16
Kızarıklık	%10,4	%4,1	%12
Dispepsi	%4,6	%12,3	%4
Nazal konjesyon	%1,1	%4,3	%10
Baş dönmesi	%1,2	%2,3	%2

PDE-5İ'lerin güvenlilik konuları

Kardiyovasküler güvenlilik

Nitrat ile PDE5İ'lerin eş-zamanlı kullanımı tam olarak kontrendikedir (80).

Antihipertansif ilaçlar

Antihipertansif ajanlarla (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjyotensin reseptör blokerleri, Ca⁺² kanal blokerleri, betablokerler, diüretikler) ile PDE-5İ'lerin beraber alımı kan basıncında küçük katkılı düşme ile sonuçlanır.

Alfa blokerler ile etkileşim

ABD'de vardenafil alfa blokerler ile kesin olarak kontrendikedir. Bununla birlikte, tamsulosin ile vardenafilin birlikte uygulanımı klinik olarak önemli hipotansiyon ile birlikte değildir. Tadalafil, tamsulosin 0,4 mg hariç alfa bloker alan hastalarda kontrendikedir (81).

2) Apomorfin dilaltı

Apomorfin normalde seksüel uyarı sırasında oluşan doğal santral erektil sinyalleri etkileyerek erektil fonksiyonu düzelten santral etkili (dopamin agonisti) bir ilaçtır İlişki esnasında dilaltı olarak 2 veya 3 mg olarak uygulanır. Nitrat kullananlar gibi bazı PDE-5İ'lerin kullanımının kontrendike olduğu hastalarda ilk adım tedavisi olabilir (82).

3) Diğer oral ajanlar

Birçok diğer ilaç çeşitli etki mekanizmaları ile ED tedavisinde kullanılmaktadır. Yohimbin yaklaşık yüzyıldır afrodisyak olarak kullanılan santral ve periferik etkili α_2 adrenerjik reseptör antagonistidir. Delkuamin, yohimbinden daha spesifik ve selektif bir α_2 reseptör

antagonistidir. Trazodon uzamış ereksiyon ve priapizm etkisi olan bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Ayrıca, korporal kavernoöz düz kaslarda non-selektif α adrenerjik antagonist etkilidirler. L-Arg bir NO donörüdür ve nalmefen/naltrekson bir opioid reseptör antagonistidir. Limaprost oral kullanılan bir alprostadil türevidir. Son olarak, fentolaminin bir oral formulasyonunun (non-selektif α -adrenerjik reseptör antagonisti) faz III klinik çalışmaları yapılmıştır (83).

b) Topikal Farmakoterapi

Bazı vazoaaktif ilaçlar (%2'lik nitrogliserin, %15-20 papaverin jel, %2 minoksidil solüsyonu veya jeli) penise topikal uygulanım için kullanılmaktadır. Kalın ve yoğun tunika albuginea yoluyla kötü ilaç emiliminin üstesinden gelmek için vazoaaktif ilaçlarla kombine edilen bazı ilaç emilim arttırıcıları geliştirmiştir (84). %1'lik alprostadil jelin %5'lik SEPA (emilim arttırıcı) ile kombinasyonu, hastaların %38.9'unda vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyonu sağlamıştır. Plasebo almış hastalarda bu oranın %6.9 olduğu bildirilmiştir (85).

c) Vakum Sıkıştırma Cihazları

Vakum sıkıştırma cihazları korpuslar içerisinde kanı tutmak için penis bazaline yerleştirilmiş sıkıştırıcı bir halka ile korpus kavernoözumlarda pasif kan göllenmesini sağlar. Cinsel ilişki için tatminkar ereksiyonlar açısından etkinlik, ED'nin nedeninden bağımsız olarak %90 kadar yüksektir ve tatmin oranı %27-94 arasında değişmektedir (86).

2.4.5.2 İkinci Basamak Tedavi

Oral ilaçlara cevap vermeyen hastalara, %85'lik başarı oranına sahip intrakavernoöz enjeksiyonlar önerilebilir (87).

a) İntrakavernoöz Enjeksiyonlar

1) Alprostadil

Alprostadil; intrakavernoöz ED tedavisi için onaylanmış ilk ve tek ilaçtır. İntrakavernoöz tedavide 5-40 μ g dozlarda çok etkili bir monoterapidir. Ereksiyon, uygulamadan 5-15 dakika sonra meydana gelir ve enjekte edilen doza göre devam eder (88). İntrakavernoöz alprostadilin komplikasyonları penil ağrı (hastaların %50'sinde, enjeksiyonların %11'inden sonra), uzamış ereksiyon (%5), priapizm (%1) ve fibrozistir (%2) (89).

2) Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisinin gerekçesi her bir ilacın daha düşük dozlarını kullanarak istenmeyen etkileri ortadan kaldırmakla beraber, farklı etki yollarının avantajını kullanmaktır. Papaverin

(20-80 mg) intrakavernöz enjeksiyon için kullanılan ilk ilaçtır. İstenmeyen etkilerinin fazla olması nedeniyle bugün monoterapi olarak kullanılmamaktadır (90,91).

Papaverin, fentolamin ve alprostadil kombinasyon rejimi, %92'ye varan en yüksek etkililik oranına sahiptir). Penil ağrı insidansı düşüktür (daha düşük alprostadil dozlarına bağlı). Bununla birlikte papaverin kullanıldığında (total doza bağlı olarak) fibrozis daha yaygındır (%5-10) ve papaverinle hafif hepatotoksisite bildirilmiştir (92). Yüksek etkililik oranlarına rağmen, hastaların %5-10'u intrakavernöz enjeksiyon kombinasyonlarına cevap vermez. Sildenafilin üçlü intrakavernöz enjeksiyon solüsyonları ile kombinasyonu sadece üçlü kombinasyonlara cevap vermeyen hastaların %31 kadarında cevap sağlayabilir (93).

3) İntraüretal Alprostadil

Tıbbi işlem görmüş pellet (MUSE) şeklinde özel bir alprostadil formülasyonu (125-1000 µg) ED hastalarında kullanım için onaylanmıştır. Üretra ve korpus kavernozumlar arasında vasküler bir ilişki vardır. Bu ilişki bu yapılar arasında ilaç transferine izin verir (94). Cinsel ilişki için yeterli ereksiyonlar, hastaların %30-65.9'unda başarılmıştır. Klinik pratikte, sadece yüksek dozlar (500 ve 1000 µg) kullanılmıştır ve hasta uyum oranı düşüktür (Penis köküne sıkıştırıcı bir halkanın kullanılması etkiyi artırabilir. En yaygın istenmeyen olaylar lokal ağrı (%29-41) ve baş dönmesidir (%1.9-14). Penil fibrozis ve priapizm çok nadirdir (<%1)). Üretral kanama (%5) ve üriner sistem enfeksiyonları (%0.2) verilme şekliyle ilişkili olan istenmeyen olaylardır (95).

2.4.5.3 Üçüncü Aşama Tedaviler

Penil Protez:

Oral farmakoterapiye yanıt vermeyen veya kalıcı çözüm isteyen hastalarda penil protez implantasyonu düşünülebilir. İki tip penil protez bulunmaktadır: bükülebilir (semi-rigid) ve şişirilebilir (iki veya üç parçalı) (96-97). SKH olan hastalarda erozyonlar kadar, enfeksiyonlar da anlamlı olarak daha yüksektir (%9). İnfeksiyon varlığı protezin çıkartılmasını, antibiyotik tedavisini ve protezin 6- 12 ay sonra reimplantasyonu gerektirir. Bununla birlikte, eş zamanlı olarak protezin çıkartılması ve çoklu ilaç solüsyonları ile korporanın irrigasyonu, ardından protezin reimplantasyonunu içeren kurtarma tedavisi ile %82'ye varan başarı oranları bildirilmektedir (98).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. BÜ Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 01/07/2010 tarih ve B.30.2 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra DA10/15 no'lu proje deneyine başlandı. Çalışmada, ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen, standart yem + vanilya aromalı pediasure ve çeşme suyu ile beslenen, sıcaklığı ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$) ve bağıl nemi ($50\pm 10\%$) sabit odada 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda tutulan erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'na ve Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü (USA NIH) tarafından bildirilen Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına ve Bakımına İlişkin Rehber'e uygun olarak gerçekleştirildi.

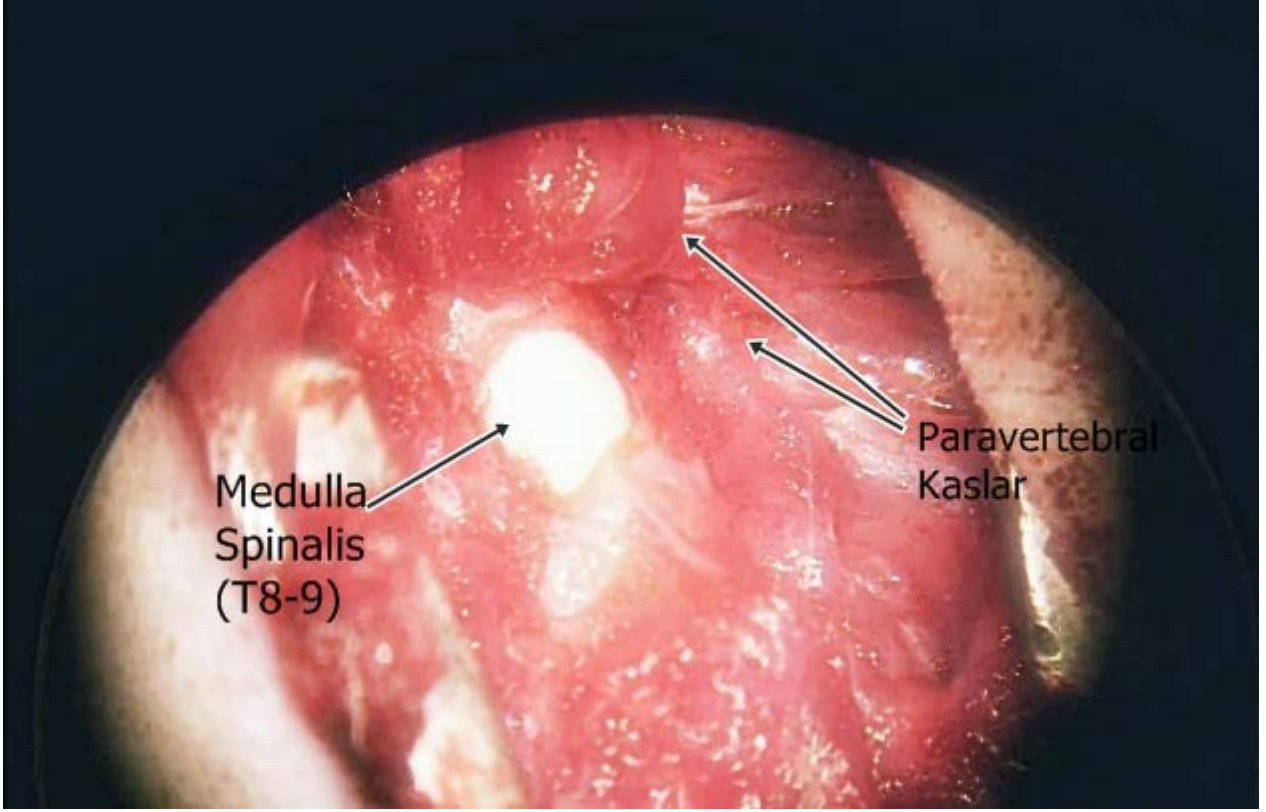
Çalışmaya 30 adet genç erişkin, sıçan dahil edildi. Deneysel hayvanları, 6'şarlı olarak 5 gruba ayrıldı:

1. Kontrol,
2. Kontrol cerrahi (sham),
3. Tadalafil,
4. Deneysel spinal kord transeksiyonu,
5. Spinal kord transeksiyonu + Tadalafil,

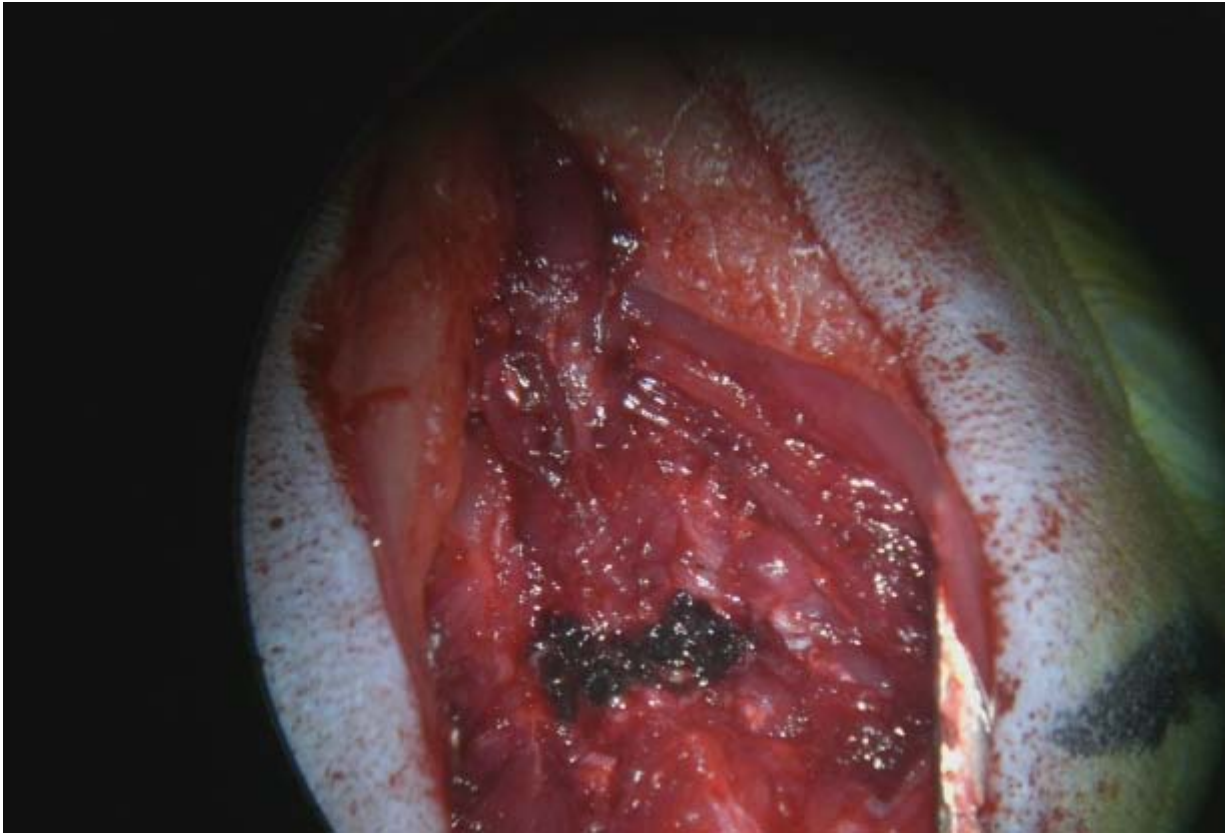
Sıçanlara cerrahi öncesi ve sonrası 3 gün boyunca enrofloksasin (10 mg/kg, i.m) uygulandı.

3.1 Deneysel Spinal Kord Transeksiyon Sıçan Modeli:

SKT oluşturulacak ve sham grubundaki deneysel hayvanları uygun dezenfeksiyon ve sterilizasyon ortamı sağlanarak, ketamin (60 mg/kg, *ip*) ve ksilazin (7 mg/kg, *ip*) anestezisi altında sırt traşını takiben *prone* pozisyonda yerleştirilip T7-T10 arasına dorsal orta hat cilt insizyonu ile girildi. T8 ve T9 spinal prosesler ve laminaların uzaklaştırılmasının ardından, medulla spinalise bisturi ile tam kat kesi uygulandı.



Şekil 3.1: T8-9 düzeyinde laminektomiye takiben medulla spinalisin görüntüsü



Şekil 3.2: T8-9 Spinal kord transeksiyonu sonrası

3.2 Oral Yoldan Tadalafil Verilen Spinal Kord Transeksiyon Sıçan Modeli: SKT yapılan deney hayvanlarına 4 hafta boyunca gavaj yöntemiyle (Şekil 3.3) 5 mg /kg oral tadalafil verildi. Tüm SKT uygulanan sıçanlara elle günlük olarak *globe vezika* muayenesi yapıldı ve tümü günde 3 kez ile mesane masajı yapılarak işetildi.



Şekil 3.3: Orogastrik gavaj yöntemiyle oral tadalafil uygulaması

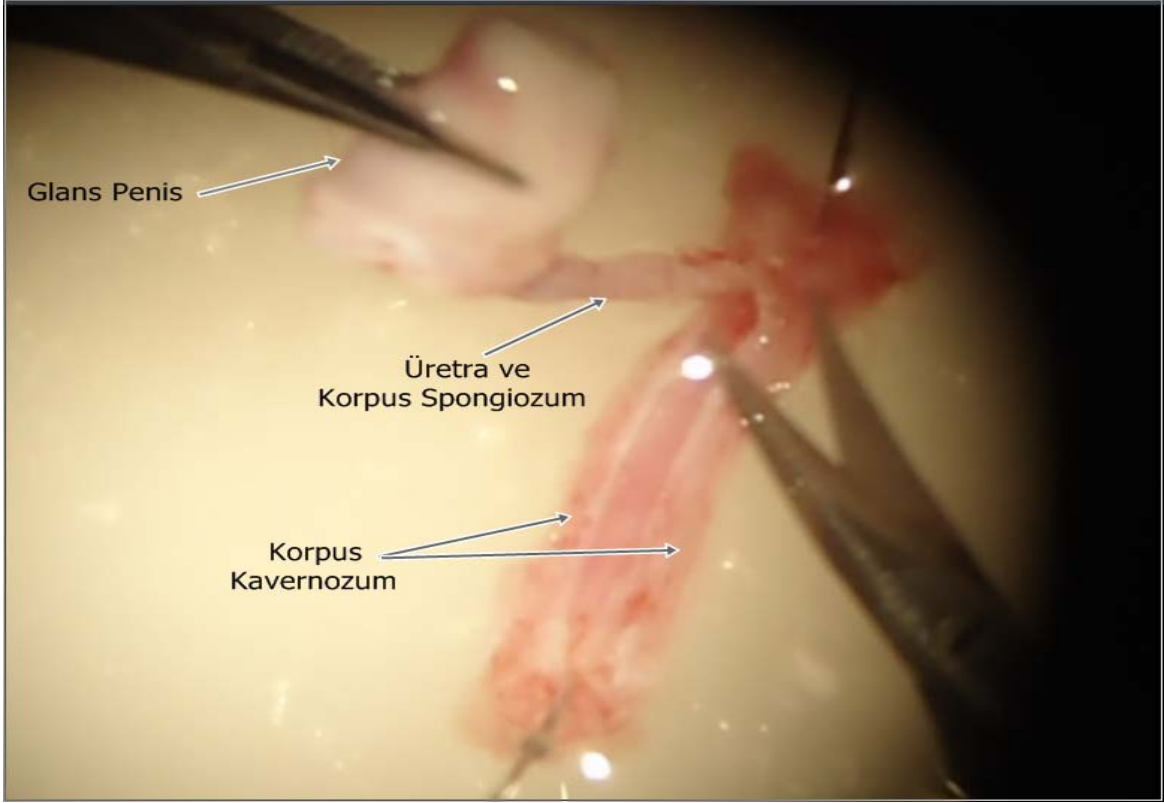
3.3 Kavernoöz Doku Örneklerinin Hazırlanması:

Deney hayvanları anestezisi altında uygun saha arıtımı ve örtümünü takiben supin pozisyonda tespit edildi. Penis tanımlanarak prepsiyumdan orta hat insizyonu yapıldı. Kavernoöz dokulara zarar vermeden penil kruslara kadar disseke edildi. Penis, krusların hemen proksimalinden *en bloc* halinde rezeke edilerek, içinde soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu bulunan diseksiyon plağına alındı (Şekil 3.4).

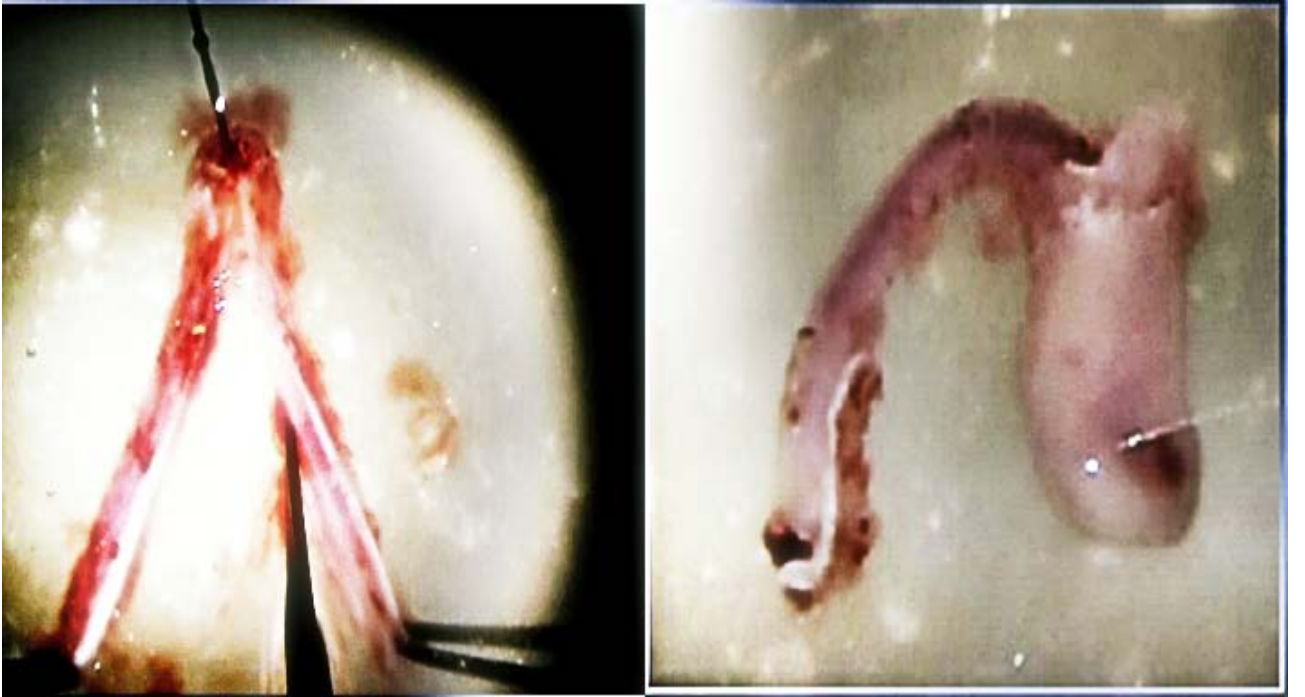


Şekil 3.5: Penisin en bloc rezeksiyonu ve solüsyon içindeki penis görüntüsü

Diseksiyon plağına alınan penis tespit edilerek, diseksiyon mikroskobu yardımı ile proksimalinden üretra tanımlandı. Üretra, korpus spongiozum ve glans penis diseke edilerek korpus kavernozumlar izole edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Üretra, korpus spongiosum ve glans penis disseksiyonu



Şekil 3.6: Korpus kavernozumların izolasyonu

İzole edilen korpus kavernozumlar izometrik gerim değişikliklerinin ölçülmesi için ayrıldı. Ön deney bulgularımızdan elde edilen bilgi doğrultusunda tunika albugineanın izometrik

gerim değişikliği deneyi sırasında yanlış ölçümlere neden olması nedeni ile ayrılan kavernöz dokunun tunikal devamlılığı 3 noktadan bozuldu. Hazırlanan kavernöz doku proksimalinden ve distalinden tespit edilerek soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içinde izole organ banyosu sistemine nakledildi.

3.4 İzole Organ Banyosu

Deney hayvanlarından elde edilen kavernöz dokular izole organ banyosu sisteminde (BioPac, MP100, MAY, Türkiye) izometrik gerim değişiklikleri açısından karşılaştırıldı. İzole organ banyosu sistemi, bir ucu sabit, diğer ucu bir *transducer*'a bağlı olan ve özellikle düz kas içeren bir dokunun fizyolojik şartlar altında, çeşitli biyoaktif ajanlara verdiği kasılma-gevşeme gibi izometrik gerim değişikliklerini araştırmaya yönelik bir sistemdir. Dokular %95 O₂ + %5 CO₂ karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan, 37°C sıcaklığında Krebs-Henseleit solüsyonu ile dolu 10 mL'lik izole organ banyolarına asılarak, kuvvet-yerdeğiştirme transdüsları (FT03) aracılığı ile algılanan izometrik gerim değişiklikleri bir fizyolojik veri toplama ve değerlendirme sisteminde (BioPac, MP100, MAY, Türkiye) analiz edilmek üzere kaydedildi (Şekil 3.7). En iyi yanıtların elde edilmesi amacıyla dokular 1 g dinlenme gerilimi altında, 1 saat süresince dinlendirildi. Bu sırada, her 15 dakikada bir organ banyoları taze Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkandı. Krebs fizyolojik solüsyonu NaCl:118,4 Mm/L, KCl:4,7 Mm/L, MgSO₄:1,2 Mm/L, KH₂PO₄:1,2 Mm/L, NaHCO₃:24,9 Mm/L, Glukoz:12,2 Mm/L, CaCl₂:3,3 Mm/L. içermektedir.



Şekil 3.6: Solda izole organ banyosu sistemi ve sağda izole organ banyosunda kavernöz doku örneği

3.5 Elektriksel Alan Uyarımı

Kavernöz doku şeritleri organ banyosu içinde iki tane platin elektrot arasına asılarak Elektriksel Alan Uyarımı'na maruz bırakıldı. Dokudaki intakt sinirleri uyararak dokuların sinir-aracılı uyarımı ile oluşan eksitasyon-cevap kenetini taklit eden Elektriksel Alan Uyarımı (EAU), 'MAY STPT05 Research Stimulator' kullanılarak gerçekleştirildi. Ön deneylerde kavernoöz dokuya farklı değerlerde EAU uygulanarak optimum yanıtlara yol açan EAU değerleri belirlendi. Süre: 0,3 ms., interval: 5 s., train: 5, dalga: kare, voltaj: 40V, frekans: 40 Hz değerlerinde submaksimal yanıtlar gözlemlendi. Deney boyunca EAU için aynı parametreler kullanıldı. EAU ile oluşan gevşeme, kasılma ve uyarımın kesilir kesilmez dokunun verdiği kasılma biçimindeki *off* yanıtları değerlendirildi. EAU, önce dokunun istirahat geriminde (bazal EAU) daha sonra da prekontrakte (ön-kasılmış) dokuda uygulandı. Submaksimal kasılma yanıtı oluşturmak için kavernoöz dokuya FE (10^{-4} M) uygulandı. Bu şekilde, önce herhangi bir ajan organ banyosuna eklenmeden antagonistsiz (naif) gruba EAU uygulandı. Ardından, önce adrenerjik, kolinerjik, nitrenerjik sistemler bloke edildikten sonra EAU uygulanarak, yanıtındaki değişim kaydedildi. Organ banyosuna Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) (10^{-4} M), propranolol (10^{-5} M) ve guanetidin (10^{-5} M) + atropin (10^{-5} M) inkübasyonunu takiben EAU yapıldı. Her bir EAU üçer kez tekrarlanıp oluşan izometrik gerim değişikliklerinin aritmetik ortalaması hesaplandı.

Uygulanan İlaçlar

İzole organ banyosu deneylerinde uygulanan ilaçlar ve uygulandığı konsantrasyonlar aşağıdaki gibidir:

Fenilefrin (FE) (Sigma, St. Louis, USA): α_1 adreno reseptör agonisti (10^{-9} - 10^{-3} M)

Asetilkolin (ACh) (Sigma): Kolinerjik agonist (10^{-7} - 10^{-5} M)

L-Arjinin (L-Arg) (Sigma): NO sentaz enziminin süstratı (10^{-7} - 10^{-4} M)

D-Arjinin (L-Arg) (Sigma): NO sentaz enziminin süstratı (10^{-7} - 10^{-4} M)

Sodyum nitroprussit (SNP) (Sigma): Ekzojen NO donörü (10^{-9} - 10^{-4} M)

Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) (Sigma): NO sentaz (NOS) inhibitörü (10^{-3} - 10^{-4} M)

Oxadiazolo [4, 3-a] quinoxalin-1-one (ODQ) (Sigma): Guanilat siklaz enziminin inhibitörü (10^{-5} M)

Atropin (A) (Sigma): Kolinerjik muskarinik reseptör antagonisti (10^{-5} M)

Guanetidin (G) (Sigma): Sempatolitik, adrenerjik nöron blokörü (10^{-5} M)

Propranolol (P) (Sigma): Selektif olmayan β -Adrenerjik reseptör antagonisti (10^{-5} M)

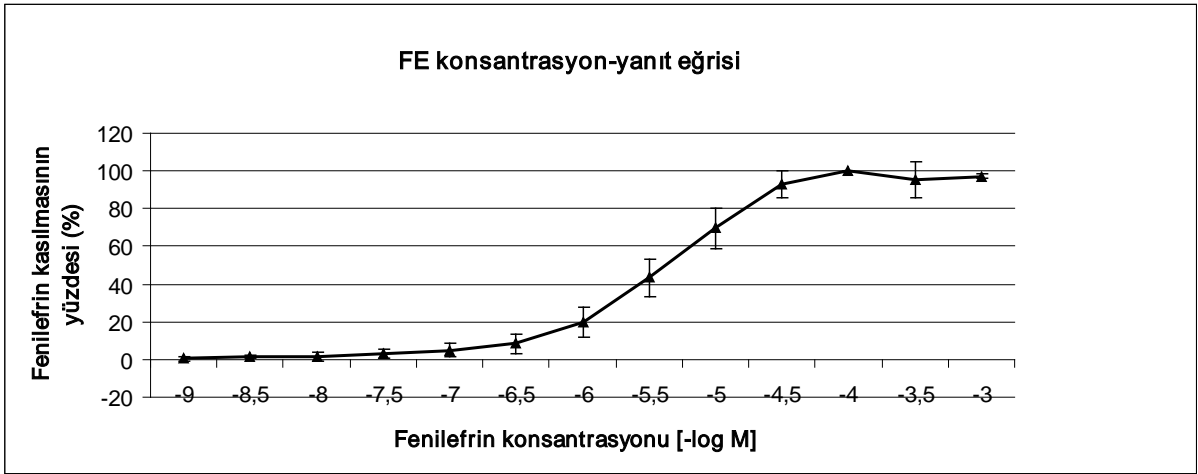
İlaçların tamamı distile suda çözünerek hazırlandı. Yukarıda belirtilen konsantrasyonlar izole organ banyosundaki son konsantrasyonları göstermektedir. Bu amaçla, ilaçlar banyolara mikropipet aracılığı ile (μL düzeyinde) eklendi. İlaçlar izole organ banyosuna kümülatif olarak eklendi. İnhibitör ve antagonistler, agonistlerden 15 dakika önce eklenerek dokunun inkübe olması sağlandı. Farklı ilaç uygulamaları arasında banyolar 5 dakika ara ile 3 kez taze Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkanarak önceki ilacın dokudan uzaklaştırılması sağlandı.

3.6 Deneyler

İzole organ banyosunda kavernöz doku örnekleri ile yapılan deneyler 2 grupta gerçekleştirildi.

3.6.1 İzometrik Kasılma Deneyleri

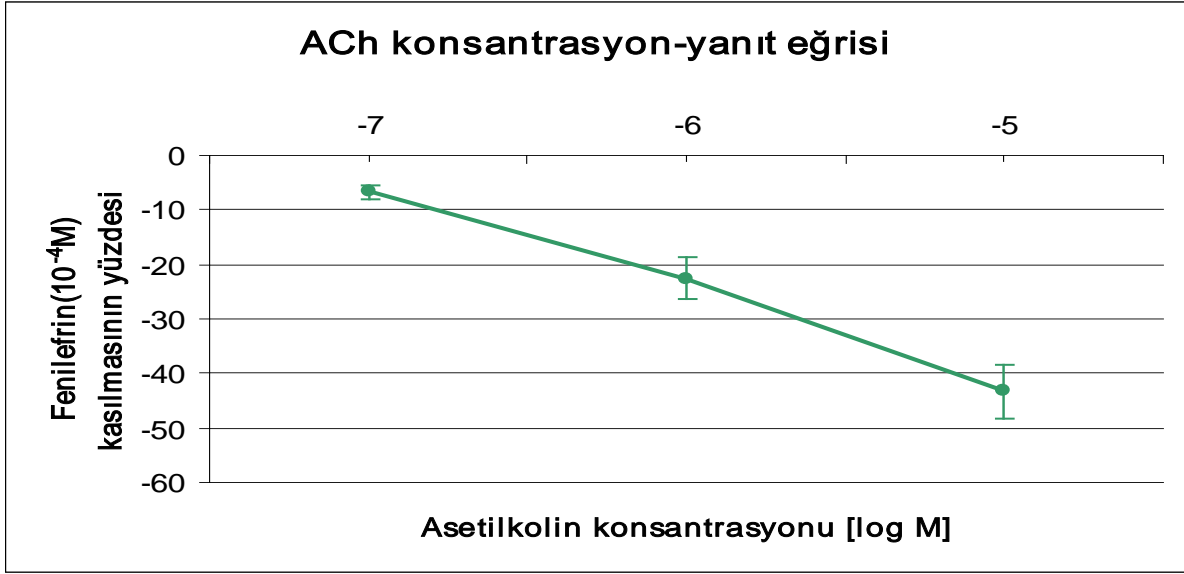
Deney hayvanı gruplarının tamamından elde edilen kavernöz doku örneklerinin hepsinde izometrik kasılma farklılıklarının tanımlanması amacı ile uygulandı. Kavernöz dokuların FE'nin ardışık artan logaritmik konsantrasyonlarına verdikleri yanıtlar incelenerek konsantrasyon-kasılma eğrileri elde edildi (Şekil 3.8). Dokuların bireysel farklılıklarından doğması muhtemel yanıt değişkenliğini önlemek amacı ile her doku maksimum FE konsantrasyonu (10^{-4} M) ile oluşan kasılmaya göre standardize edildi (% maksimum FE cevabı).



Şekil 3.7: Sığan izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) izometrik konsantrasyon kasılma eğrisi

3.6.2 İzometrik Gevşeme Deneyleri

Kavernöz dokularda 10^{-4} M FE ile ön-kasılma oluşturulduktan sonra, ACh, D-Arg, L-Arg, ve SNP ile konsantrasyon-gevşeme yanıtları yukarıda belirtilen şekilde standardize edilerek incelendi (Şekil 3.9).



Şekil 3.8: Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) ile oluşturulan ön kasılma üzerinde asetilkolin (ACh) konsantrasyon-gevşeme eğrisi

Nitrik Oksit Sentaz ve Guanilat Siklaz Enzim İnhibisyonunun İzometrik Kasılma ve Gevşemeye Etkisi:

Gevşeme yanıtlarında NO'nun rolünü araştırmak için NO sentaz inhibitörü olan L-NAME (10^{-3} M, 10^{-4}) ile 15 dakika inkübe edilmiş kavernöz dokularda izometrik kasılma ve gevşeme deneyleri tekrarlandı. Bu süreçte guanilat siklaz enziminin rolünü araştırmak için guanilat siklaz inhibitörü olan ODQ (10^{-5} M) ile 15 dakika inkübe edilmiş kavernöz dokularda izometrik kasılma ve gevşeme deneyleri tekrarlandı.

3.6.3 Elektriksel Alan Uyarım Yanıtları

Bazal EAU yanıtları: İstirahat gerimindeki dokuya, organ banyosuna herhangi bir ajan ilave etmeden, yukarıda belirtilen parametrelerde EAU (Süre: 0,3 ms., interval: 5 s., train: 5, dalga: kare, voltaj: 40V, frekans: 40 Hz) uygulandı.

Ön-kasılma üzerine EAU yanıtları: FE 10^{-4} M verilmesini takiben oluşan kasılma yanıtı platoya ulaştıktan sonra 3'er defa EAU (Süre: 0,3 ms., interval: 5 s., train: 5, dalga: kare, voltaj: 40V, frekans: 40 Hz) uygulandı.

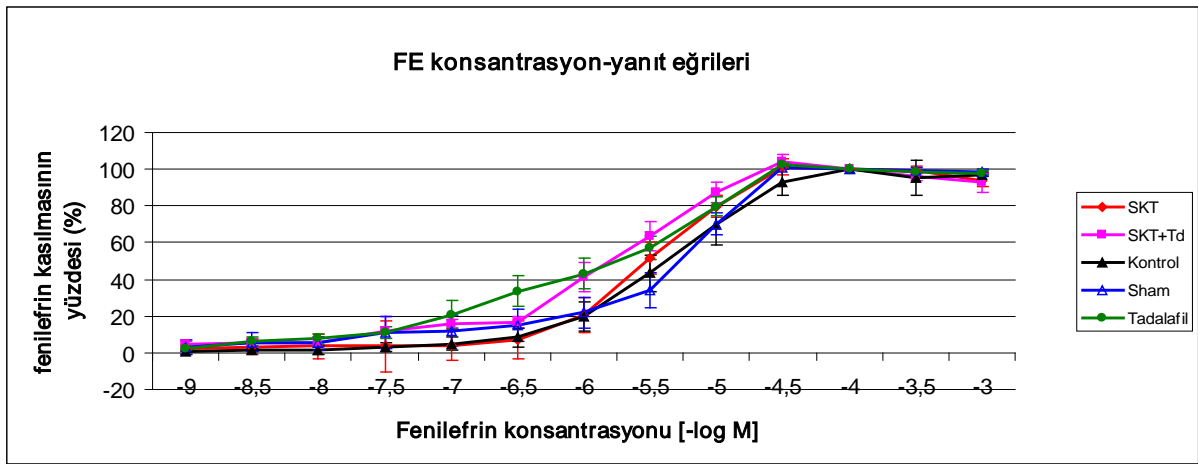
Sempatik, Parasempatik, Nitrejik Sistemlerin Blokajı Durumunda Ön-Kasılma Üzerine EAU Yanıtları: Dinlenim halindeki preparatlarda organ banyosuna L-NAME, propranolol, atropin + guanetidin inkübasyonunu takiben FE 10^{-4} M eklenmesiyle oluşan kasılma yanıtı platoya ulaştıncaya EAU (Süre: 0,3 ms., interval: 5 s., train: 5, dalga: kare, voltaj: 40V, frekans: 40 Hz) uygulandı.

3.6.4 İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirmeler ‘‘SPSS 15.0 for Windows’’ paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler Mann-Whitney *U* ve Kruskal-Wallis karşılaştırma testleri ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi. *P* değerinin 0.05’den kk olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 İzometrik Kasılma Deneyleri Yanıtları

Fenilefrin (FE) ile gerçekleştirilen konsantrasyon-yanıt deneylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (şekil 4.1).



şekil 4.2: Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) ile oluşturulan konsantrasyon-kasılma eğrileri

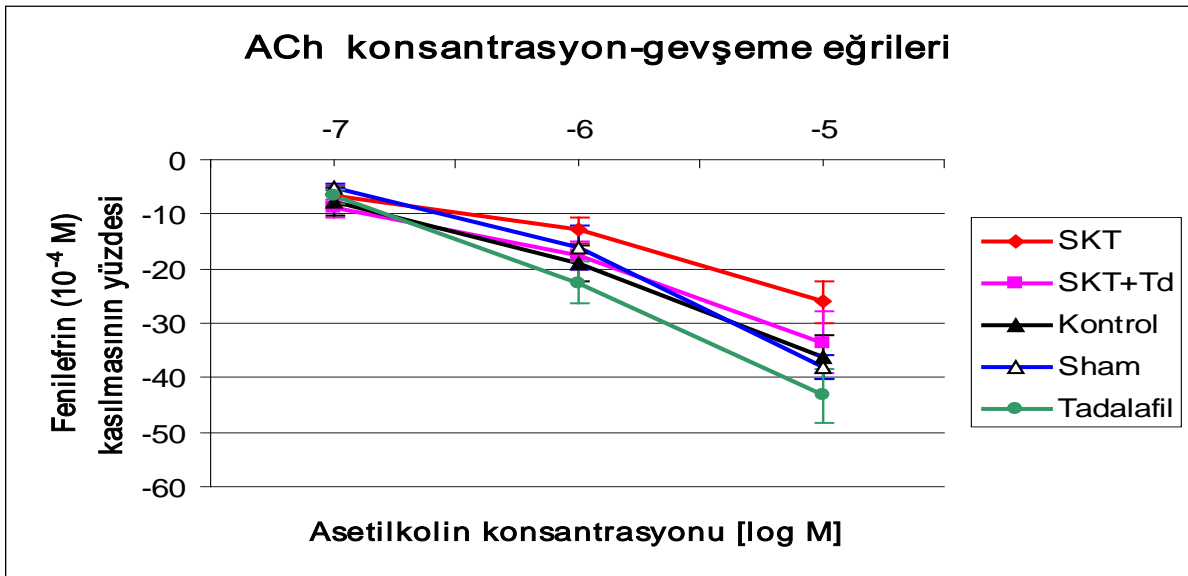
Gruplar arasında FE konsantrasyon-kasılma yanıtları farklılık göstermemesine rağmen, tüm gruplarda, NO yolağının sorgulanması amacı ile uygulanan L-NAME ve ODQ inkübasyonu sonrasında, FE 10^{-4} M ile ön kasılma için oluşturulan kasılma yanıtları anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$)

4.2 İzometrik Gevşeme Deneyleri Yanıtları

Prekontrakte kavernoöz doku örneklerinin ACh, D-Arg, L-Arg ve SNP ile izometrik gevşeme deneylerinin sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

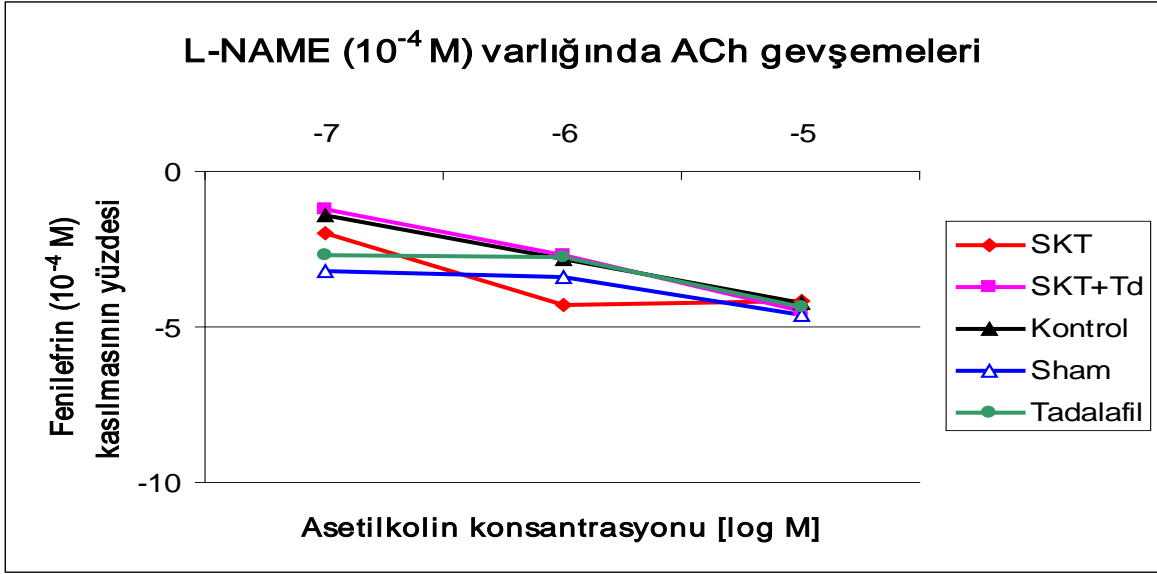
Asetilkolin ile İzometrik Gevşeme Deneyleri:

Kontrol, SKT+Td, sham ve tadalafil grupları arasında ACh gevşemelerinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). SKT grubunda ACh 10^{-5} M dozda gevşeme yanıtları SKT+Td ve diğer gruplara göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). Tadalafil grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark olmamasına karşın ACh gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre belirgin artmıştır (Şekil 4.2).



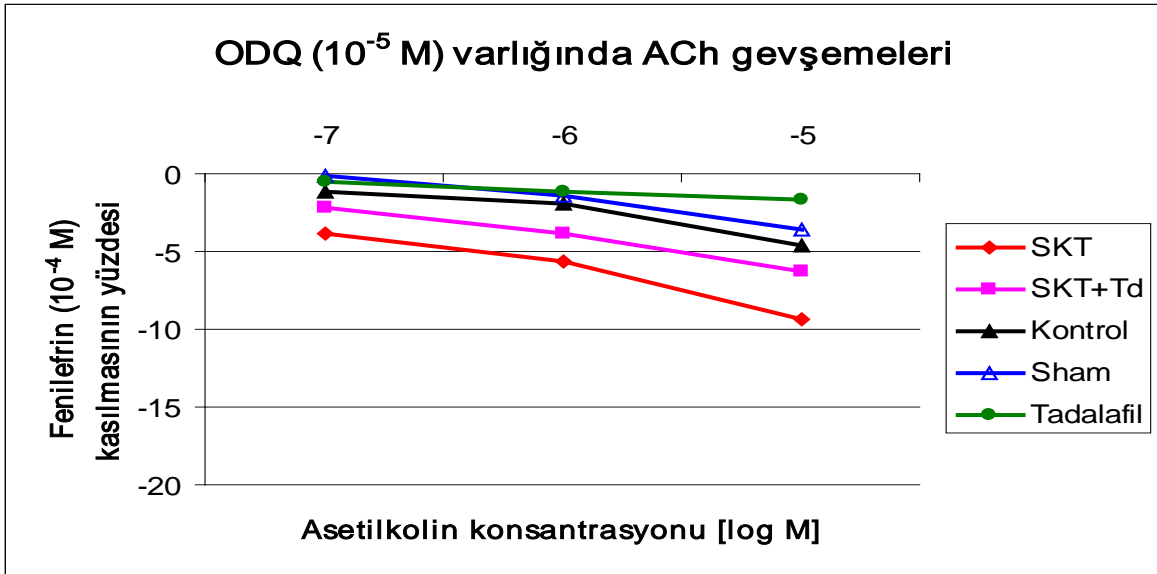
Şekil 4.2: Fenilefrinle (10^{-4} M) ön kasılma oluşturulmuş sıçan izole korpus kavernoözum şeritlerinde asetilkolin (ACh) ile oluşan konsantrasyon-gevşeme eğrileri

Gruplar içinde ACh gevşemeleri, L-NAME inkübasyonları sonrasında anlamlı farklılıklar göstermemektedir ($p>0.05$). L-NAME inkübasyonu sonrası ACh konsantrasyon-yanıt eğrileri Şekil 4.3’de görülmektedir.



Şekil 4.3: L-NAME (10⁻⁴ M) inkübasyonu sonrası ACh konsantrasyon-yanıt eğrileri

Gruplar içinde ACh gevşemeleri, ODQ inkübasyonları sonrasında anlamlı farklılıklar göstermektedir. (p<0.05) ODQ inkübasyonu sonrası ACh konsantrasyon-yanıt eğrileri şekil 4.4'de görülmektedir.



Şekil 4.4: Fenilefrin (10⁻⁴ M) ile ön kasılma oluşturulan, sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde, asetilkolin (ACh) konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına ODQ (10⁻⁵ M) inkübasyonu ile oluşturulan guanilat siklaz inhibisyonunun etkisi

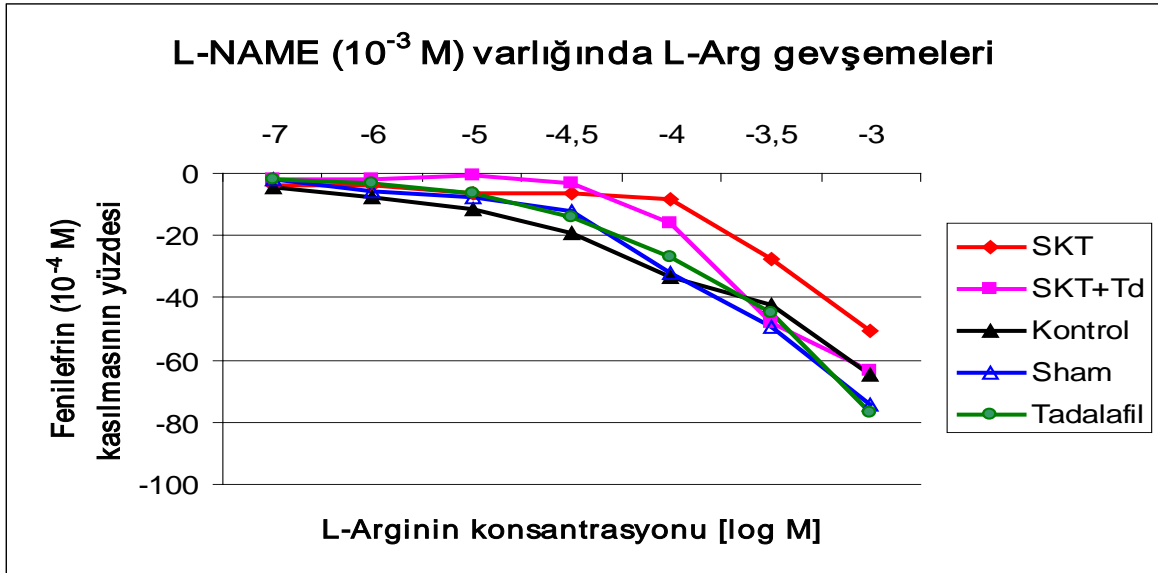
Bütün gruplarda; 10⁻⁵ M ACh konsantrasyonundaki bazal gevşemeye göre, ODQ ve L-NAME inkübasyonu sonrası olan gevşemeler azalmıştır (p<0.05).

L-Arg ve D-Arg ile İzometrik Gevşeme Deneyleri:

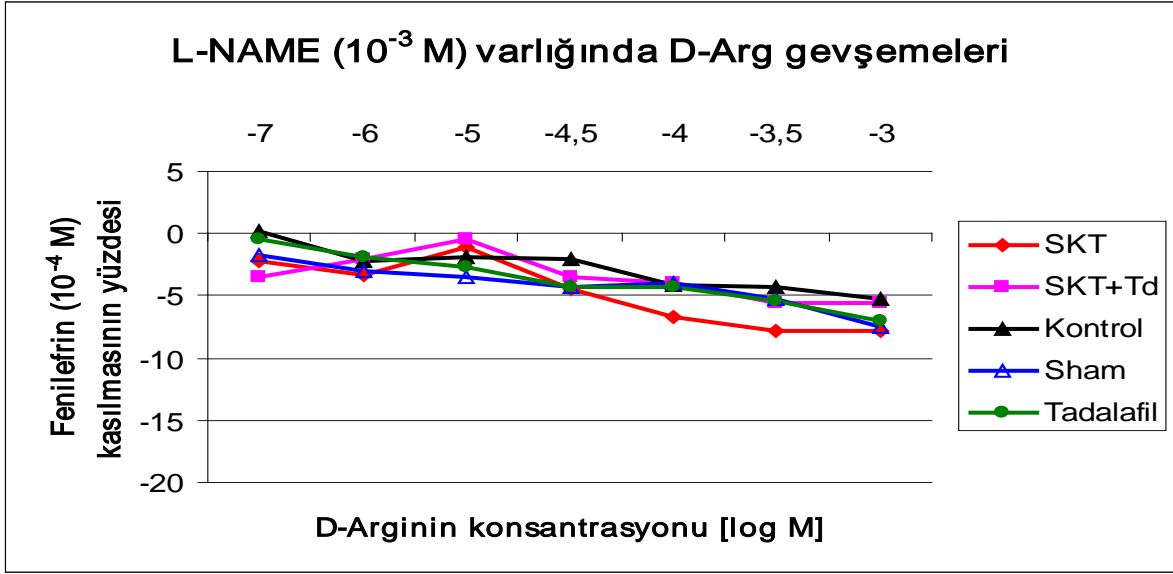
L-NAME ile oluşturulan NOS inhibisyonu altında, fenilefrin ön kasılmasına ACh'in konsantrasyona bağımlı gevşemelerinde gruplar arasında farklılık saptanmaması üzerine, NOS enziminin fonksiyonel sorgulanması amacı ile, NOS'un substratı olan L-Arg ve izomeri olan D-Arg konsantrasyon-yanıt deneyleri uygulandı.

L-NAME inkübasyonu altında, L-Arg ile konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtlarında anlamlı fark olmamasına karşın tadalafil ve sham grupları, kontrol ve SKT+Td gruplarından daha fazla gevşemekte iken, SKT grubunda diğer gruplara göre daha az gevşeme izlendi (Şekil 4.5).

L-NAME inkübasyonu sonrasında D-Arg ile anlamlı gevşeme izlenmedi. Gruplar arasında farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Şekil 4.6).



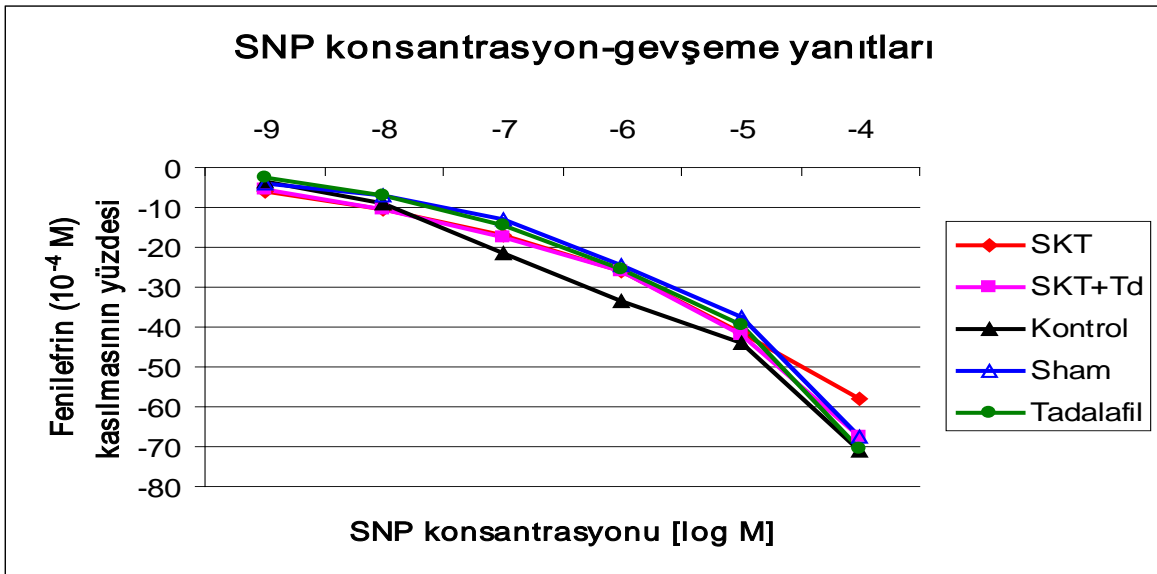
Şekil 4.5: Fenilefrin (10^{-4} M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde L-Arg (10^{-3} M)'in konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına L-NAME (10^{-3} M) inkübasyonunun etkisini gösteren L-Arg konsantrasyon-gevşeme eğrileri



Şekil 4.6: Fenilefrin (10^{-4} M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde L-NAME (10^{-3} M) inkübasyonu ile oluşturulan NOS inhibisyonunun etkisine göre D-Arjinin (D-Arg)'in konsantrasyon-gevşeme yanıtları

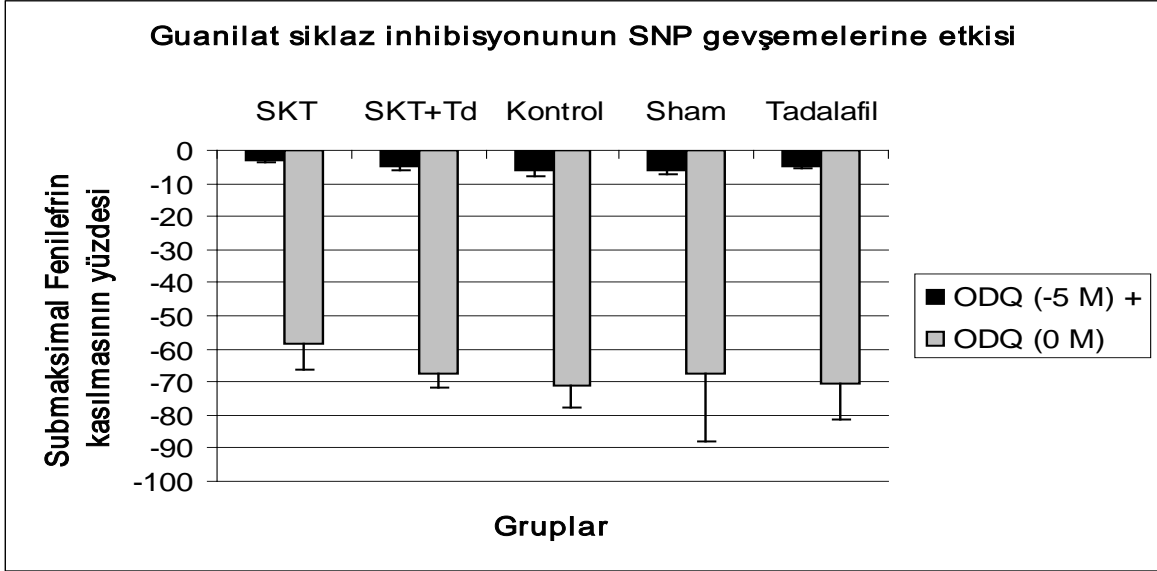
Sodyum Nitroprussit ile İzometrik Gevşeme Deneyleri:

NOS'un substratı olan L-Arg ile konsantrasyona bağımlı farklı gevşeme yanıtları gözlemlendi. NO yolağının sorgulanması amacı ile NOS'un son ürünü olan NO'nun, fenilefrin ön kasılmasına etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile SNP konsantrasyon-yanıt deneyleri yapıldı. Fenilefrin ön kasılmasına SNP'nin konsantrasyon-gevşeme yanıtlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın SKT grubunun, 10^{-4} M konsantrasyonda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az gevşediği izlenmektedir ($p < 0.05$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Fenilefrin ön kasılmasına SNP'nin konsantrasyon-gevşeme yanıtları

ODQ inkübasyonu sonrasında ise grupları arasında SNP'nin 10^{-4} M konsantrasyonundaki gevşemesinde anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8: ODQ (10^{-5} M) inkübasyonu altında SNP'nin 10^{-4} M konsantrasyonundaki gevşeme yanıtları

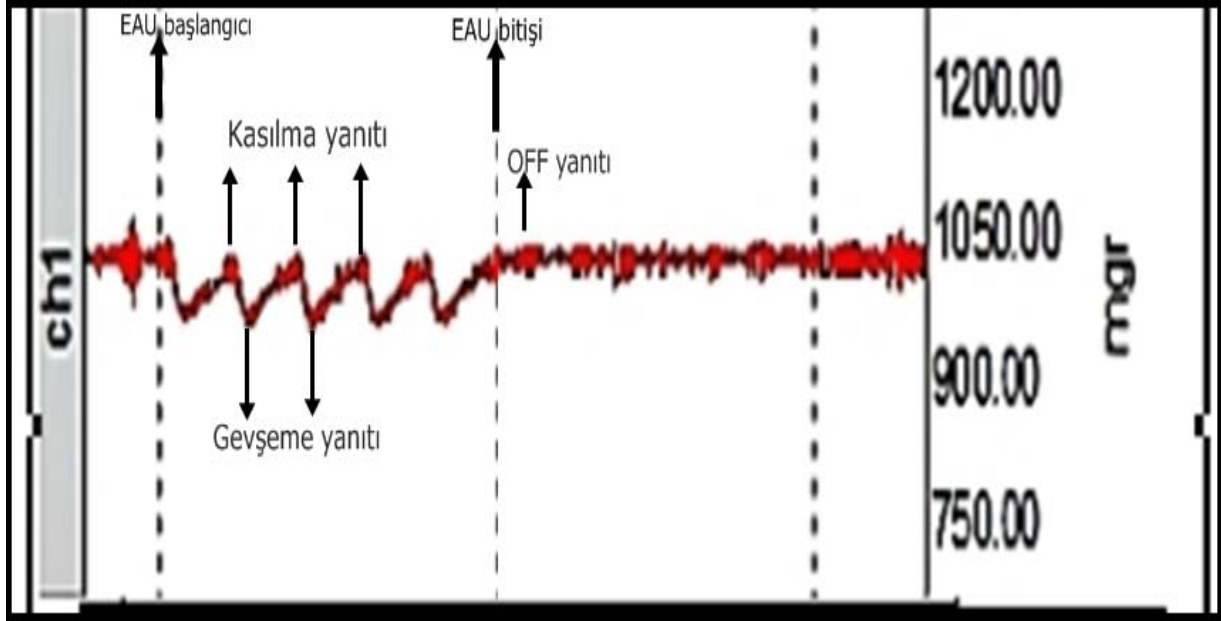
4.3 Elektriksel Alan Uyarımı Yanıtları

Bazal Gerimdeki İzole Kavernöz Dokuda EAU'nun Etkisi:

İzole edilen dokudaki intramural intakt sinirleri uyararak eksitasyon-yanıt kenetini taklit etmeyi amaçlayan EAU, istirahat gerimindeki sıçan kavernöz dokusunda önce diken (spike) tarzında fazik bir kasılma, ardından tonik bir gevşeme ve son olarak da uyarı kesilir kesilmez ortaya çıkan tonik bir kasılma (off) yanıtı oluşturdu.

Prekontrakte Sıçan İzole Kavernöz Doku Düz Kasında EAU'nun Etkisi:

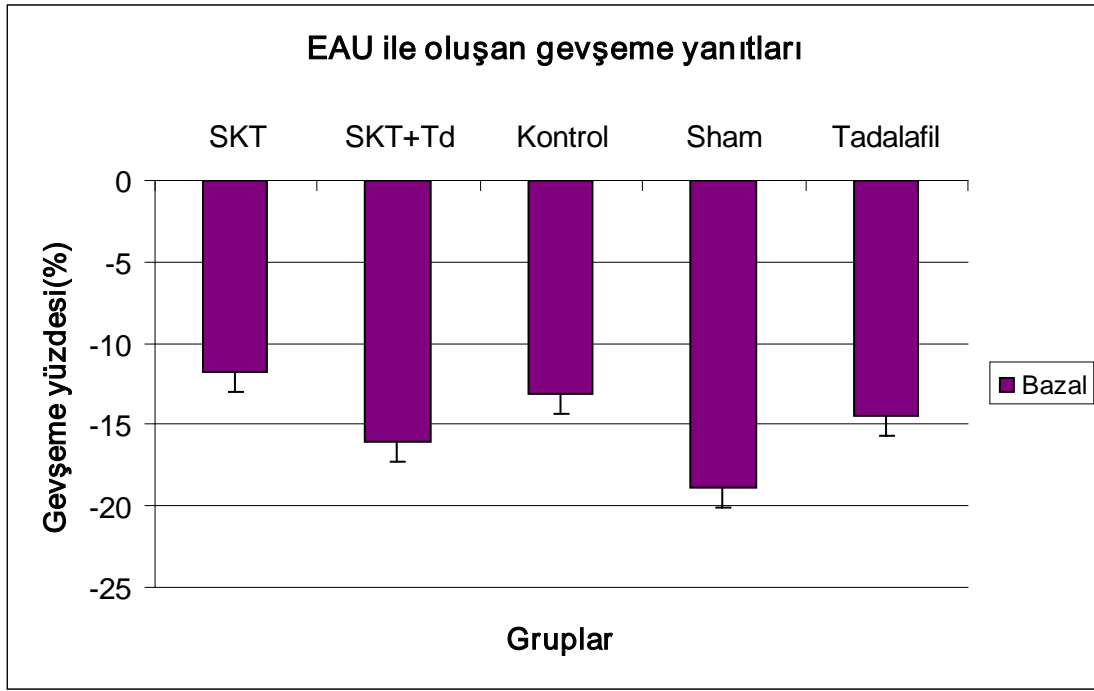
Fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU, kasılmış dokuda önce gevşeme, sonra kasılma ve off yanıtı oluşturdu (Şekil.4.9).



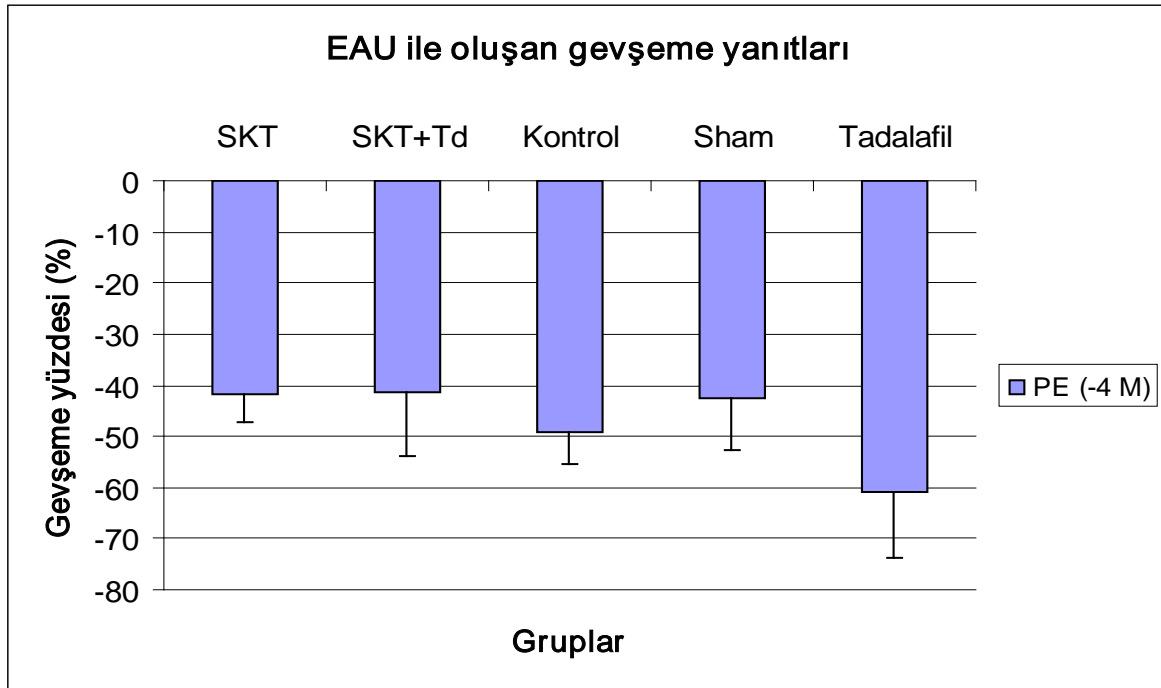
Şekil 4.9: Fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU ile oluşan gevşeme, kasılma ve off yanıtlarını gösteren örnek trase

Gevşeme Yanıtları:

İstirahat geriminde (bazal) ve fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU gevşeme yanıtları: Herhangi bir antagonist ve FE uygulanmayan bazal durumdaki kavernöz doku preparatlarında EAU ile oluşan gevşemelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın ($p>0.05$), SKT ve SKT+Td grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmada SKT+Td grubunun anlamlı olarak daha fazla gevşeme yanıtı verdiği saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 4.10). Herhangi bir antagonist uygulanmayan, prekontrakte (FE; 10^{-4} M) durumdaki kavernöz doku preparatlarında EAU ile oluşan gevşemelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın ($p>0.05$), SKT ve SKT+Td grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmada SKT+Td grubunun anlamlı olarak daha fazla gevşeme yanıtı verdiği saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 4.11).



şekil 4.10: İstirahat geriminde (bazal) kavernöz dokuda EAU ile oluşan gevşeme yanıtları



şekil 4.11: Fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU ile oluşan gevşeme yanıtları

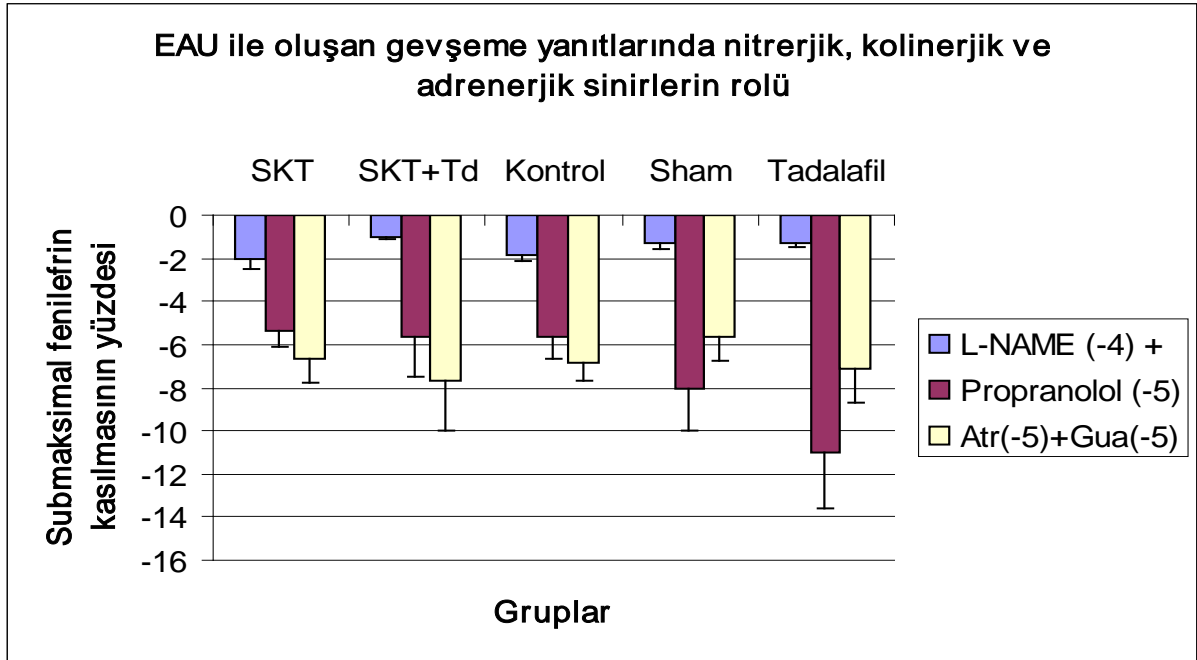
Tadalafil grubunun diğer gruplara göre daha fazla gevşeme yanıtı gösterdiği izlendi (şekil 4.11).

Atropin + guanetidin ve propranolol gruplarının gevşeme yanıtları arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın, L-NAME inkübasyonu uygulanan grupta gevşeme yanıtlarının diğer gruplara göre belirgin derecede düşük olduğu izlendi (Şekil 4.12).

L-NAME inkübasyonu altında fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernoöz dokuda EAU gevşeme yanıtları: Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Propranolol inkübasyonu altında fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernoöz dokuda EAU gevşeme yanıtları: Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Sham ve tadalafil gruplarının diğer gruplara göre daha fazla gevşeme yanıtı gösterdiği izlendi ($p>0.05$).

Atropin + guanetidin inkübasyonu altında fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernoöz dokuda EAU gevşeme yanıtları: Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).



Şekil 4.12: L-NAME, propranolol, atropin + guanetidin inkübasyonu altında fenilefrin (FE; 10^{-4} M) ile ön-kasılma oluşturulan kavernoöz dokuda EAU ile oluşan gevşeme yanıtları

Kasılma ve off yanıtları

Fenilefrin ile ön-kasılma oluşturulan kavernoöz dokuda ve antagonist (L-NAME, propranolol, guanetidin + atropin) uygulanan kavernoöz dokularda EAU sonucu oluşan kasılma ve off yanıtları bakımından gruplar arasında belirgin bir fark bulunamadı (*bulgular gösterilmemiştir*).

Grupların Ortak Bulguları

- FE kavernoöz dokuda konsantrasyona bağımlı kasılmalara neden oldu.
- ACh, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerinde konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu.
- L-NAME, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerinde ACh'a ve L-Arg'ye bağımlı gevşeme yanıtlarını azalttı.
- ODQ, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerinde ACh'a bağımlı gevşeme yanıtlarını azalttı.
- NOS ve guanilat siklaz inhibisyonu FE ile oluşturulan kasılma yanıtlarını azalttı.
- L-NAME inkübasyonu altında, L-Arg ile konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtı izlendi.
- L-NAME inkübasyonu sonrasında beklendiği gibi D-Arg ile anlamlı gevşeme izlenmedi.
- EAU, fenilefrin ile ön-kasılma oluşturulan kavernoöz dokuda gevşeme yanıtları oluşturdu.
- L-NAME, propranolol, guanetidin + atropin inkübasyonu sonrası, fenilefrin ile ön-kasılma oluşturulan kavernoöz dokuda EAU ile gevşeme yanıtları oluştu.

SKT Grubu Bulguları

- FE, SKT oluşturulan sıçan izole korpus kavernoözünde kontrol grubundakine benzer şekilde konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturdu.
- SNP 10^{-4} M konsantrasyonda SKT+Td ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az gevşeme yanıtı oluşturdu.
- L-NAME inkübasyonu altında, L-Arg ile elde edilen konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtları tadalafil grubunda, kontrol ve SKT+Td gruplarından daha fazla iken, SKT grubunda diğer gruplara göre daha az gevşeme yanıtı saptandı.

- Fenilefrin ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU ile gevşeme yanıtları kontrol ve SKT+Td gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu.

SKT+Td Grubu Bulguları

- FE, SKT+Td grubunda da kavernöz dokuda, kontrol grubundakine benzer şekilde konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturdu.
- ACh, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerine konsantrasyona bağımlı gevşemelere neden oldu. 10^{-5} M konsantrasyonda kontrol grubuyla fark olmamasına karşın, SKT grubuna göre anlamlı gevşeme yanıtı saptandı.
- Fenilefrin ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU ile oluşan gevşeme yanıtlarının, kontrol grubundan farklı olmamasına karşın, SKT grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu belirlendi.

Tadalafil Grubu Bulguları

- L-NAME inkübasyonu altında, L-Arg ile konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtlarının, tadalafil ve sham gruplarında, kontrol ve SKT+Td gruplarına göre daha fazla olduğu, SKT grubunda ise diğer gruplara göre daha az olduğu saptandı.
- Fenilefrin ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda, EAU diğer gruplara göre daha fazla gevşeme yanıtına neden oldu.

Sham Grubu Bulguları

- FE, kontrol grubundakine benzer şekilde konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturdu.
- NOS ve Guanilat siklaz inhibisyonu FE ile oluşan kasılma yanıtlarını azalttı.
- Fenilefrin ile ön-kasılma oluşturulan kavernöz dokuda EAU ile oluşan gevşeme yanıtları kontrol grubuyla benzer bulundu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, sıçanlarda deneysel SKT oluşturulmasını takiben korpus kavernozumda gelişen işlevsel değişiklikleri ve SKT sonrası kronik oral tadalafil tedavisinin erektil doku üzerindeki farmakolojik etkilerini açıklamayı hedefledik.

Ereksiyonun başlaması ve sürdürülmesi nöral iletinin sağlam olmasına ve hücresel düzeyde gevşetici ve kastırıcı ajanlar arasındaki dengeye bağlıdır. Ereksiyon, erotik uyarı sonrasında NO ve cGMP aracılığı ile kavernöz düz kasların gevşemesi ile gerçekleşir (99). Çalışmamızda kavernöz dokunun kasılma-gevşeme cevaplarını değerlendirmek için farmakolojik ajanlar ve nöronal etkiyi değerlendirmek için EAU uygulandı.

ED'nin yaklaşık olarak %10-19'u nörolojik kaynaklıdır ve bunların % 50'si SKH'ya bağlı olarak gelişir (4). SKH, birçok sistemi etkileyerek bireyin yaşam aktivitelerini uzun süreli olarak kısıtlar. SKH'nın beraberinde getirdiği fiziksel, psikososyal ve ekonomik zararlar, hem bireysel hem de toplumsal boyutu olan önemli bir sorundur. SKH sonrası ortaya çıkan cinsel sorunlar cinselliğin fizyolojik, psikolojik, davranışsal ve sosyal tüm yönlerini etkiler. Cinsellik, kişinin kendine olan saygısı, kişisel imajı, kişiler arası ilişki ve motivasyonu açısından çok önemli olduğundan, rehabilitasyon programları içerisinde ayrı bir yer tutar (100). Ülkemizde yapılan bir çalışmada SKH'lı erkek hastalarda yaş ortalaması 36,1 yıl olarak bulunmuştur (53). Bu çalışma verileri göz önüne alınarak, hasta popülasyonu ile benzerlik göstermesi açısından deneyimizi genç erişkin sıçanlarla yaptık.

SKH'nın neden olduğu cinsel işlev bozuklukların en önemlisi ED'dir. SKH oluşan hastalarda refleksojenik, psikojenik ereksiyon veya ikisi beraber oluşabilmektedir. Komplet ÜMN yaralanmalı erkeklerin %70'inin refleks ereksiyonu başarabilmesi beklenir. İnkomplet ÜMN yaralanmalı erkeklerin %80'inin refleks, %19'unun hem refleks hem de psikojenik ereksiyona sahip olduğu bildirilmektedir (54,101). Komplet AMN yaralanmalı erkeklerde, psikojenik ereksiyon %26 ile %50, inkomplet AMN yaralanmalı hastalarda ise %67 ile %95 arasında psikojenik ereksiyon bildirilmiştir (54, 101, 102).

Çalışmamızda T8-9 seviyesinde medulla spinalis'e tam kat kesi yapıldı. Lavzov ve ark. komplet ÜMN hasarı gerçekleştirdikleri sıçanlarda, spinal şokun etkisinin klinik anlam ifade edecek şekilde geçmesinin 4-6 hafta sonra başladığını ve ilerleyen haftalarda artarak devam

ettiğini elektrofizyolojik olarak göstermişlerdir. Spinal şokun reflekslere yönelik bir tanımı da, SKH seviyesinin altında segmental spinal reflekslerin kaybolduğu ya da deprese olduğu dönem şeklindedir. Komplet ÜMN hasarı yaptığımız sıçanlarda deney süresinin 4 hafta olması nedeniyle, beklendiği üzere, refleks ereksiyon gerçekleşmedi. Refleks ereksiyonun gerçekleşmesi için taktit uyarımın da gerekli olması, paraplejik sıçanlar için bu teorimizi desteklemektedir. Psikojenik ereksiyon, sempatik sinir sistemi (T10-L2) aracılığıyla gerçekleşir. Medulla spinalis kesisi yaptığımız seviye (T8-T9) nedeniyle, hem psikojenik hem de noktürnal ereksiyonun gerçekleşmesi mümkün değildir (101, 103).

Tsuji ve ark. komplet ve inkomplet SKH sonrası, hastaların ilk bir ayda %25, altı ay içinde %60, bir yıl içinde ise %80'inin ereksiyonu gerçekleştirebildiklerini bildirmiştir. SKH'lı hastaların ereksiyon kapasitesinin kısmen korunabileceği, ancak ereksiyonlarının cinsel ilişkiyi gerçekleştirebilecek yeterli süre ve nitelikte olmadığı ve SKH'lı erkek hastalarda ciddi ED olabileceği ortaya konmuştur (104).

Kanada'da yapılan bir çalışmada IIEF skoru komplet paraplejiklerde, 13,93, komplet tetraplejiklerde 10,75, inkomplet paraplejiklerde 11,40, inkomplet tetraplejiklerde 13,23 olarak tespit edilmiştir (105). Soler ve ark. SKH'lı erkek hastaların IIEF skorlarını 14,3 olarak bulmuştur (106). Tas ve ark. IIEF-5 testi ile yaptıkları çalışmada ortalama IIEF-5 skorunu ED'yi yansıtabilecek şekilde 6,69 olarak bulmuşlardır (53). Sipski ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerle SKH'lı bireyler arasında IIEF skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur (107).

Shin TY ve ark. SKH sonrası ED gelişen 10 hastadan, perkütanöz biyopsi ile elde ettikleri korpus kavernozumda yaptıkları histolojik değerlendirmede apoptozun, kollajen depolanmasının, düz kas hücre kaybının, fibrozisin arttığını ve bunun TGF-1 artışına bağlı olarak gerçekleştiğini, erken dönemde farmakoterapiye başlamanın bu geri dönüşsüz hasarı engellemek için fayda sağlayabileceğini belirtmişlerdir (108). Çalışmamızda elde edilen bulgular da Shin TY ve ark.'nın kavernoöz dokudaki geri dönüşsüz hasarın önlenmesi için erken dönemde kronik PDE-5İ tedavisine başlanması gerektiği sonucunu desteklemektedir.

SKH, parasempatik ve NANC sinir uçlarından NO salınmasını etkileyerek ereksiyon oluşumunu engeller (4). Lee CH ve ark. bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturdukları deneysel hayvan çalışmalarında, denervasyona bağlı olarak apoptoz, fibrozis, TGF-beta 1 ve HIF-1

alfa'nın ekspresyonunun belirgin olarak arttığını, eNOS ve nNOS'un ekspresyonunun ileri derecede azaldığını tespit etmişlerdir. PDE-5'i kullanan grupta bu değişikliklerin önemli derecede geri döndüğü belirtilmektedir (109). Jin HR ve ark. nörojenik ED fizyopatolojisinde apoptoz, fibrozis ve düz kas kaybının önemli rol oynadığını saptamışlardır (110).

De Forge ve ark. SKH sonrası gelişen erektil disfonksiyonun tedavisi ile ilgili 49 çalışmanın dahil edildiği sistematik metaanalizde; oral farmakoterapi, intrakavernöz enjeksiyon, topikal ve intraüretral tedavi, sakral nöromodülasyon ve penil protez tedavi seçeneklerini karşılaştırmış, PDE-5'lerin SKH sonrası gelişen ED tedavisinde altın standart olduğunu ortaya koymuşlardır (5). SKH'na bağlı gelişen nörolojik ED'de, PDE-5'leri ED'nin ilk basamak tedavisini oluştururlar. Bu grup içinde tüm dünyada lisans almış olan sildenafil, vardenafil ve tadalafilin yanı sıra, bazı ülkelerde kullanılmakta olan avanafil, lodenafil, udenafil, ve mirodenafil yer almaktadır (111).

PDE-5'lerinin klinik kullanıma girmesinden bu yana, önerilen doz şemaları ile ilgili en önemli değişiklik PDE-5'lerinin kronik kullanımının tanımlanması olmuştur (112). Bu yöntemle, spontan cinsel aktivite sağlanarak bireyin kendine güveninin artırılması amaçlanmaktadır. Kronik kullanımla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, 2 yıllık izlem sonunda IIEF skorunda başlangıçtaki değere göre 10.8 puanlık artış saptanmıştır. Aynı çalışmada istenmeyen etkiler değerlendirildiğinde, kronik PDE-5 kullanan hastalarda ilacı cinsel ilişki öncesi kullanan hastalardan farklı yan etki gelişmediği belirtilmiş ve hastalar tarafından rahatlıkla tolere edildiği ifade edilmiştir. Yan etkilere bağlı olarak tedaviyi terk oranları ise 1. ve 2. yıl sonunda sırası ile %3.4 ve %6.7 olarak bildirilmiştir (113).

Tadalafil günlük olarak 2.5-5 mg dozlarda kullanılmaktadır (75, 111). Deneysel çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak, son yıllarda PDE-5'lerin penil rehabilitasyon amacı ile kronik kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Yapılan hayvan deneylerinde, kronik PDE-5 kullanan hastaların korporal sinüzoidlerde apoptoz gelişmesini önlediği, düz kas oranını koruduğu ve hastalık stresine bağlı olarak ortaya çıkan kollajen birikimini azalttığı gösterilmiştir (114, 115). Bu etkilerin ortaya konulması ile insanlarda radikal retropubik prostatektomi (RRP) sonrası gelişen ED tedavisinde penil rehabilitasyon amacı ile kronik PDE-5 kullanan hastaların tanımlanmış ve bu endikasyonda da PDE-5'lerin başarı ile kullanıldığı belirtilmiştir (116, 109). Günlük kullanım ile sağlanan düzenli ereksiyon ve kan akımı artışı ile fibrozis gelişimine neden olan fizyopatolojik mekanizmaların engelleneceği düşünülmektedir. Bu teoriler PDE-5'lerinin vasküler sisteme olan etkileri ile de klinik olarak desteklenmiştir. PDE-5 kullanan olgularda geçici brakial arter oklüzyonu sonrası, akıma bağlı çap artışı

saptanmıştır (117). Diğer taraftan, yapılan iskemi-reperfüzyon çalışmalarında da PDE-5İ'leri ile endotelial hasarın önleniği belirtilmiştir (118, 119). Tadalafil'in günlük ve cinsel iliŖi öncesi kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada 4 haftalık tedavi sonrası kronik PDE-5İ kullanan hastalarda kavernoöz arterde akıma bağlı dilatasyonda anlamlı değişiklik saptanmış ve bu etki, tedavi kesildikten sonra 2 hafta devam etmiştir. Aynı çalışmada günlük kullanımının endotelial disfonksiyon parametreleri üzerine de etkisi incelenmiş ve vasküler adezyon molekülleri, CRP ve ET-1 düzeyinde azalma; insülin düzeyinde ise artma olduğu belirtilmiştir (120). Porst ve ark. 268 hastada, 12 hafta süreyle, 5 mg ve 10 mg dozlarda günlük tadalafil kullandıkları çalışmalarında, ilacın rahat tolere edildiğini ve herhangi bir yan etki izlenmeden erektil fonksiyonda düzelmeye neden olduğunu saptamışlardır. Hastaların tedavisi 2 yıla kadar uzatıldığında tadalafil 5 mg'ın günlük kullanımında bir sorun olmadığı ve spontan ereksiyon sağlayabilme güveni ile hastalar tarafından tercih edilen bir tedavi olduğu gösterilmiştir (121). Bir alışmada ED yakınması olan MS'li olgularda tadalafil (10 mg ve 20 mg) 4 hafta süre ile uygulanmış ve IIEF-5 sonuçlarında anlamlı artış izlenmiştir. Sadece iki hasta yan etkiler nedeni ile çalışmayı terk ederken; izlenen yan etkiler hafif-orta derecede olmuştur (122). Biz de bu çalışmalar ışığında, nörojenik ED tedavisinde, kullanımı ve başarısı açısından etkin bir PDE-5İ olan tadalafil 5 mg/kg dozda kullandık.

Cinsel uyarımı takiben penisteki sinir uçlarından NO salınması gerçekleşir. NO, korpus kavernozumdaki düz kas tabakası içerisine dağılır ve guanilat siklaz enzimini uyararak hücre içerisinde cGMP sentezine neden olur. Bir süre sonra, cGMP, PDE-5 enzimi tarafından yıkılarak, inaktif form olan 5'-GMP'ye çevrilir. cGMP'nin azalması ile Ca^{+2} kanalları tekrar açılır ve hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun artması ile vazokonstriksiyon olur ve ereksiyon sonlanır. ED'nin medikal tedavisinde kullanılan PDE-5İ'leri düz kas içerisine girerek cGMP yıkımına neden olan PDE-5 enzimini bloke ederler ve böylece hücre içi cGMP düzeyinin yüksek kalmasını ve dolayısı ile vazodilatasyonun devamını sağlarlar (34, 72).

Erekte penisin detümesansı adrenerjik sinir bağlantıları aracılığıyla sağlanır. FE, penil düz kas membranındaki α_1 adrenoseptörleri aktive eder. Bu alışmada, FE ile gerçekleştirilen konsantrasyon-yanıt deneylerinde, gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (27). Bunun nedeni olarak, SKH yapılan sıçanlarda kavernoöz düz kas fonksiyonlarının korunmuş olduğu düşünölmüştür. Tüm gruplarda sGC inhibisyonu, FE konsantrasyon-kasılma eğrilerini, beklenenin aksine, sağa kaydırmaktadır (inhibe etmektedir). Oysa, NO'nun sentezi veya etkisi önlediğinde, bazal gevşetici etkisi ortadan kalkacağından, kasıcı ajanlara verilen yanıtın

artması beklenirdi. Bu durum, bazal (tonik) etkide, NO ile peroksinitrit (ONOO⁻) gibi türevlerinin arasındaki dengenin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. NO'nun biyolojik aktivitelerine aracılık eden moleküler mekanizmalar 3 kategoride toplanır. İlk olarak, NO geçiş metalleri ile (ör; demir, bakır, çinko) ile reaksiyona girer. Bu metaller enzim ve diğer proteinlerin prostetik gruplarında bol miktarda bulunmaktadır. Bu mekanizma ile NO çok sayıda enzim aktivitesini düzenler. İkinci olarak, NO sistein rezidülerinde S-nitrozotiyollerin oluşumunu uyarabilir ve bu sürece S-nitrozilasyon adı verilir. Nitrozilasyon hücre sel düzenleyici mekanizmalarda görevli çeşitli enzimlerin aktivitesini düzenlemektedir. Üçüncü bir mekanizma ise NO'nun hızla superoksit anyonu (O₂⁻) ile reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO⁻) oluşumuna yol açmasıdır. Peroksinitrit nitratlayıcı bir ajan, güçlü bir oksidandır ve protein, lipit, nükleik asitlerin yapısının değişmesine neden olur. Bu üç moleküler mekanizmadan ilki, NO'nun doğrudan etkilerine aracılık eden mekanizma iken, diğer ikisi dolaylı yoldan olan etkilerine ait mekanizmalardır. NO'nun düşük konsantrasyonlarda (< 1 µM) doğrudan etkileri belirginken, yüksek konsantrasyonlarında (> 1 µM) dolaylı etkileri daha baskın hale gelir (123). Dolayısıyla, elde ettiğimiz çelişkili bulgu, bu dengenin peroksinitrit lehine bozulmasına bağlı olabilir. Peroksinitritin damar düz kasında kasılmaya neden olduğu gösterilmiştir (124).

Asetilkolinin penil ereksiyondaki etkisi direkt olmayıp, presinaptik adrenerjik nöronların inhibisyonu ve endotelial hücrelerden NO salınmasını uyarması aracılığı ile dolaylı yoldan gerçekleşir (30). Çalışmamızda, SKT grubunda 10⁻⁵ M dozda ACh ile oluşan gevşeme yanıtları, SKT+Td ve diğer gruplara göre anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05). Tadalafil grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark olmamasına karşın, ACh gevşeme yanıtları kontrol grubuna göre belirgin artmıştır. SKT yapılan gruplara verilen tadalafil tedavisinin asetilkoline bağlı gevşeme yanıtlarını hücre içinde cGMP'nin yeterli miktarda birikmesini sağlayarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Kontrol grubuna göre tadalafil grubunun ACh'a daha iyi gevşeme yanıtı vermesi bu önermeyi desteklemektedir. Gruplar içinde ACh gevşemelerinde, L-NAME inkübasyonları sonrasında fark olmaması, ACh'ın daha çok, endotelde NO yolağı üzerinden etkili olduğunu göstermektedir. Endotel hasarı oluşan diyabetik sıçanlarda ACh gevşeme yanıtlarında azalma olduğu gösterilmiştir (125). Tadalafil verilen sıçanlarda ACh'a daha iyi yanıt alınması, kronik tadalafil kullanımına bağlı reseptör desensitizasyonu veya mediyatör eksikliğinin söz konusu olmadığı gibi, kronik PDE-5İ kullanımının erektil fonksiyonlara katkısı olabileceğini göstermiştir.

Gruplar içinde ACh gevşemeleri, ODQ inkübasyonları sonrasında anlamlı farklılıklar göstermektedir. ODQ bütün gruplarda gevşeme yanıtlarını ileri derecede azaltmıştır. SKT

grubunda gevşeme yanıtının daha belirgin olması, tadalafil uygulanan gruplarda gevşetici NO düzeyinin artması ve metabolizmasının engellenmesi sonucu dengenin kasıcı peroksinitrit anyon radikali lehine değiştiği teorisiyle açıklanabilmektedir. Süperoksit radikalleri süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile inaktive edilirler: SOD konsantrasyonu, NO'nun fizyolojik düzeylerinden çok daha yüksektir ve bu sebeple normal koşullarda peroksinitrit oluşumu sınırlanır. NO konsantrasyonunun arttığı durumlarda NO, O₂ için SOD ile yarışır ve peroksinitrit oluşumunu da artırır (123).

L-NAME inkübasyonu altında, L-Arg ile konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtlarında anlamlı fark olmamasına karşın, tadalafil grubunda, kontrol ve SKT+Td gruplarına göre daha fazla gevşemekte, SKT grubunda ise diğer gruplara göre daha az gevşeme olduğu saptanmıştır. NO sentezinin engellenmesi ve ardından substratın (L-Arg) kademeli olarak artırılması sonrası gevşemenin oluşması, SKH'da tadalafilin NO/cGMP yolağını koruduğunu göstermektedir. L-NAME inkübasyonu altında, D-Arg (L-Arg izomeri) uygulanan gruplarda gevşeme olmaması bu iddiayı desteklemektedir.

NO yolağının sorgulanması amacı ile NOS'un son ürünü olan NO'nun, FE ön kasılmasına etkilerinin değerlendirilmesi için SNP konsantrasyon-yanıt deneyleri uygulandı. Sodyum nitropurissid; sıvı ile temas ettiğinde, endotel hücresinden bağımsız olarak, NO donörü gibi davranarak sGC enzimini aktive eder. sGC enzimi inhibitörü (ODQ) verildiğinde SNP gevşeme yanıtının tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir (49). Çalışmamızda da ODQ inkübasyonu sonrasında, gruplar arasında SNP'nin 10⁻⁴ M konsantrasyonunda oluşan gevşemede anlamlı fark bulunmamaktadır.

FE ön kasılması üzerinde, SNP ile oluşan konsantrasyon-gevşeme yanıtlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, SKT grubunun SNP 10⁻⁴ M konsantrasyonda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az gevşediği izlendi. Tadalafil, PDE-5 enzimini inhibe ederek ortamdaki cGMP konsantrasyonunu yükseltip, SNP gevşeme yanıtlarının artmasını sağlar. SKH oluşturulan sıçanlardaki maksimum SNP dozlarına alınan yanıtların anlamlı derecede düşük olduğu ve bu düşüklüğün hücre içi NO/cGMP sistemindeki hasardan kaynaklandığı belirtilmiştir (126). Diyabetik sıçanlarla diyabetik olmayan sıçanlar arasında SNP ile oluşan, endotelden bağımsız gevşeme yanıtları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak, kavernöz düz kas fonksiyonlarının korunmuş olması gösterilmiştir (127).

EAU, organ banyosundaki dokunun nöronal uyarıya cevabını değerlendirmek için kullanılır. Dinlenme halindeki preparatlarda organ banyosuna bazal ve antagonist (L-NAME, propranolol, atropin + guanetidin) inkübasyonunu takiben, FE 10^{-4} M eklenmesiyle oluşan kasılma yanıtı platoya ulaşıncaya EAU uygulandı. EAU, hücre içindeki NO konsantrasyonunu yükselterek, dokunun verdiği gevşeme yanıtında artışa neden olmaktadır. Yaşlanma ve diyabete bağlı denervasyon durumlarında, arteriyel dokularda NOS içeriğinin azalması nedeniyle EAU'ya ilişkin NO bağımlı gevşeme yanıtlarında %70'lere varan oranlarda azalma olduğu belirtilmiştir (127).

Çalışmamızda herhangi bir antagonist uygulanmayan, bazal ve prekontrakte durumdaki kavernoöz doku preparatlarında EAU ile oluşan gevşemelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, SKT ve SKT+Td grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmada hem bazal hem de prekontrakte (FE 10^{-4} M) durumda uygulanan EAU'ya SKT+Td grubu anlamlı olarak daha fazla gevşeme yanıtı verdi ($p < 0.05$). Antagonist uygulanan, bazal ve prekontrakte durumdaki kavernoöz doku preparatlarında EAU ile oluşan gevşemelerde tadalafil grubunun diğer gruplara göre daha fazla gevşeme yanıtı gösterdiği izlendi. Sinir hasarı yapılan sıçanların EAU'ya verdikleri yanıtlarda belirgin azalma olduğu ve bunun nedeninin sinir ucunda NO sentezinde ve/veya NO salıverilmesindeki bozukluktan kaynaklandığı bildirilmiştir (128). Atropin + guanetidin ve propranolol gruplarının gevşeme yanıtları arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın, L-NAME inkübasyonu uygulanan grupta gevşeme yanıtlarının diğer gruplara göre belirgin derecede düşük olduğu izlendi. Adrenerjik ve kolinerjik sinir sistemlerinin bloke edilmesine karşın, gevşeme yanıtının alınması NANC sinir sisteminin ereksiyondaki rolünün önemini göstermektedir. Yüksel S. sıçanlarda kavernoöz doku üzerinde uzun süreli sildenafil sitrat tedavisinin etkisini araştırdığı çalışmasında tedavinin taşiflaksiye neden olmadığını ortaya koymuştur (129).

Bu çalışmada kronik tadalafil tedavisi alan grupta, EAU ile oluşan gevşeme yanıtlarında gözlenen anlamlı yükseklik; EAU sonucunda hücre içinde artan NO'nun, kavernoöz dokudaki cGMP miktarını artırdığı, verilen tadalafil tedavisinin kavernoöz dokudaki cGMP miktarını koruduğu şeklinde açıklanabilir. Bir başka deyişle, kronik tadalafil kullanımını ortamdaki mediyatörlerin kullanımını arttırıp, gerektiği durumlarda yetersiz kalmasına yol açmadığı gibi, bu grupta daha iyi sonuçlar alınması SKH, iki taraflı kavernoöz sinir hasarı ve diyabete bağlı ED gelişen hasta gruplarında kronik tadalafil kullanımının yararlı olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamız, SKH'na bağlı ED'de kronik tadalafil kullanımının NO/cGMP yolağını etkileyerek, ereksiyonu sağlayan gevşeme yanıtlarını koruduğunu gösterip, kavernöz dokuda kalıcı hasar oluşumunun önüne geçilmesi ve hastanın cinsel rehabilitasyonunun sağlanması için kronik tadalafil tedavisinin gerekli olduğunu ortaya koymuştur.

SKT yapılan gruplara verilen tadalafil tedavisi, ACh'a bağlı gevşeme yanıtlarını, muhtemelen, hücre içinde cGMP'nin yeterli oranda kalmasını sağlayarak artırmaktadır. Kontrol grubuna göre tadalafil grubunun ACh'a daha iyi gevşeme yanıtı vermesi bu iddiamızı desteklemektedir. Tadalafil, PDE-5 enzimini inhibe ederek ortamdaki cGMP konsantrasyonunu yükseltip, SNP gevşeme yanıtlarının artmasını sağlar. SKT grubunda, SNP 10^{-4} M konsantrasyonda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az gevşeme oluşturmuştur.

Bazal ve prekontrakte durumdaki kavernöz doku preparatlarında EAU ile oluşan gevşemelerde, SKT ve SKT+Td grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmada, SKT+Td grubunun daha fazla gevşeme yanıtı verdiği saptandı. Bunun nedeninin, sinir ucunda NO sentezinde ve/veya NO salıverilmesindeki bozulmaya bağlı olduğu düşünüldü.

SKH'na bağlı ED'de kronik PDE-5İ kullanımının histopatolojik olarak kavernöz doku üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışma vardır. Ancak, bu tedavinin korpus kavernozumda işlevsel (kasılma-gevşeme) bir etkisinin olup olmadığını değerlendiren çalışmalar yeterli değildir. Literatürde, sıçanlarda SKT sonrası kronik PDE-5İ tedavisinin farmakolojik sonuçlarını değerlendiren bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu tarz çalışmalarda PDE-5İ'nin nörojenik ED'de etkililiğinin gösterilmesi; SKH'ya bağlı gelişen ED'de kronik PDE-5İ kullanımına destek sağlaması ve sosyal güvence kapsamında bulunmayan bu yüksek maliyetli tedavinin, -özellikle nörojenik ED'de- bir lüks değil de bir ihtiyaç olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda elde edilen bulguların ışığında, SKH olan erkeklerde kronik tadalafil kullanımının ED için salt semptomatik değil, aynı zamanda tedavi edici bir yaklaşım olduğunu söyleyebiliriz. SKH'ya bağlı ED'de PDE-5İ tedavisi konusunda fazla sayıda klinik çalışma olmasına karşılık, tedavinin kavernöz doku düzeyinde etkililiğini ortaya koymak açısından daha fazla histopatolojik ve farmakolojik çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Lue TF: Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 342:1802-1813, 2000.
2. Aydin S, Ozbek H, Yilmaz Y, Atilla MK, Bayrakli H, Cetin H: Effects of sildenafil citrate, acetylcholine, and sodium nitroprusside on the relaxation of rabbit cavernosal tissue in vitro. *Urology.* Jul;58(1):119-24, 2001.
3. Kang KK, Ahn GJ, Ahn BO, Yoo M, Kim WB: DA-8159, a new PDE5 inhibitor, induces penile erection in conscious and acute spinal cord injured rabbits. *Eur Urol.* Jun;43(6):689-95, 2003.
4. Jung JY, Kim SK, Kim BS, Lee SH, Park YS, Kim SJ, Choi C, Yoon SI, Kim JS, Cho SD, Im GJ, Lee SM, Jung JW, Lee YS: The penile erection efficacy of a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, mirodenafil (SK3530), in rabbits with acute spinal cord injury. *J Vet Med Sci.* Nov;70(11):1199-204, 2008.
5. Deforge D, Blackmer J, Garritty C, Yazdi F, Cronin V, Barrowman N, Fang M, Mamaladze V, Zhang L, Sampson M, Moher D: Male erectile dysfunction following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord.* Aug;44(8):465-73, 2006.
6. Mundy AR: Muscles and fasciae of the perineum: true pelvis, pelvic floor and perineum. *Gray's Anatomy (Standring, S. ed.) 39th ed.* Philadelphia, 1365-1371, 2005.
7. Foldes P, Buisson O: The Clitoral Complex: A Dynamic Sonographic Study *Journal of Sexual Medicine;* 6(5), 1223-1231, 2009.
8. Anafarta K: Penil Ereksiyon ve Empotans. Ed. Özdiler E, Aydos K. *Klinik Androloji,* 1. Baskı, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 337-377, 2000.
9. Hsu GL, Hsieh Ch, Wen YC, Chen SC: Penile venous Anatomy: An additional description and its clinical implication. *J Androl.* 24:921-927, 2003.
10. Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia, In Walsh PC, Retik BA, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology,* WB Saunders, Philadelphia, 41-80, 2002.
11. Kim ED, Blackburn D, McVary KT: Post-radical prostatectomy penile blood flow: Assessment with color flow Doppler ultrasound. *J Urol;* 152: 2276-2279, 1994.
12. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and physiological considerations. *Prostate;* 128: 492-497, 1983.

13. 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, pp 1935-1936, 2002.
14. Halata Z, Munger BL: The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain Res;371: 205-230, 1986.
15. Ross MH, Wojciech P, Pawlina MP: Male reproductive systyem. Histology, a text and atlas, with correlated and molecular biology. 5th Ed. Lippincott Williams and Wilkins;757-764, 2004.
16. Hsu GL, Brock G, von Heyden B, Nunes L, Lue TF, Tanagho EA: The distribution of elastic fibrous elements with the human penis. J Urol. May;73(5): 556-71, 1994.
17. Reza T, Aboseif SR, Orvis BR: Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. J Urol;141:437, 1989.
18. Givliano FA: Neural control of penile erection. Urol Clin North Am;22:747-766, 1995.
19. Ralph DJ: Normal erectile function. Clin Cornerstone 7:13-18, 2005.
20. Lue TF: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. Campell's Urology (Patrick C.Walsh, ed.). 8th ed. Vol.2, 1589-1618, 2002.
21. Baran M: Medulla spinalis yaralanmalı erkek hastalarda cinsel işlev bozukluğunun değerlendirmesi; Yaşam kalitesi ve psikolojik durum üzerine etkisi. Uzmanlık tezi 2008.
22. Wagner G, Gerstenberg T, Levin R: Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: a new diagnostic method? J Urol 3:723-725, 1989.
23. Marson L, Platt KB, McKenna KE: Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. Neuroscience;55:280, 1993.
24. Steloru S, Gregoire MC, Gerard D: Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. Arch Sex Behav;28:1-21, 1999.
25. Steers WD: Neuroanatomy and Neurophysiology of erection. Sexuality and disability; vol.12: No:1 17-27, 1994.
26. Akyuz M, Dincer K, Inanır M, Cakıcı A: Medulla spinalis yaralanmalı erkeklerin cinsel aktiviteleri, problemleri ve ilgileri: Fiziksel Tıp;2: 21-26, 1998.

27. Hedlund H, Andersson KE: Comparison of responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol*; 5: 81-88, 1985.
28. Blum MD, Bahnson RR, Porter TM, Carter MF: Effect of alpha-adrenergic blockade on human penile erection. *J Urol*; 134: 479-481, 1985.
29. Giraldi A, Serels S, Autieri M, Melman A, Christ GJ: Endothelin-1 as a putative modulator of gene expression and cellular physiology in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol*; 160: 1856-1862, 1998.
30. Adaikan PG, Karim SM: Adrenoreceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol*. 1: 199-203, 1981.
31. Draznin MB, Rapoport RM, Murad F: Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *Int J Biochem*.18: 917- 928, 1986.
32. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 43: 109-142, 1991.
33. Burnett AL, Tiliman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Wals PC: Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol*. 150: 73-76, 1993.
34. Celtek S, Kasakov L, Moncada S: Inhibition of nitregeric relaxations by a selective inhibitor of the soluble guanylate cyclase. *Br J Pharmacol*. 118: 137-140, 1996.
35. Escrig A, Marin R, Mas M: Repeated PGE 1 treatment enhances nitric oxide and erection responses to nerve stimulation in the rat penis by upregulating constitutive NOS isoforms. *J Urol*. 162: 2205-2210, 1999.
36. Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest*. 91: 437-442, 1993.
37. Walsh MP: The Ayerst Award Lecture 1990. Calcium-dependent mechanism of regulation of smooth muscle contraction. *Biochem Cell Biol*; 69: 771-800, 1991.
38. Yanaka A, Lin CS, Lau A, Tu R, Lue TF: Expression of three isoforms of cGMP binding-cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile cavernosum. *Biochem Biophys Res Commun*. 268: 628-635, 2000.
39. Himpens B, Missiaen L, Casteels R: Ca²⁺ homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res*. 32: 207-219, 1995.

40. Christ GJ, Spray DC, Brink PR: Characterization of K currents in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Androl.* 14: 319-328, 1993.
41. Boylu U, Miroğlu C: Erektıl Disfonksiyonun Tarihçesi. *Androloji Bülteni*;11:48. 16, 2002.
42. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res.* Jan-Feb;17(1):58-62, 2005.
43. Brenot PH. Male impotence-A Historical Perspective. France, L' Esprit du Temps, 1994.
44. Lue TF. Penil ereksiyon fizyolojisi, erektıl disfonksiyon ve priapizmin patofizyolojisi. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (ed). *Campbell Üroloji* 8. baskı;2: 1591-1613, 2005.
45. Wespes E, Amar E, Hatzichristou DG, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y: EAU guidelines on erectile dysfunction. *Eur Urol.* March;41:1-5, 2004.
46. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 163:460-463, 2000.
47. Dean RC, Lue TF: Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am.* 32:379-95, 2005.
48. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG: Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Young Investigator's Award. *Radiology.* 174:1043-8, 1990.
49. Rajfer J, Rosciszewski A, Mehringer M: Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *J Urol.* 140:69-71, 1988.
50. Morales A, Buvat J, Gooren LJ: Endocrine aspects of Sexual Dysfunction in men. *J Sex Med.* Jul;1(1):69-81, 2004.
51. Abicht J: Testing the autonomic system. In, C, eds. Jonas U, Thoh W Steif. *Erectile Dysfunction.* SpringerVerlag. p.187-94, 1991.
52. Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.*128:492-7, 1982.
53. Tas I, Yağız On A, Altay B, Ozdedeli K: Spinal kord yaralanmalı hastalarda cinsel fonksiyon bozuklukları ve nörolojik düzey ile ilişkileri. *Türk Fiz. Tıp Rehab. Derg.* 52: 143-149, 2006.

54. Sipski ML: Seksüalite ve Özürlülük. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (ed) De Lisa JA. 4.baskı 2005 (Türkçe çeviri 2007: sayfa; 1583-1603).
55. Andersson KE, Wegner G: Physiology of penil erection. *Physiol Rev.* 75:191-236, 1995.
56. Ducharme S, Gill KM, Bergmen SB: Sexual functioning: Medical and psychological aspect in rehabilitation. De Lisa JA (ed) *Medicine Lippincott Co. Philadelphia* pp. 763-781, 1993.
57. Weinstein M, Roberts M: Sexual potency following surgery for rectal carcinoma. A follow up of 44 patients. *Ann Surg.*185:295-300, 1997.
58. Yeager ES, Van Heerden JA: Sexual dysfunction following proctocolectomy and abdominoperineal resection. *Ann Surg.*191:169-70, 1980.
59. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ: Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *JAMA.*251:903-10, 1984.
60. Lewis RW: Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.*28:209-216, 2001.
61. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A: The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.*49:822-830, 1997.
62. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson K-E, Althof S: Summary of the Recommendations on Sexual Dysfunctions in Men. *J Sexual Medicine.*1:6-23, 2004.
63. Morales A, Heaton JP: Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am.*28:279-288, 2001.
64. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A: Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: Reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol.*159:1921-1926, 1998.
65. Meuleman EJ, Diemont WL: Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.*22: 803-819, 1995.
66. Rosen RC, Leiblum SR, Spector IP: Psychologically based treatment for male erectile disorder: A cognitive-interpersonal model. *J Sex Marital Ther.* 20: 67-85, 1994.
67. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, Clayton A, Cuzin B, Derogatis L: Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. *J Sexual Medicine.* 1: 49-57, 2004.

68. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A: Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part I. *Urol Clin North Am.* 31:249-257, 2004.
69. Guay AT: Optimizing response to phosphodiesterase therapy: impact of risk-factor management. *J Androl.* 24:S59-62, 2003.
70. Rao DS, Donatucci CF: Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am.* 28: 309-319, 2001.
71. Rosen RC: Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am.* 28: 269-278, 2001.
72. Green BG, Martin S: Clinical assessment of sildenafil in the treatment of neurogenic male sexual dysfunction after the hype. *Neuro Rehabilitation.* 15: 101-105, 2000.
73. Moncada I, Jara J, Subira D, Castano I, Hernandez C: Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: Re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 46:357-360, 2004.
74. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R: Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology.* 62: 121-125, 2003.
75. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Junemann KP, Moncada I, Valiquette L, Casabe A, Pacheco C, Denne J, Knight J, Segal S, Watkins VS: Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol.* 45: 339-344, 2004.
76. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, Whitaker S, Hoover A, Novack D, Murphy A, Varanese L: Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 172:1036-1041, 2004.
77. Bischoff E, Schneider K. A conscious-rabbit model to study vardenafil hydrochloride and other agents that influence penile erection. *Int J Impot Res.*13:230-235, 2001.
78. Kloner RA: Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol.*27:I20-25, 2004.
79. Thadani U, Smith W, Nash S, Bittar N, Glasser S, Narayan P, Stein RA, Larkin S, Mazzu A, Tota R, Pomerantz K, Sundaresan P: The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile

- dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 40:2006-2012, 2002.
80. Vardi Y, Bulus M, Reisner S, Nassar S, Aboud L, Sprecher E, Gruenwald I. Effects of sildenafil citrate on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 43:544-551, 2003.
 81. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, Pereira A: Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol.* 172:1935-1940, 2004.
 82. Hagemann JH, Berding G, Bergh S, Sleep DJ, Knapp WH, Jonas U, Stief CG: Effects of visual sexual stimuli and apomorphine SL on cerebral activity in men with erectile dysfunction. *Eur Urol.* 43:412-420, 2003.
 83. Goldstein I: Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 12 (Suppl 1):S75-80, 2000.
 84. Montorsi F, Salonia A, Zanoni M, Pompa P, Cestari A, Guazzoni G, Barbieri L, Rigatti P. Current status of local penile therapy. *Int J Impot Res.* 14:S70-81, 2002.
 85. Goldstein I, Payton TR, Schechter PJ. A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction. *Urology.* 57:301-305, 2001.
 86. Levine LA, Dimitriou RJ: Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 28:335-41, 2001.
 87. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I: Intracavernous alprostadil alfadex is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra). *Urology.* 55:477-480, 2000.
 88. Porst H: The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol.* 155:802-815, 1996.
 89. Linet OI, Ogrinc FG: Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 334:873-877, 1996.
 90. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P, Payton TR, Krane RJ, Goldstein I. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol.* 158:1752-1758, 1997.

91. Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B, Albrecht D: Double-blind multicentre study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxislyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol.* 159:116-119, 1998.
92. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH: An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol.* 146:1564-1565, 1991.
93. McMahon CG, Samali R, Johnson H: Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol.* 162:1992-1997, 1999.
94. Vardi Y, Tejada I: Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology.* 49:749-752, 1997.
95. Lewis RW, Weldon K, Nemo K: Combined use of transurethral alprostadil and an adjustable penile constriction band in men with erectile dysfunction: results from a multicentre trial. *Int J Impot Res.* 10:S49 (365), 1998.
96. Montague DK, Angermeier KW: Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am.* 28:355-361, 2001.
97. Goldstein I, Newman L, Baum N, Brooks M, Chaikin L, Goldberg K, McBride A, Krane RJ: Safety and efficacy outcome of mentor alpha-1 inflatable penile prosthesis implantation for impotence treatment. *J Urol.* 157:833-839, 1997.
98. Mulcahy JJ: Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol.* 163:481-482, 2000.
99. Gündüz S, Yazıcıoğlu K: Seksüel disfonksiyonun tedavisi. *Nörorehabilitasyon, Nobel Tıp kitabevleri.* 309-330, 2000.
100. Erhan B, Bardak AN: Spinal Kord Hasarı Rehabilitasyonu. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon.* De Lisa JA (ed). 4.baskı. 1715 -51, 2007.
101. Linsenmeyer TA: Sexual function and infertility following spinal cord injury. *Phy Med Rehabil Clin N Am.* 11:141-156, 2000.
102. Göktepe S. Omurilik Yaralılarında Seksüel Disfonksiyonlar. 21.Ulusal Fiziksel ve Rehabilitasyon Kongresi özet kitabı. 122-124, 2007.
103. Lavrov I, Gerasimenko YP, Ichiyama RM, Courtine G, Zhong H, Roy RR, Edgerton VR: Plasticity of spinal cord reflexes after a complete transection in adult rats: relationship to stepping ability. *J Neurophysiol.* Oct;96(4):1699-710, 2006.
104. Tsuji I, Nakajima F, Morimoto J, Nounaka Y: The sexual function in patients with spinal cord injury. *Urol Int.* 12 :270-280, 1991.

105. Mittman N, Crown B: Erectile dysfunction in spinal cord injury: A cost-utility analysis. *J Rehabil Med.* 37:358-36, 2005.
106. Solar JM, Previreine JG, Denys P, Chartier E: Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured men: *Spinal Cord.* 45:169-173, 2007.
107. Sipski ML, Alexander CJ, Gomez-Marin O: Effect level and degree of spinal cord injury on male orgasm. *Spinal Cord.* 44:798-804, 2006.
108. Shin TY, Ryu JK, Jin HR, Piao S, Tumurbaatar M, Yin GN, Shin SH, Kwon MH, Song KM, Fang ZH, Han JY, Kim WJ, Suh JK: Increased Cavernous Expression of Transforming Growth Factor- β 1 and Activation of the Smad Signaling Pathway Affects Erectile Dysfunction in Men with Spinal Cord Injury. *J Sex Med.* Oct;4:1743-1762, 2010.
109. Lee CH, Shin JH, Ahn GJ, Kang KK, Ahn BO, Yoo M: Udenafil enhances the recovery of erectile function and ameliorates the pathophysiological consequences of cavernous nerve resection. *J Sex Med.* Jul;7(7):2564-71, 2010.
110. Jin HR, Chung YG, Kim WJ, Zhang LW, Piao S, Tuvshintur B, Yin GN, Shin SH, Tumurbaatar M, Han JY, Ryu JK, Suh JK: A mouse model of cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction: functional and morphological characterization of the corpus cavernosum. *J Sex Med.* Oct;7:1733-58, 2010.
111. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K: Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 7:524-40, 2010.
112. Donatucci CF, Wong DG, Giuliano F, Glina S, Dowsett SA, Watts S: Efficacy and safety of tadalafil once daily: considerations for the practical application of a daily dosing option. *Curr Med Res Opin.* 24:3383-92, 2008.
113. Porst H, Rajfer J, Casabé A, Feldman R, Ralph D, Vieiralves LF: Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 5:2160-9, 2008.
114. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP: Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol.* 55:334-47, 2009.
115. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J: Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int.* 101:203-10, 2008.

116. Mulhall JP, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC: The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med.* 2:532-42, 2005.
117. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 36:845-51, 2000.
118. Dishy V, Sofowora G, Harris PA, Kandcer M, Zhan F, Wood AJ: The effect of sildenafil on nitric oxide-mediated vasodilation in healthy men. *Clin Pharmacol Ther.* 70:270-9, 2001.
119. Gori T, Sicuro S, Dragoni S, Donati G, Forconi S, Parker JD: Sildenafil prevents endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion opening of adenosine triphosphatesensitive potassium channels: a human in vivo study. *Circulation.* 111:742-6, 2005.
120. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, Pili M, Rosano G, Spera G: Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res.* 19:200-7, 2007.
121. Porst H, Giuliano F, Glina S, Ralph D, Casabé AR, Elion- Mboussa A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 50:351-9, 2006.
122. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G: Efficacy and Safety of Tadalafil for Erectile Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *J Sex Med.* Jun;7(6):2192-200, 2010.
123. Levy R, Prince J, Billiar T: Nitric Oxide: A clinical primer, *Crit Care Med.* 33(12S):S492-S495, 2005.
124. Kozak AJ, Liu F, Funovics P, Jacoby A, Kubant R, Malinski T: Role of peroxynitrite in the process of vascular tone regulation by nitric oxide and prostanoids a nanotechnological approach. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 72:105-113, 2005.
125. Zhang R, Wang Y, Zhang L, Zhang Z, Tsang W, Lu M, Zhang L, Chopp M: Sildenafil (Viagra) induces neurogenesis and promotes functional recovery after stroke in rats. *Stroke.* Nov;33(11):2675-80, 2002.

126. Lagoda G, Jin L, Lehrfeld TJ, Liu T, Burnett AL: FK506 and sildenafil promote erectile function recovery after cavernous nerve injury through antioxidative mechanisms. J Sex Med. Jul;4(4 Pt 1):908-16, 2007.
127. Gür S, Öztürk B, Karahan S: Impaired endothelium dependent and neurogenic relaxation of corpus cavernosum from diabetic rats: improvement with L-arginine. Urol Res. 28:14-19, 2000.
128. Ender Ö: Kavernozaal nörotomi yapılan sıçanlarda sildenafil sitrat tedavisinin *in vitro* kavernozaal düz kas yanıtlarına etkisi: Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon. Uzmanlık Tezi. Ankara, 2003.
129. Yüksel S. Uzun süreli sildenafil sitrat tedavisinin sıçanlarda kavernozaal doku üzerinde *in vivo* ve *in vitro* etkisinin araştırılması: Taşiflaksin etkisi var mı? Uzmanlık Tezi. Ankara, 2008.