



1993  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı

DENEYSEL DÜŞÜK AKIMLI PRİAPİZM SIÇAN MODELİNDE  
APOPTOZİSİN ROLÜ VE KASPAZ İNHİBİTÖRÜNÜN EREKSİYON  
MEKANİZMASINA ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet Reşit GÖREN

Ankara, 2007



1993  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı

DENEYSEL DÜŞÜK AKIMLI PRİAPİZM SIÇAN MODELİNDE  
APOPTOZİSİN ROLÜ VE KASPAZ İNHİBİTÖRÜNÜN EREKSİYON  
MEKANİZMASINA ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet Reşit GÖREN

Tez Danışmanları  
Doç. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU  
Doç. Dr. Remzi ERDEM

Ankara, 2007

## Özet

Priapizm, seksüel istek ya da uyarı olmaksızın gelişen istenmeyen, devamlı ereksiyondur. Düşük akımlı, diğer bir ifade ile iskemik priapizm en sık görülen priapizm formudur. Uygun tedavi edilmeyen iskemik priapizme ikincil gelişen erektil disfonksiyon fizyopatolojisinde apoptozis önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, düşük akımlı priapizm fizyopatolojisindeki apoptozisin rolü ve apoptozis inhibitörü olan zVAD-fmk'nın priapizme bağlı gelişen erektil disfonksiyona etkileri sıçan modelinde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 24 adet erişkin *Sprague-Dawley* sıçan 4 eşit gruba ayrıldı. Bütün hayvanlarda vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturuldu ve kontrol grubu haricindeki hayvanlarda ereksiyonun 4 saat boyunca devamlılığı sağlanarak priapizm geliştirildi. Priapizm geliştirilmeden önce gruplarına göre hayvanlara DMSO (1 mL/kg *i.p.*), zVAD-fmk (1 mg/kg *i.p.*), %0.9 NaCl (1 mL/kg *i.p.*) uygulandı. Bu işlemden 14 gün sonra *en bloc* penis eksizyonu uygulanarak kavernoza dokular farmakolojik ve histopatolojik olarak incelemeye alındı.

İzometrik kasılma deneylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. İzometrik gevşeme deneylerinde ise priapizm oluşturulan hayvanlardan elde edilen kavernoza dokular, kontrol grubundakilerden daha az gevşedi. Priapizm oluşturulmadan önce zVAD-fmk uygulanan hayvanlardan elde edilen kavernoza dokular izometrik gevşeme deneylerinde kontrol grubundakilere benzerlik gösterdi. Priapizm oluşturulmadan önce DMSO uygulanan hayvanlardan elde edilen kavernoza dokularda izometrik gevşeme deneylerinde kontrol grubu ile benzerdi. Histopatolojik incelemede priapizm oluşturulan hayvanlardan elde edilen kavernoza dokularda ortalama %60.3 apoptozis tespit edilirken, priapizm oluşturulmadan önce zVAD-fmk ve DMSO uygulanan hayvanlardan elde edilen kavernoza dokularda ise sırası ile ortalama %27 ve %30.8 apoptozis tespit edildi. Kontrol grubundaki hayvanlardan elde edilen kavernoza dokularda ise apoptozis ortalama %31.8 oranında bulundu.

Bu bulgular, iskemik priapizmin kavernoza dokunun özellikle gevşeme fazı olmak üzere erektil fonksiyonlarında kalıcı hasara neden olduğunu göstermektedir. Priapizmde gelişen apoptozisin, zVAD-fmk ile engellenmesi erektil fonksiyonun korunması konusunda gelecek vadettirmektedir.

## Summary

Priapism is a persistent unwanted erection that is not associated with sexual desire or sexual stimulation. Low-flow or ischemic priapism is the most common form of priapism. Apoptosis plays an important role in secondary erectile dysfunction due to inappropriately treated ischemic priapism. In this study, the role of apoptosis in the physiopathology of low-flow priapism and the effects of zVAD-fmk, an inhibitor of apoptosis, on erectile dysfunction due to low-flow priapism was studied on a rat model.

Twenty-four adult Sprague-Dawley rats were equally assigned into 4 groups. In all rats but those in the control group erections were obtained by vacuum method and maintained for 4 hours to develop priapism. Before the development of priapism DMSO (1 mL/kg *i.p.*), zVAD-fmk (1 mg/kg *i.p.*), %0.9 NaCl (1 mL/kg *i.p.*) were administered to the corresponding groups. After 14 days following this procedure penile *en bloc* excision was performed and cavernous tissues were investigated pharmacologically and histopathologically.

Isometric contraction experiments revealed no difference between groups. In isometric relaxation experiments however, the cavernosal tissues obtained from priapism-developed rats relaxed less than those obtained from the control group. Cavernosal tissues obtained from zVAD-fmk pretreated rats showed similar relaxation patterns as in the control groups. Also cavernosal tissues obtained from DMSO pretreated rats revealed similar isometric relaxation responses with the controls. In histopathological investigations, a mean of 60.3% apoptosis was determined in the cavernosal tissue obtained from priapism-developed rats, the average values for apoptosis determined in the cavernosal tissues obtained from zVAD-fmk- and DMSO- pretreated rats were 27% and 30.8%, respectively. A mean of 31.8% apoptosis was determined in the cavernosal tissues obtained from the control group.

These findings denote that ischemic priapism causes permanent damage on erectile functions, particularly on relaxation of the cavernosal tissue. Inhibition of priapism induced apoptosis with zVAD-fmk seems promising on preserving erectile functions.

# İçindekiler

	<i>Sayfa</i>
Özet.....	<i>iii</i>
Summary.....	<i>iv</i>
İçindekiler.....	<i>v</i>
Kısaltmalar .....	<i>vii</i>
Şekiller Dizini.....	<i>ix</i>
Tablolar Dizini.....	<i>xi</i>
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler .....	2
2.1 Tarihçe .....	2
2.2 Anatomi .....	3
2.2.1 Korpus Kavernozum .....	3
2.2.2 Korpus Spongiozum.....	3
2.2.3 Arterler .....	4
2.2.4 Venöz Drenaj.....	5
2.2.5 Penisin İnnervasyonu .....	6
2.3 Fiziyoloji.....	7
2.4 Priapizm.....	11
2.4.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji .....	12
2.4.2 Fizyopatoloji.....	14
2.4.3 Priapizm Çeşitleri.....	15
2.4.4 Tanı.....	15
2.4.5 Tedavi.....	16
2.5 Apoptozis.....	19
2.5.1 Apoptozisin Düzenlenmesi ve Etki Mekanizması .....	21
2.5.2 Apoptozisin Saptanması.....	24
2.6 Priapizm ve Apoptozis.....	24
3. Gereç ve Yöntem.....	25
3.1 Deney Hayvanları .....	25
3.2 Deneyler Sırasında Kullanılan Anestezi .....	26
3.3 Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması .....	26
3.4 Kavernoza Doku Örneklerinin Hazırlanması .....	28

3.5	İzole Organ Banyosu .....	30
3.6	İlaçlar .....	31
3.6.1	<i>In-vivo</i> Uygulanan İlaçlar .....	31
3.6.2	<i>In-vitro</i> Uygulanan İlaçlar .....	31
3.7	Deneyler.....	32
3.7.1	İzometrik Kasılma Deneyleri .....	32
3.7.2	İzometrik Gevşeme Deneyleri.....	32
3.7.3	Nitrik Oksit Sentaz ve Guanilat Siklaz Enzim İnhibisyonunun İzometrik Kasılma ve Gevşemeye Etkisi .....	33
3.8	Histopatolojik Değerlendirme .....	33
3.9	İstatistiksel Analiz .....	34
4.	Bulgular .....	35
4.1	İzometrik Kasılma Deneyleri.....	35
4.2	İzometrik Gevşeme Deneyleri .....	38
4.2.1	Asetilkolin ile İzometrik Gevşeme Deneyleri .....	38
4.2.2	L-Arjinin ile İzometrik Gevşeme Deneyleri .....	41
4.2.3	Sodyum Nitroprussit ile İzometrik Gevşeme Deneyleri .....	43
4.3	Kontrol Grubu Bulguları.....	44
4.4	Priapizm Grubu Bulguları.....	45
4.5	Priapizm+zVAD-fmk Grubu Bulguları .....	45
4.6	Priapizm+DMSO Grubu Bulguları.....	46
4.7	Histopatolojik Bulgular .....	46
4.7.1	Işık Mikroskopisi Bulguları .....	46
4.7.2	TUNEL Yöntemi ile Elde Edilen Bulgular .....	47
5.	Tartışma.....	49
6.	Sonuç ve Öneriler .....	56
7.	Kaynaklar .....	57

## Kısaltmalar

**ATP:** Adenozin trifosfat

**ACh:** Asetilkolin

**AIF:** *Apoptosis inducing factor* (Apoptozisi indükleyen faktör)

**Apaf-1:** *Apoptotic protease activating factor 1* (Apoptotik proteaz aktive eden faktör 1)

**AUA:** *American Urological Association* (Amerikan Üroloji Birliği)

**cGMP:** Siklik guanozin monofosfat

**DDV:** Derin dorsal ven

**Diablo:** *Direct IAP binding protein with low pI* (Düşük pI değerli doğrudan IAP bağlayan protein)

**DMSO:** Dimetilsülfoksit

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**DPA:** Dorsal penil arter

**EC<sub>50</sub>:** *Median effective concentration* (Ortanca etkin konsantrasyon)

**eNOS:** Endotelyal nitrik oksit sentaz

**FADD:** *Fas Associated protein with Death Domain* (*Fas* ile ilişkili hücre ölümü zinciri)

**FE:** Fenilefrin

**I/R:** İskemi-Reperfüzyon

**IAP:** *Inhibitor of apoptosis* (Apoptozis inhibitörü)

**ICE:** *Interleukin converting enzyme* (İnterlökin dönüştürücü enzim)

**i.p.:** İntraperitoneal

**iNOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

**L-Arg:** L-Arjinin

**L-NAME:** Nitro-L-Arjinin Metil Ester

**mNOS:** Mitokondriyal nitrik oksit sentaz

**nNOS:** Nöronal nitrik oksit sentaz

**NO:** Nitrik oksit

**NOHA:** NG-OH-Arginine

**NOS:** Nitrik oksit sentaz

**ODQ:** 1+1- [1, 2, 4] Oxadiazolo [4, 3-a] quinoxalin-1-one

**PDE5:** Fosfodiesteraz tip 5

**PHÖ:** Programlı hücre ölümü

**PUMA:** *p53 up-regulated modulator of apoptosis* (Apoptozisin p53 ile regüle edilen modölatörü)

**ROS:** *Reactive oxidative species* (Reaktif oksidatif türler)

**Smac:** *Second mitochondria-derived activator of caspase* (Mitokondriden salınan ikinci kaspaz aktivatörü)

**SNP:** Sodyum nitroprussit

**TUNEL:** *Terminal deoxytransferase mediated bio-dUTP Nick End Labeling* (Terminal deoksitransferaz aracılı bio-dUTP son uç işaretleme)

**zVAD-fmk:** N-CBZ-Val-Al-Asp(O-Me) florometil keton



## Şekiller Dizini

	<i>Sayfa</i>
Şekil 2.1: Toprağın bereketi tanrısı <i>Priapus</i> .....	2
Şekil 2.2: Penis aksiyel kesit anatomisi.....	3
Şekil 2.3: Penisin kesitsel anatomisi .....	4
Şekil 2.4: Penisin arter ağı.....	5
Şekil 2.5: Penisin venöz drenajı .....	6
Şekil 2.6: Penisin innervasyonu.....	7
Şekil 2.7: Flask durumda korpus kavernozum ve damarlar .....	8
Şekil 2.8: Ereksiyon sırasında korpus kavernozum ve damarlar.....	9
Şekil 2.9: NO ve türevlerinin oluşumu.....	10
Şekil 2.10: Priapizm tedavi algoritması (AUA; 2003, Rees RW ve ark.; 2002).....	17
Şekil 2.11: Apoptozis ve nekrozun morfolojik farklılıkları .....	20
Şekil 2.12: Kaspaz-bağımlı apoptozis şeması .....	22
Şekil 2.13: Kaspaz bağımsız apoptozis şeması .....	23
Şekil 3.1: Ereksiyon oluşturmak için kullanılan enjektör ve lastik tüp.....	26
Şekil 3.2: Vakum ile ereksiyon oluşturulması.....	27
Şekil 3.3: Priapizm oluşturulması.....	27
Şekil 3.4: Penisin <i>en bloc</i> rezeksiyonu .....	28
Şekil 3.5: Korpus kavernozumların izolasyonu.....	29
Şekil 3.6: Kavernoza dokuların izole organ banyosu sistemi için hazırlanması .....	29
Şekil 3.7: Solda izole organ banyosu sistemi ve sağda izole organ banyosunda kavernoza doku örneği.....	30
Şekil 3.8: Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) izometrik kasılma deneylerinden elde edilen örnek trase .....	32
Şekil 3.9: Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde izometrik gevşeme deneylerinden elde edilen örnek traseler.....	33
Şekil 4.1: Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) ile oluşturulan konsantrasyon-kasılma eğrileri.....	35
Şekil 4.2: Sıçan korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) konsantrasyon- kasılma eğrilerine L-NAME ( $10^{-3}$ M) ve ODQ ( $10^{-3}$ M) inkübasyonlarının etkisi .....	37

Şekil 4.3: Gruplara göre, fenilefrinle ( $10^{-4}$ M) ön kasılma uygulanmış sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde asetilkolin (ACh) ile oluşan konsantrasyon-gevşeme eğrileri.....	38
Şekil 4.4:Fenilefrin ( $10^{-4}$ M) ile ön kasılma uygulanmış, sıçan korpus kavernozum şeritlerinde L-NAME ( $10^{-3}$ M) ve ODQ ( $10^{-3}$ M) inkübasyonlarının asetilkolin (ACh) ile oluşturulan konsantrasyona bağımlı gevşemelere etkileri .....	39
Şekil 4.5: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$ M) ile ön kasılma uygulanmış, sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde asetilkolin (ACh)'in konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına L-NAME ( $10^{-3}$ M) inkübasyonu ile oluşturulan NOS inhibisyonunun etkisi .....	40
Şekil 4 6: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$ M) ile ön kasılma oluşturulan, sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde, asetilkolin (ACh) konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına ODQ ( $10^{-3}$ M) inkübasyonu ile oluşturulan guanilat siklaz inhibisyonunun etkisi.....	41
Şekil 4 7: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$ M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde L-Arjinin (L-Arg)'in konsantrasyona bağımlı gevşeme eğrileri.....	42
Şekil 4 8: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$ M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde L-Arjinin (L-Arg)'in konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına L-NAME ( $10^{-3}$ M) inkübasyonu ile oluşturulan NOS inhibisyonunun etkisi .....	42
Şekil 4.9: Fenilefrin ( $10^{-4}$ M) ile ön kasılma uygulanmış, sıçan korpus kavernozum şeritlerinde L-NAME ( $10^{-3}$ M) inkübasyonunun L-Arjinin (L-Arg) ile oluşturulan konsantrasyona bağımlı gevşemelere etkileri .....	43
Şekil 4.10: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$ M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde sodyum nitroprussit (SNP) konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına ODQ ( $10^{-3}$ M) inkübasyonu ile oluşturulan guanilat siklaz inhibisyonunun etkisi.....	44
Şekil 4.11: TUNEL yöntemi ile apoptozisin gösterilmesi.....	48

## Tablolar Dizini

	<i>Sayfa</i>
Tablo 2.1: Priapizme neden olan etiyolojik faktörler .....	13
Tablo 2.2: Düşük ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında ölçütler .....	16
Tablo 2.3: Priapizm tedavisinde kullanılacak çeşitli ilaçlar, dozları ve uygulama yöntemleri .....	18
Tablo 2.4: Apoptoziste rolü olan proteinler .....	23
Tablo 4.1: Fenilefrinin etki gücünün gruplara göre karşılaştırılması (EC <sub>50</sub> ).....	36

## 1. Giriş ve Amaç

Seksüel istek veya uyarı olmaksızın gelişen, devamlı ve istenmeyen ereksiyon “priapizm” olarak isimlendirilmektedir. Priapizm insidansı erkeklerde fazla değildir (1.5/100.000), kadınlarda da çok ender olarak görülmektedir. Priapizm klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkmaktadır. Düşük akımlı, iskemik ya da anoksik priapizm en sık görülen şeklidir ve tedavi edilmediğinde kavernoza kaslar nekroza gitmekte, sonuçta kavernoza fibrozis ve erektil disfonksiyon gelişmektedir. Bu durum kompartman sendromunun bir örneğidir ve acil tedavi gerektirmektedir. Yüksek akımlı, iyi oksijenlenmiş priapizm ise sıklıkla kavernoza arter yaralanmasının eşlik ettiği, penil veya perineal yaralanmalarda görülür. Bu durum idiyopatik olarak da görülebilir. Tekrarlayan (kekeme) priapizm ise sıklıkla orak hücreli anemide görülmektedir fakat bununla sınırlı değildir. Tekrarlayan priapizmde genellikle yüksek akımlı priapizm görülürse de düşük akımlı ve anoksik hale dönüşebilmektedir (1). Düşük akımlı priapizm, kavernoza dokuda azalan pO<sub>2</sub>, pH ve artan pCO<sub>2</sub> değerlerine neden olmaktadır (2). Metabolik değerlerdeki bozulma kavernoza dokuda oksidatif fosforilasyonu bozmakta ve sonuçta hücre içi adenosin trifosfat (ATP) miktarı hücrenin yaşamını devam ettirebileceği seviyenin altına düşmekte ve apoptotik süreci başlatmaktadır (3). Kavernoza düz kastaki ultrastrüktürel değişimler, priapizmi takip eden 12 saat içinde görülmektedir (4).

Son yıllarda apoptozis mekanizması üstünde çok çalışılmaktadır. Bu çalışmalar göstermiştir ki apoptozisin başlangıcında ve geri dönüşsüz sürece girmesinde “kaspaz” enzim ailesi rol almaktadır (5). Kaspaz enzimlerinin N-CBZ-Val-Al-Asp(O-Me) florometil keton (zVAD-fmk) molekülleri ile inhibe edilmesi apoptotik süreci durdurabilmektedir (6).

Çalışmamızda, sıçan düşük akımlı priapizm modelinde, kavernoza düz kasta meydana gelen fonksiyonel değişimlerin tanımlanması ve zVAD-fmk ile bu değişimlerin önlenebilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1 Tarihçe

Priapizm çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Yunan mitolojisinde ve eski Mısır yazıtlarında adı geçmektedir. Priapizm ismi de Yunan ve Ege mitolojisinde toprağın bereketi tanrısı, *Afrodit*'in oğlu *Priapus*'tan türetilmiştir (Şekil 2.1). *Dionysos* ve *Afrodit*'in birlikteliğini duyan *Hera* (*Zeus*'un karısı) *Afrodit*'in karnındaki çocuğa lanet etmiş ve çocuk çirkin, vücudu şekilsiz ve boyuna yakın bir büyüklükte penis ile doğmuştur. *Afrodit* çocuğundan utanmış ve onu bugün Lapseki olarak bilinen yerde bir tarlada terk etmiştir. Tarlalarda büyüyen *Priapus*, tıpkı kendisi gibi toprakla büyüyen ve yetişen herşeye güç ve bereket vermiştir. Bu onu “Bereket Tanrısı” yapmış ve çok büyük olan penisini de güç sembolü haline getirmiştir (7, 8).



Şekil 2.1: Toprağın bereketi tanrısı *Priapus*.

Eski Mısır *Ebers* papirüslerinde priapizmle ilgili bilgiler ve tedavi için reçeteler bulunmaktadır (8).

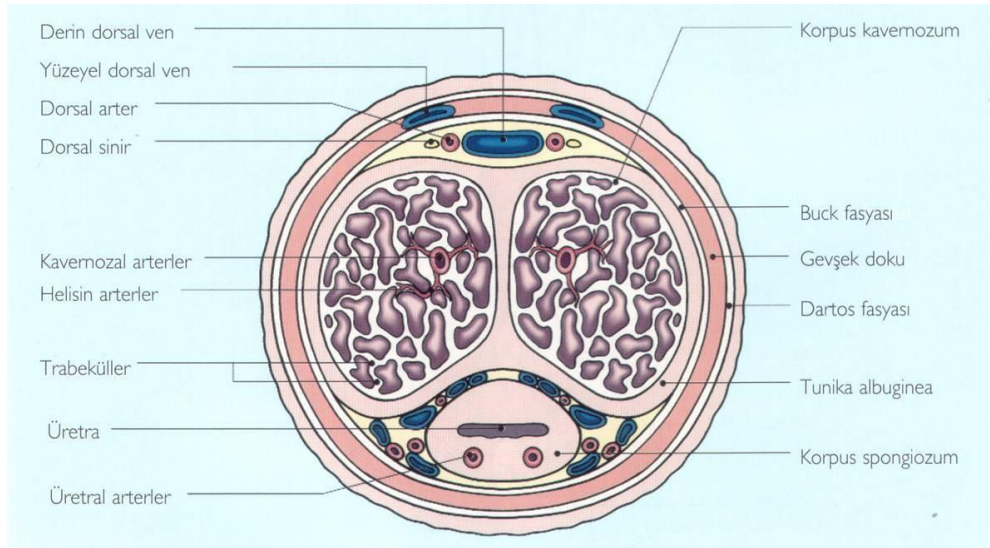
Priapizm ilk kez 1616'da *Petraens* tarafından “*Gonorrhoea, Satyriasis et Priapisme*” başlıklı makalede tanımlanmıştır (9). İlk İngilizce literatür ise 1845'te *Tripe* tarafından seksüel uyarı sonrasında veya bağımsız olarak gelişen, devamlı penil ereksiyon olarak tanımlanmıştır (10).

## 2.2 Anatomi

İnsan penisi, 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 iskiokavernoz kasları içerir (11).

### 2.2.1 Korpus Kavernozum

İki tanedir. Penisin üçte iki dorsalinde yer alır. Tümesans ve rijidite sırasında çok sayıda sinüzoid kanla dolar. Korpus kavernozumları ayıran septumdaki fenestrasyonlar iki taraftaki sinüzoidler arasında geçişi sağlar (Şekil 2.2) (11).

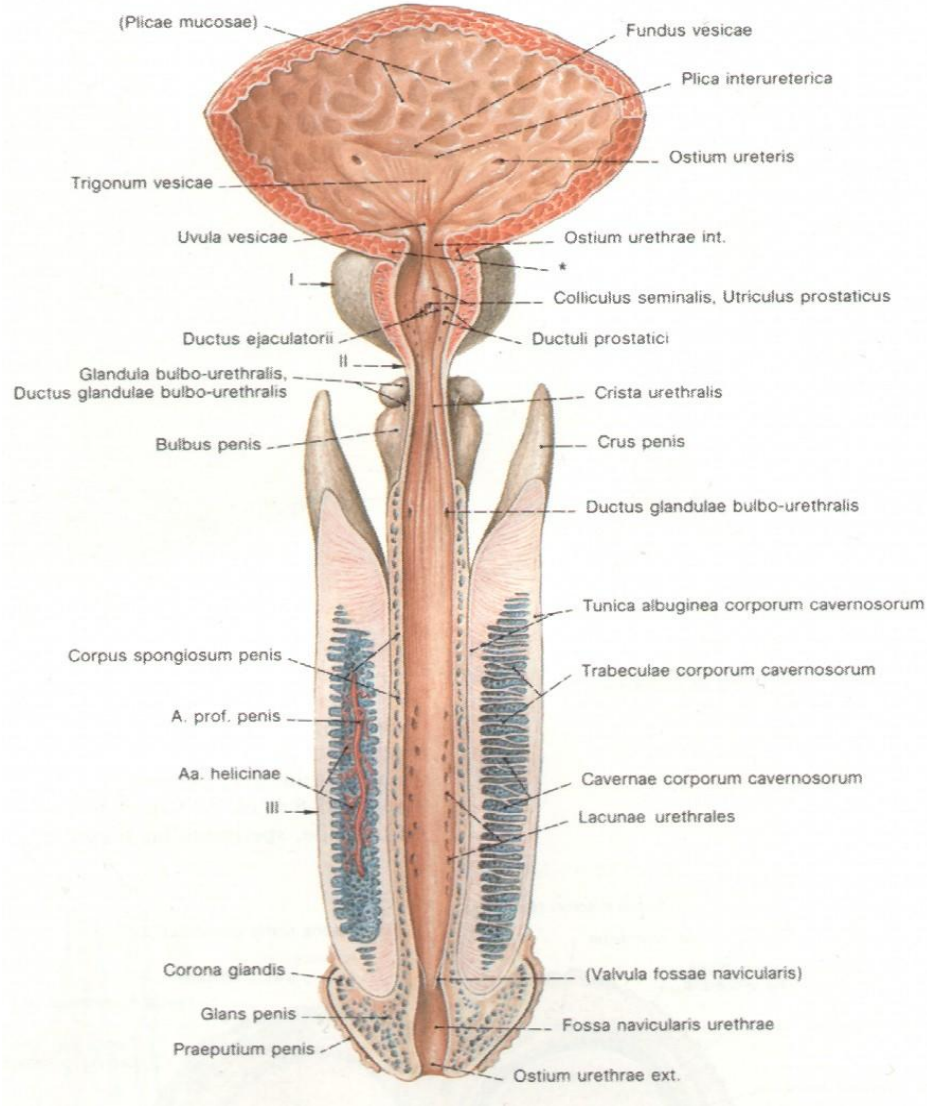


Şekil 2.2: Penis aksiyel kesit anatomisi

### 2.2.2 Korpus Spongiozum

Penisin üçte bir ventralinde bulunan tek bir yapıdır. Üçte iki distal üretrayı içerir. Penisin ereksiyonuna önemli katkısı yoktur (11).

Buck fasyası, penisin bu üç silindirik erektil yapısını sarar. Bu fasyadan oluşan fibröz bir septum kavernöz cisimleri spongiöz cisimden ayırır. Her korpus kavernozum Buck fasyasının altında, tunika albuginea olarak adlandırılan kalın fibröz bir kapsülle sarılıdır. Penis, Buck fasyasının üzerinde içten dışa doğru; ince bir fasya (Colles fasyası), gevşek cilt altı dokusu ve cilt ile çevrilidir. Sinüzoidler endotel ile döşeli boşluklardır. Bunlar gevşek bağ dokusu ve düz kas trabekülleri ile çevrili, nörojenik uyarılara hassas aktif kontraktıl birimlerdir (Şekil 2.3) (11).

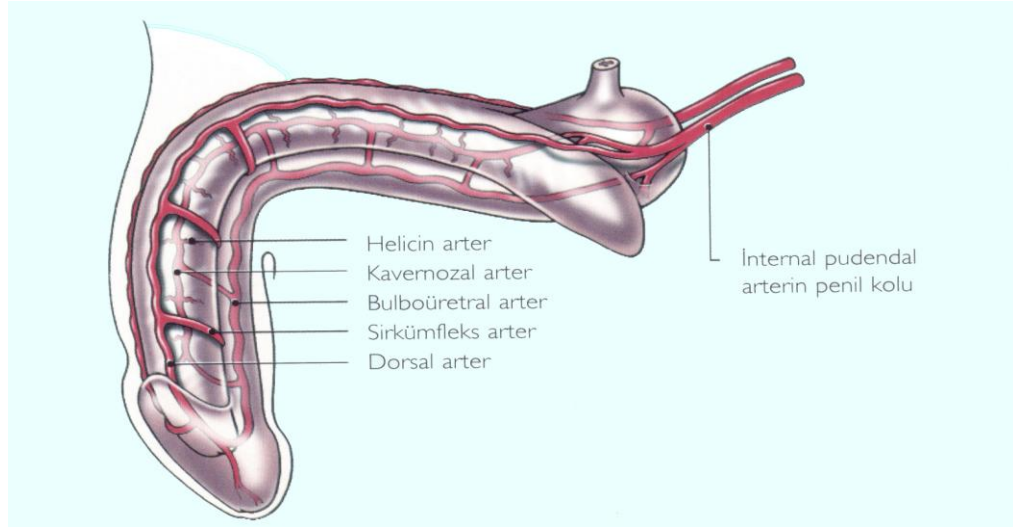


Şekil 2.3: Penisin kesitsel anatomisi

### 2.2.3 Arterler

Eretil dokunun ana arteri, internal iliak arterin terminal dalı olan internal pudental arterdir. Her iki tarafta internal pudental arterler penis köküne girmeden önce birer

perineal, bulber ve küçük üretral dal verirler ve penil arter olarak devam ederler. Penil arterler penis kökünde dorsal penil arter (DPA) ve kavernoöz arter olmak üzere ikiye ayrılır. DPA'ler primer olarak glans ve penis derisini kanlandırırlar. DPA'ler ile kavernoöz arterler arasında sık anastomozlar bulunur. DPA penisin dorsal yüzünde glansa doğru uzanır ve glansta kısa helisin arterler halinde son bulur. Normal durumlarda her kavernoöz cisim kendi kavernozaal arteri ile beslenir. Kavernozaal arterler her bir kavernoöz cismin ortasında ya da mediale doğru hafifçe ekzantrik yerleşim gösterirler ve sinüzoidal boşluklara küçük dallar verirler. Eretil doku kan akımının asıl kaynağı kavernozaal arterlerdir (Şekil 2.4) (11). Bununla birlikte penil arteryel anatomide anlamlı varyasyonlar bulunabilir. Bookstein ve Leng, erektil disfonksiyonlu 25 hastada yaptıkları bir araştırmada, olguların %80'inden fazlasında klasik anatomiden farklı önemli varyasyonlar saptamışlardır (12).

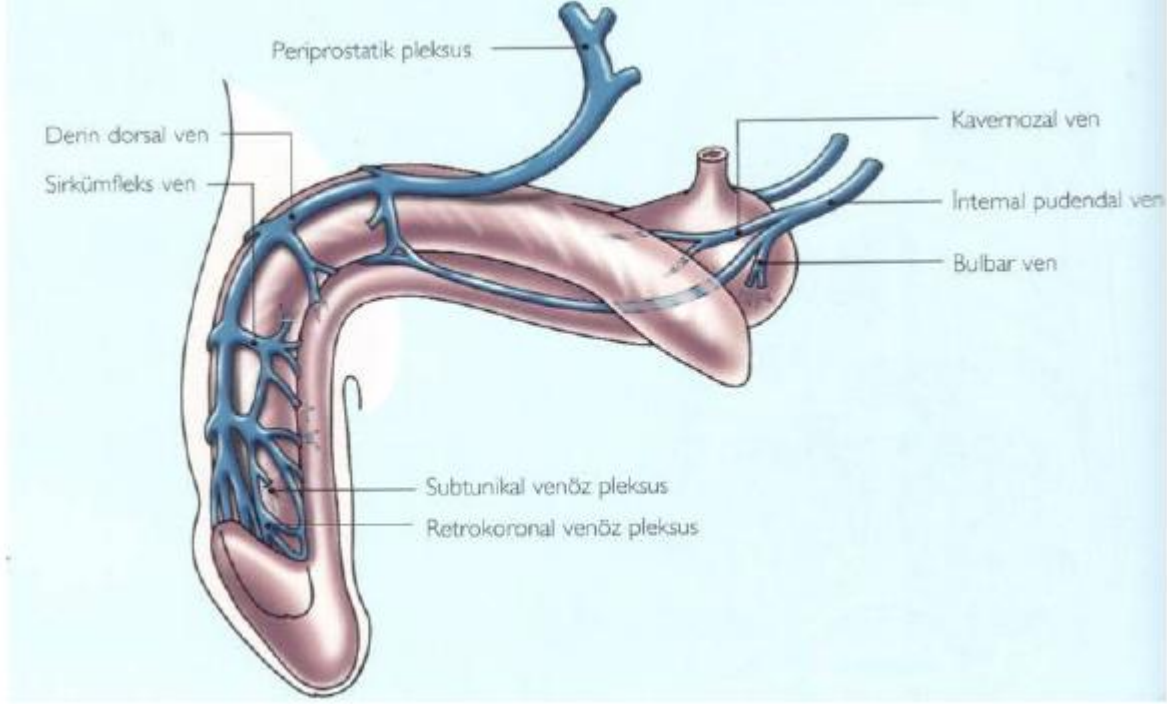


Şekil 2.4: Penisin arter ağı

#### 2.2.4 Venöz Drenaj

Kavernoöz cisimlerin venöz drenajı emisser ya da sirkumfileks venler aracılığı ile derin dorsal vene (DDV) olur. DDV retropubik venöz pleksusa dökülür. Kavernoöz cisimlerin proksimal kısmının drenajını sağlayan kavernoöz venler, spongiyöz cismi drene eden üretral venlerle birleşerek internal pudendal vene; deri ve derialtı dokusunu drene eden süperfisyal dorsal ven ise eksternal pudendal vene dökülür. Kavernoöz cisimlerin venöz drenajı retropubik pleksus ve internal venler aracılığı ile internal iliak vene olurken, penisin süperfisyal venöz drenajı eksternal pudendal venler aracılığı ile eksternal iliak vene olmaktadır (Şekil 2.5) (11).

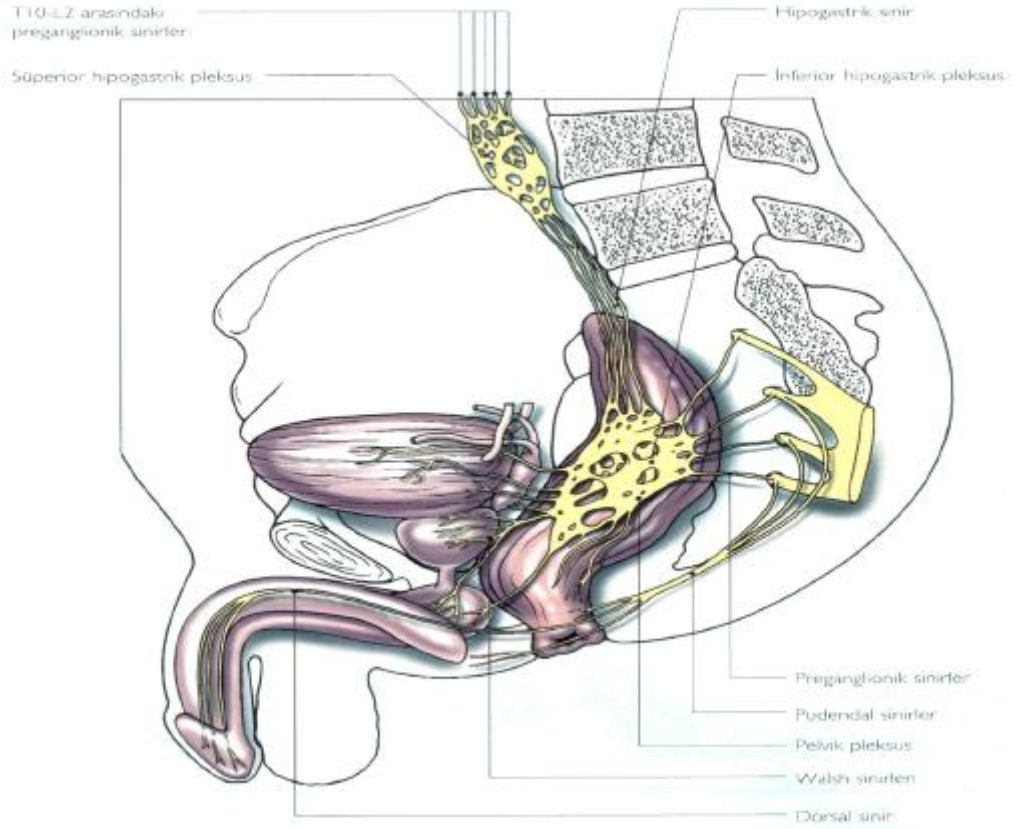




Şekil 2.5: Penisin venöz drenajı

### 2.2.5 Penisin İnnervasyonu

Penis derisi ve glans penisten gelen duyuyu ileten sinir lifleri dorsal penil sinir yolu ile pudendal sinire katılırlar. Glans penisin parasempatik innervasyonunu sağlayan liflerin kökeni S2-4'dür ve nervus erigentes (*nn. splanchnici pelvici*) aracılığı ile pelvik pleksusa ulaşırlar. Ejakülasyonu sağlayan sempatik liflerin çıkış merkezi ise L1-2 spinal segmentleridir (Şekil 2.6) (11).

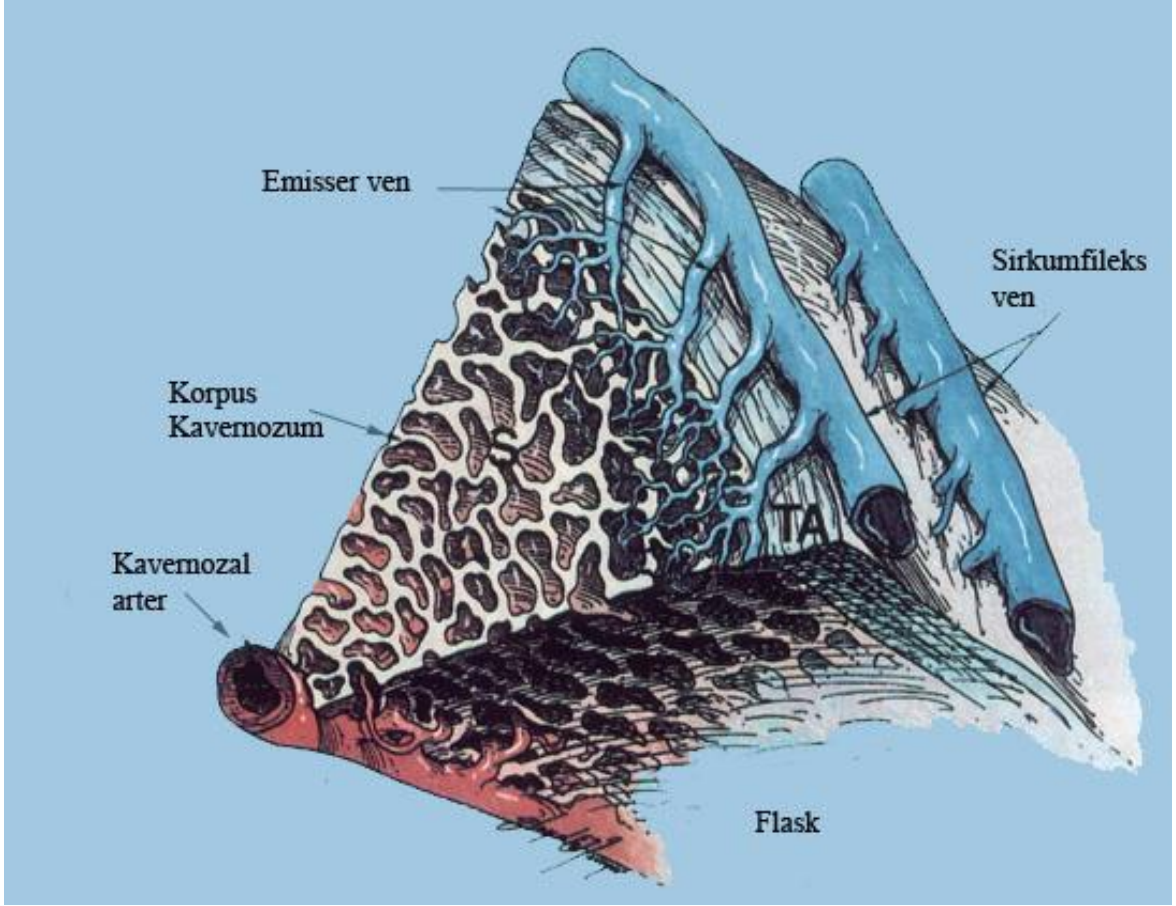


**Şekil 2.6:** Penisin innervasyonu

### 2.3 Fizyoloji

Ereksiyon, kavernoöz arteriyoller, venüller ve sinüzoidlerdeki düz kasların tonusu ile düzenlenen kompleks bir hemodinamik olaydır. Flask bir peniste, bazal alfa-adrenerjik stimülasyon, kavernoza arterioller ve korporal sinüzoidlerin düz kaslarını kontrakte durumda tutar. Flask durumunda içeriye doğru akıma vasküler rezistans artmış olmasına rağmen venöz dönüş kısıtlanmamıştır. Sinüzoidal boşlukları drene eden venüller korpus kavernozumların dış fibroelastik tunikaları altında bir pleksus içinde birleşirler.

Flask evrede kavernoöz cisimlere sadece metabolik faaliyetlere yetecek kadar kan akımı olmaktadır. Sinüzoidler kontrakte durumda iken tunika albuginea ile sinüzoid duvarları arasında seyreden venüller açık olup venöz drenaj serbestçe olmaktadır (Şekil 2.7) (13).

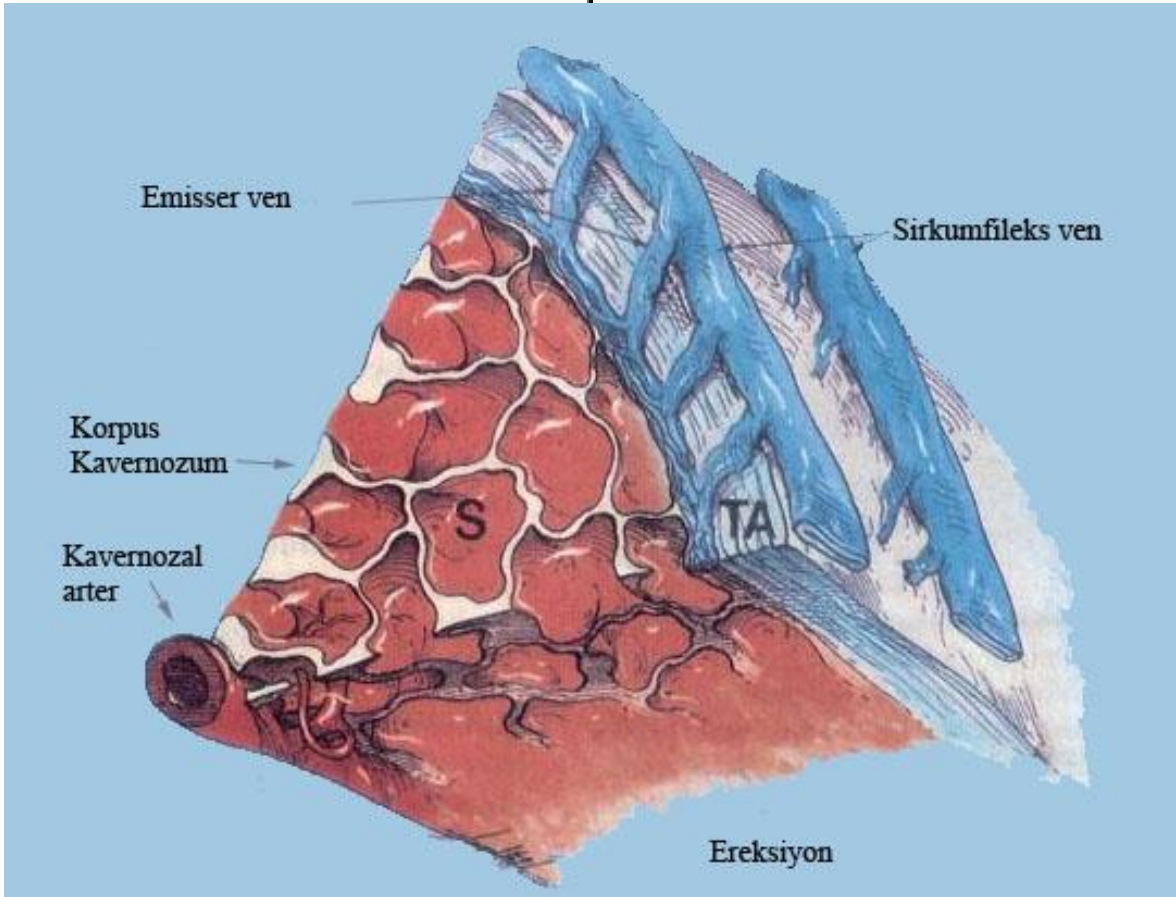


Şekil 2.7: Flask durumunda korpus kavernozum ve damarlar

Penil ereksiyon;

- Seksüel uyarı ile kavernoza sinirlerden düz kas gevşemesini sağlayacak nörotransmitter salınması
- Hem sistolik, hem de diastolik fazda artmış kan akımı için arteriyol ve arterlerde dilatasyon
- Genişleyen sinüzoidlerde kanın depolanması
- Subtunikal venlerin, tunika albuginea ve periferik sinüzoidler arasında kompresyonu ile venöz geri dönüşte azalma (Tümesans fazı)
- Tunikanın gerilmesiyle, içteki sirküler ve dıştaki longitudinal tabakalar arasındaki emissar venlerin kapanması ile venöz geri dönüşün en aza inmesi
- Kavernoza içi basıncın artması (yaklaşık 100 mmHg) ile penisin ereksiyon konumunu alması (Tam ereksiyon fazı)
- İskiyokavernoza kasların kasılması ile kavernoza basıncın daha da artması (birkaç yüz mmHg) (rijid ereksiyon fazı)

ile gerçekleşir (Şekil 2.8) (13).

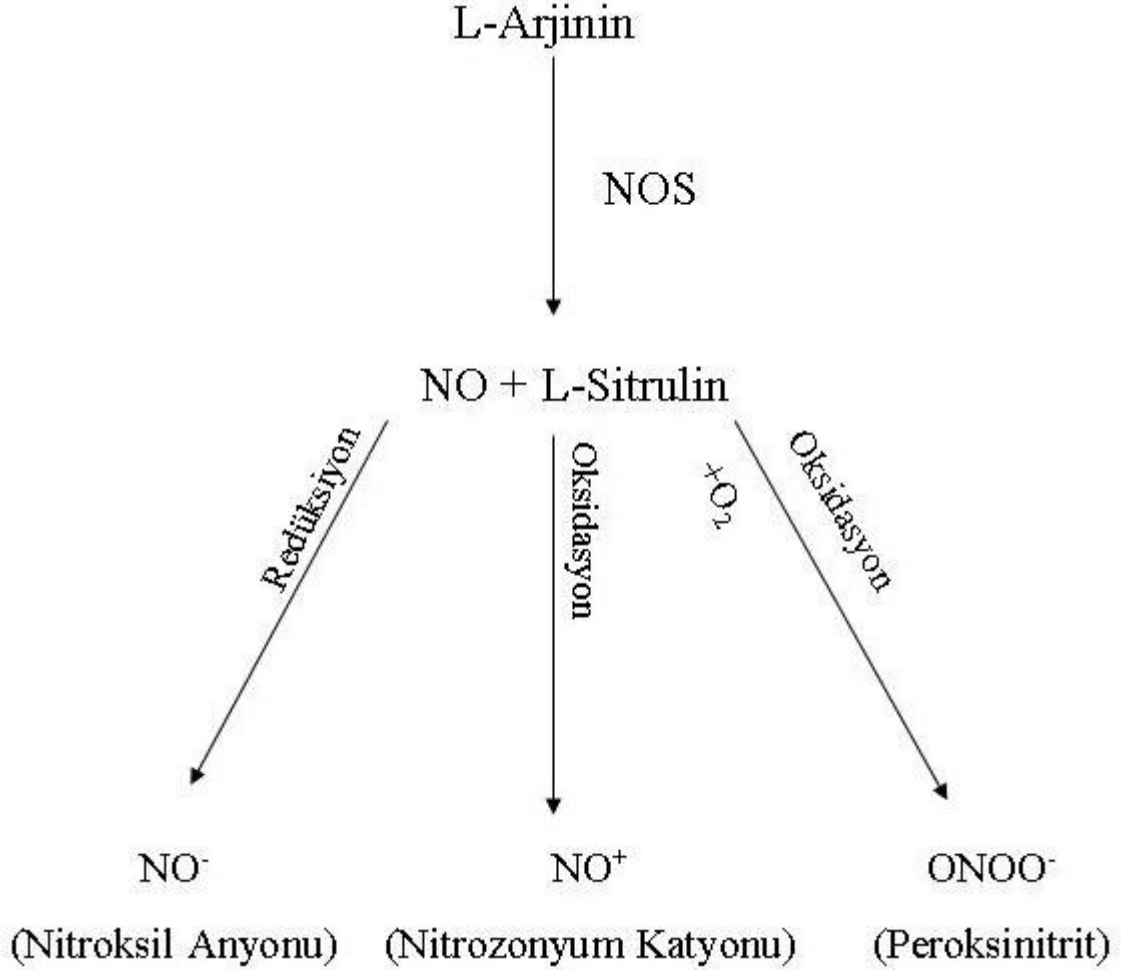


Şekil 2.8: Ereksiyon sırasında korpus kavernozum ve damarlar

Penil ereksiyonu başlatan ve yöneten nöromedyatör nitrik oksittir. Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizörlüğünde L-Arjinin (L-Arg)'in L-Sirtuline dönüşmesi sırasında meydana gelmektedir (Şekil 2.9). Bu tepkimeden meydana gelen NO, çözünebilir guanilat siklaz enzimini aktive ederek, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini artırmakta ve sonuçta arteriyel ve kavernozal düz kasta gevşeme meydana gelmektedir (14). NOS'un başlıca 3 farklı izoformu tanımlanmıştır. Bunlar;

- NOS Tip 1 (nöronal NOS veya nNOS)
- NOS Tip 2 (indüklenebilir NOS veya iNOS)
- NOS Tip 3 (endotelyal NOS veya eNOS)

NOS Tip 1 ve NOS Tip 3, Temel NOS (*constitutive* NOS veya cNOS) olarak adlandırılır. Ayrıca yakın zamanda tanımlanan ve mitokondriyal NOS (mNOS) olarak isimlendirilen yeni bir form da bulunmaktadır. Tanımlanan NOS izoformları arasında penil ereksiyon mekanizmasında en önemli rolü arteriyel vazodilatasyon oluşturması nedeni ile eNOS oynamaktadır.



Şekil 2.9: NO ve türevlerinin oluşumu

Kavernöz arterdeki basınç ve akım, ereksiyon sürecinin arteryel yeterliliğini belirler. Arteriyel akım azalır veya kanın venöz geri dönüşü artarsa detümesans oluşur.

Pudental ve kavernöz arteryel akımların ve intrakorporal basınçların gözlenmesi sonucu ereksiyonun;

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

olmak üzere 5 faza bölünebileceği gösterilmiştir (15).

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 (16). Köpeklerde ise detümesansın 3 fazdan oluştuğu gösterilmiştir (17).

- Başlangıç fazı; İntrakavernoözal basınçta küçük bir artış (kavernoöz düz kasın kasılmasına bağlı) ile arteriyel akımın azalması
  - İkinci faz; İntrakavernoözal basıncın yavaş yavaş azalması (Tunikal gerginliğin azalması ile emisser venlerin açılmaya başlamasına bağlı)
  - Üçüncü faz; İntrakavernoözal basıncın çok hızlı azalması (Venöz geri dönüşün tam olarak sağlanmasına bağlı)
- olarak özetlenebilir.

## 2.4 Priapizm

Priapizm terimi, penil flastisitenin devam ettirilemediği ve detümesans mekanizmasının kontrolündeki bozukluğun eşlik ettiği persistan ereksiyon halini tanımlar. Priapizm sırasında kavernoöz sinüslerde kan birikmeye devam etmektedir ve zaman içinde ağırlı bir ereksiyon haline dönüşmektedir. Korpus kavernoöz rijid ve ağırlı iken; korpus spongiozum ve glans penis yumuşak ve etkilenmemiştir (18).

Priapizmin sınıflandırılması fizyopatolojiye –Düşük akımlı (iskemik), yüksek akımlı (iskemik olmayan)- ; etiolojiye –primer, sekonder, idyopatik-; veya tekrarlamaya sıklığına –tekrarlayan, tekrarlamayan- göre yapılabilmektedir. Günümüzde kabul edilen sınıflama ile priapizm 3 grupta incelenmektedir.

- Düşük akımlı (İskemik) priapizm
- Yüksek akımlı (İskemik olmayan) priapizm
- Tekrarlayan (Rekürren, Kekeme) priapizm

#### **2.4.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

Priapizm, insidansı bütün yaş gruplarında 1.5/100.000'dir. Tipik olarak insidans 5-10 yaş arasında ve 20-50 yaş arasında iki kez pik yapar. Çocukluk çağında en sık neden olarak hücreli anemi iken erişkinlerde sıklıkla farmakolojik ajanlar nedeni ile priapizm gelişmektedir (8). Ancak, priapizm uzamış noktürnal ereksiyonun sonucu olarak veya seksüel ilişki sonrasında da başlayabilmektedir. Etiyolojik faktörlerin ortak noktası ereksiyonun devamlılığında seksüel uyarının veya uyarının mevcut olmamasıdır (18). Priapizme neden olan faktörler Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1:** Priapizme neden olan etiyolojik faktörler.

- **İdiyopatik**
- **İlaçlar**
  - Antikoagülanlar
    - Heparin
    - Varfarin
  - Antihipertansifler
    - Dihidralazin
    - Guanetidin
    - Labetolol
    - Nifedipin
    - Fenoksibenzamin
  - Antidepresanlar
    - Fenelzin
    - Trazodon
    - Hipnotikler
    - Klozapin
    - Diazepam
  - Alfa adrenerjik reseptör blokörleri
    - Tamsulosin (19)
    - Doksazosin (20)
    - Terazosin (21)
    - Prazosin (22)
  - Bağımlılık yapıcı maddeler
    - Kokain
    - Etanol
    - Marihuana
  - İntrakavernozal enjekte edilebilen ilaçlar
    - Papaverin
    - Prostaglandin E<sub>1</sub>
  - Sildenafil sitrat (23)
  - Testosteron (24)
- **Hematolojik bozukluklar**
  - Orak hücreli anemi
  - Lösemi
  - Multipl myelom
  - Paroksizmal nokturnal hemaglobinüri
  - Talasemi
  - Trombositopeni
  - Henoch-Schonlein purpurası
- **Metabolik bozukluklar**
  - Amiloidozis
  - Fabry Hastalığı
  - Gut
  - Diyabet
  - Nefrotik sendrom
  - Böbrek yetmezliği
  - Hemodiyaliz sendromu
  - Hiperlipidemik total parenteral beslenme sendromu
- **Travma**
- **Tümörler (primer veya metastatik)**
- **Nörolojik bozukluklar**



#### 2.4.2 Fizyopatoloji

Priapizm fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Bunun nedeni normal ereksiyon mekanizması konusundaki kısmen yetersiz bilgilerimizdir.

Anatomik olarak sadece korpus kavernoza etkilmesine rağmen literatürde korpus spongiozum ve glans penisin de etkilendiği olgular bildirilmiştir (25).

Arteriyel veya veno-oklusif mekanizmayı etkileyen, penil hemodinamideki uyumsuzluk priapizm ile sonuçlanmaktadır (8). Bu mekanizma her iki tip priapizmi de (düşük ve yüksek akımlı) açıklamaktadır. Yüksek akımlı priapizm genellikle perineal veya genital travma sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda arteriyokavernozal şant oluşmakta ve kavernoza kan akımı artmaktadır. Veno-oklusif mekanizma genellikle sağlamdır bu nedenle ereksiyon biraz daha elastik bir kıvamdadır. Kavernoza dokuda anoksi ve iskemi sıklıkla gelişmez, bu sayede de ağrı olmaz. Uzun dönemde ise erektil disfonksiyon gelişme olasılığı çok düşüktür.

İskemik priapizm ise veno-oklusif mekanizmadaki bozukluk nedeniyle gelişen venöz staz ve kavernoza dokuda oksijensiz kanın birikmesiyle oluşmaktadır. Oksijensiz kalan kavernoza dokuda iskemi ve iskemiye takiben fibrozis gelişmektedir. Orak hücreli anemi gibi hiperviskozite yaratan nedenler benzer tablolara yol açabilmektedir (26, 27). Kavernoza dokuda gelişen iskemi ile oluşan ultrastrüktürel değişimler 12 saat sonra gözlemlenebilmektedir (4). Bu nedenle iskemik priapizm “ürolojik acil” olarak kabul edilmekte ve en kısa zamanda tedavi edilmesi önerilmektedir (8).

Bütün bu bilgilerimize rağmen neden bazı hastalarda priapizm geliştiğini, bazılarında gelişmediğini açıklamak mümkün değildir. Bu noktada, yaşlanan farelerde görülen, kilo kaybı ve priapizmle seyreden bir sendrom açıklayıcı olabilir. Sendromun gözlemlendiği farelerin (C57BL/6) genomunda *Priap1* olarak isimlendirilen bir bölgenin bu olaydan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Benzer bir bölge insan genomu veritabanında *PRIAPISM1* olarak listelenmiştir. Bu genetik bölgenin fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) A ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (28-30). Bu hipotez klinik açıdan da desteklenmiştir. Tekrarlayıcı priapizmde PDE5 inhibitörlerinin kullanımı paradoksik olarak başarılı sonuçlar vermiştir (31-33).

### 2.4.3 Priapizm Çeşitleri

Penil ereksiyonun sonlanmasını sağlayan detümesans mekanizması ağırlıklı olarak sempatik sinir sisteminin kontrolündedir. Sinir sistemi bozukluklarında da patolojik ereksiyonların olması ve bunların priapizm oluşturması beklenen bir durumdur (34-36). Nörojenik priapizm olarak tanımlanabilecek bu durum spinal kord yaralanmalarında, kauda ekuina sendromunda görülmektedir. Benzer bir durum yüzyıllar boyunca asılarak idam edilen mahkumlarda izlenmiştir (8).

Priapizm, yenidoğan döneminde de gözlenebilmektedir. Olguların büyük çoğunluğu idiyopatik olmasına rağmen forsepsle oluşturulan doğum travması, respiratuvar distres sendromu, umbilikal arter kateterizasyonu, polisitemi ve konjenital sifiliz de bilinen etiyolojik faktörler arasındadır. Bildirilen olgularda konservatif yaklaşım ile priapizm tedavi edilmiştir fakat bu olguların erişkin yaştaki erektil fonksiyonları ile ilgili bilgi mevcut değildir (37).

Priapizm, sanılanın aksine sadece erkeklerde gözlenen bir klinik tablo değildir. Literatürde sporadik olarak bildirilmiş klitoral priapizm olguları mevcuttur. Klitoral priapizm, sıklıkla trazodon, sitalopram, bromokriptin, olanzapin, fluoksetin gibi ilaçlara ve pelvik malignansiler, retroperitoneal fibrozis, kan diskrazileri gibi tümoral olaylara bağlı olarak gelişmektedir (38-40).

### 2.4.4 Tanı

Priapizm tanısı sıklıkla klinik olarak rahatlıkla konur. Anamnez, fizik muayene ve gerektiğinde yapılacak laboratuvar incelemeler ile etiyolojinin saptanması mümkündür. Anamnez sırasında sorgulanması gereken en önemli parametrelerden birisi priapizmin süresidir. Dört saatten daha uzun süren priapizm olgularında kavernoza fibrozis daha sık gelişmekte ve erektil disfonksiyon sıklığı artmaktadır. Sıra dışı vakalarda ise penil nekroz görülebilmektedir (4). Ağrının varlığı düşük akımlı ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında faydalı olabilir. Yüksek akımlı priapizm sıklıkla ağrısız olmaktadır.

Çocukluk çağında gelişen priapizm olgularında –bu yaş grubunda sıklıkla yüksek akımlı priapizm gelişmektedir- perineal bölgeye kompresyon uygulamak penil detümesansı başlatabilmektedir. Bu işleme *Piesis manevrası* adı verilmektedir. Piesis manevrası erişkinlerde faydalı olmaz (41, 42).

İdiyopatik priapizm ile başvuran hastalarda, mutlaka hematolojik diskrazi, malignansi, yüksek doz antidepresan, psikoaktif ilaç veya yasadışı ilaç kullanımı araştırılmalıdır.

Düşük akımlı priapizm ile yüksek akımlı priapizmin ayrımını sağlayacak en önemli inceleme intrakorporeal kan gazı analizidir. Düşük akımlı ve yüksek akımlı priapizm ayrımını tablo 2.2’de özetlenmiştir (1, 8, 18).

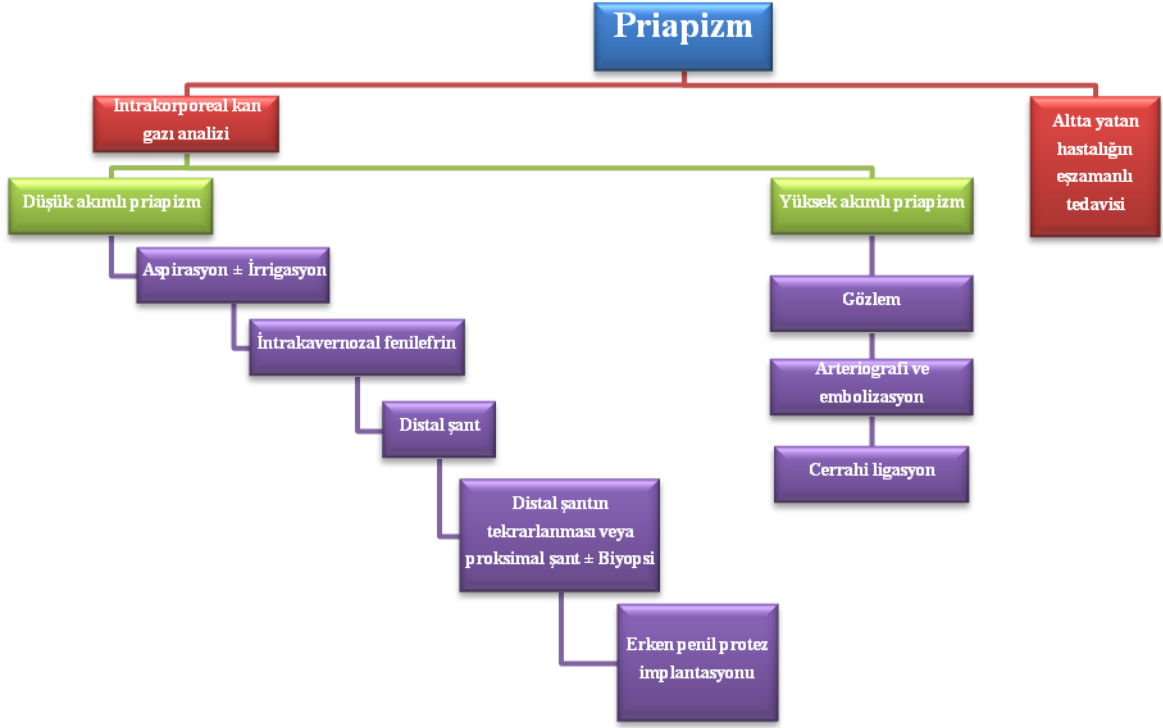
**Tablo 2.2:** Düşük ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında ölçütler.

	<i>Yüksek akımlı priapizm</i>	<i>Düşük akımlı priapizm</i>
<b>pO<sub>2</sub></b>	>30 mm Hg	<30 mm Hg
<b>pCO<sub>2</sub></b>	<60 mm Hg	>60 mm Hg
<b>pH</b>	>7.25	≤7.25
<b>Ağrı</b>	-	++
<b>Pulsasyon</b>	++	-
<b>Palpasyon</b>	Elastik	Rijid
<b>Arteriyel akım</b>	Yüksek	Düşük
<b>Venöz akım</b>	Var	Yok
<b>Viskozite</b>	Düşük	Yüksek

#### 2.4.5 Tedavi

Penil ereksiyon mekanizmasının anlaşılması ile priapizm tedavisi evrim geçirmiştir. Geçmişte uygulanan soğuk uygulama, *bella dona*, revent gibi bitkiler, emetikler, kan alma, sülük yapıştırılması, korpus kavernozum insizyonu, antikoagülanlar, kalomel, dekstran, fibrinolitik ajanlar, östrojenler, transrektal diatermi, venoseksiyon, spinal, kaudal ve genel anestezi gibi yöntemler yerini Amerikan Üroloji Birliğinin (AUA-American Urological Association) Şekil 2.10’da özetlenen tedavi şemasına bırakmıştır (43, 44).

Şekil 2.10’da görüldüğü gibi priapizm tanısı konduktan sonra ilk yapılması gereken düşük, yüksek akımlı priapizm ayrımıdır. Bu ayrım, tedavi seçiminde karar verdiricidir.



Şekil 2.10: Priapizm tedavi algoritması (AUA; 2003, Rees RW ve ark. 2002)

Düşük akımlı priapizmin kavernoza dokuda iskemi ve buna bağlı erektil disfonksiyona neden olabileceği, bu yüzden acil müdahale gerektirdiği daha önce açıklanmıştır. Bu nedenle düşük akımlı priapizm tanısı konar konmaz 19 G kelebek iğne ile korpus kavernoza aspirasyonuna başlanmalıdır. Aspirasyon ile beraber irrigasyon uygulanabilir. Aspirasyon ile ağrı azalır, intrakavernozal basınç düşer ve kavernoza düz kasların yeniden oksijenlenmesi sağlanmış olur. Bu tedavinin yaklaşık %30'luk bir başarı oranı vardır. 10 dakikalık bir detümesanstan sonra başarılı olunamadı ise  $\alpha$ -adrenerejik bir ajan intrakavernozal olarak uygulanmalıdır. Uygulanabilecek  $\alpha$ -adrenoreseptör agonistlerin ve diğer ilaçların dozları Tablo 2.3'te özetlenmiştir. Bu tedavi, cerrahi yöntemlere geçmeden önce detümesansı sağlamak için 1 saat boyunca tekrarlanmalıdır (1, 44).

**Tablo 2.3:** Priapizm tedavisinde kullanılabilen çeşitli ilaçlar, dozları ve uygulama yöntemleri.

İlaç	Doz
<b>İntrakavernozal Uygulama</b>	
■ $\alpha$ -adrenoseptör agonistleri	
Epinefrin	0.03-0.05 mg
Etilefrin	2-20 mg
Fenilefrin	0.1-1 mg
Norepinefrin	0.01-0.02 mg
■ Metilen Mavisi	50 mg
<b>İntravenöz / Oral Uygulama</b>	
Dopamin	2-4 $\mu$ g/kg i.v.
Terbutalin sülfat	5 mg oral
Ketamin hidroklorür	1 mg/kg i.v. veya i.m.

Konservatif tedavi ile detümesans sağlanamaz ise cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavide amaç korpus kavernozum ile glans penis (korpus spongiosum) arasında veya korpus kavernozum ile venöz dolaşım arasında bir şant oluşturmaktır (8). Korpus kavernozum ile glans penis arasında şant oluşturmanın en kolay yöntemi *Winter* prosedürüdür. Bu uygulamada bir biyopsi iğnesi glans penisten korpus kavernoza kadar ilerletilir (45-49). Başarısız olunan vakalarda daha kesin bir şant oluşturmak gereklidir. *Grayhack*'in tanımladığı kavernosafenoz şant veya *Quackles* tarafından tanımlanan kavernospongios şantlar uygulanabilir (50, 51). Cerrahi dekompresyon tekniklerinin başarı oranları yaklaşık % 75'tir (44).

*Rees* ve ark. 2002 yılında yayımladıkları bir makalede, konvansiyonel tedaviye yanıtız priapizm vakalarına acil penil protez implantasyonu uygulamasını önermişlerdir. Bu makalede, erken komplikasyon gözlenmediği, hastaların tamamının sonuçtan memnun olduğu ve büyük çoğunluğunun seksüel olarak aktif olduğu, penil uzunluğun korunabildiği bildirilmiştir (52).

Yüksek akımlı priapizmde iskeminin olmaması, belirgin patolojik hasarlanmanın gelişmemesi ve erektil fonksiyonun korunabilmesi uzun süreli olgularda bile gözlem yapmak uygun bir tedavi yöntemidir (53, 54). Piesis manevrası olumlu olan çocuklarda devamlı perineal kompresyon uygulanması da geçerli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (41).

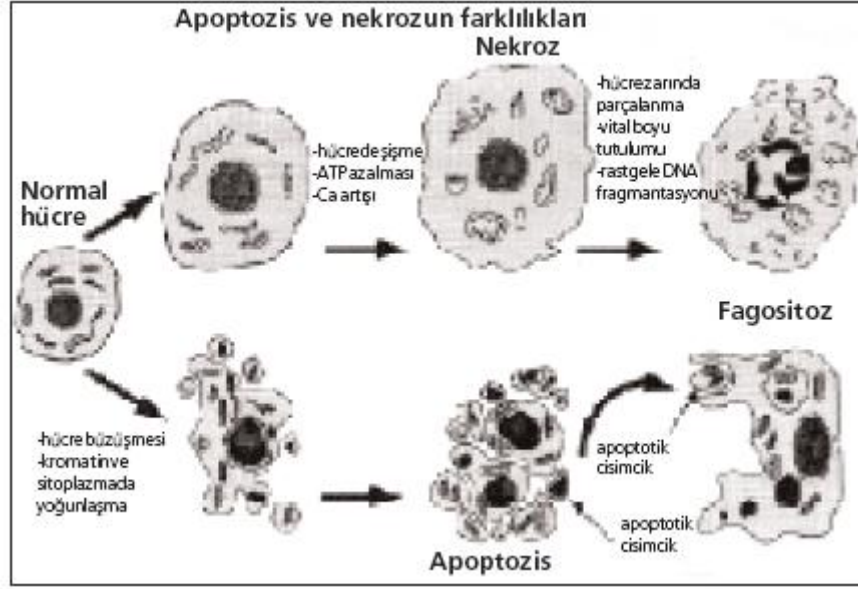
Konservatif tedavinin başarısız olduğu yüksek akımlı priapizm olgularında tanı Doppler ultrasonografi ile doğrulanabilir ve etkilenen damar selektif anjiyografi ile tanımlanabilir. Minör damarlarda sorun tanımlanabilirse süperselektif olarak kateterizasyon ve embolizasyon uygulanabilir. Klinikte ise en sık internal pudental arterin embolizasyonu uygulanmaktadır (41). Embolizasyon için jelatin, otolog pıhtı, sargılar, etanol, polivinil alkol partikülleri ve akrilik doku yapıştırıcı kullanılabilir. Bunlardan absorbe olanlar daha az erektil disfonksiyona neden olurken tekrarlama olasılıkları daha yüksektir, absorbe olmayanlarda ise tam tersi bir durum söz konusudur. Genel olarak embolizasyonun başarı oranı yaklaşık %70'tir (44, 53). Embolizasyonun başarısız olduğu olgularda gerekirse peroperatif Doppler ultrasonografi eşliğinde pudental veya kavernozaal arter ligasyonu uygulanabilir (44, 55).

## 2.5 Apoptozis

*Apoptozis* terimi, *Wyllie, Kerr* ve *Currie* tarafından hücre büzülmesi ve nükleer kondensasyonla seyreden hücre ölümünü tanımlamak için Yunanca “dökülen yaprak” anlamına gelen kelimedenden türetilmiştir (56). Apoptozis ya da programlı hücre ölümü, bütün çok hücreli canlılarda organ boyutunun sabit kalmasını sağlamak için durmadan yenilenen dokularda hücre proliferasyonunun kontrolünü tanımlamaktadır (57). Programlı hücre ölümü (PHÖ) sadece apoptozis terimini içermemektedir. PHÖ 3 başlıkta incelenmektedir.

- Apoptozis
- Apoptozis benzeri PHÖ
- Nekroz benzeri PHÖ

Apoptozis, nekroza oldukça farklıdır (Şekil 2.11). Nekroza, akut hücre hasarını takiben hücre ve organellerinin şişip lizise uğradığı pasif ve patolojik bir hücre ölümü söz konusudur.



**Şekil 2.11:** Apoptozis ve nekrozun morfolojik farklılıkları  
(Cotran RS, Kumar V, Collins T, editors. Robbins Pathology of Disease. Philadelphia: Saunders; 1999.p.18 uyarlanmıştır)

Nekroz sırasında hücrenin su ile şişerek patlaması sonucunda hücre içeriğindeki moleküllerin ortama çıkması ile inflamatuvar yanıt oluşur. Apoptozis ise nekrozdan farklı olarak aktif işlev gerektiren genetik kontrollü bir süreçtir. Apoptozis sırasında hücre büzülür ve 1 saatten kısa bir sürede hacminin %30'unu kaybeder. Mitokondriyum morfolojik olarak sağlamdır, ancak burada hasarlanan asıl hedef organel hücre çekirdeğidir. Nükleusta kromatin yoğunlaşır ve deoksiribonükleik asit (DNA) parçalanır. Bu DNA parçaları hücre zarı ile kaplıdır (apoptotik cisimcikler) ve çevredeki hücreler tarafından ortamdaki makrofajlar yeterli fagositozla temizleyemezlerse bunlar degrade olarak ikincil nekroza uğrayabilirler ve inflamasyona yol açabilirler (58).

Programlanmış hücre ölümü, embriyogenezis, organ involüsyonu (örneğin, timus), immünolojik reaksiyonlar ve diferansiye hücrelerin yaşam sürelerinin sonlanması gibi birçok fizyolojik olayda yer almaktadır (59). Ayrıca değişik hücre tiplerinde farklı çevresel uyarılar apoptozisi başlatabilir. Hemen tüm hücrelerde iyonizan radyasyon, inflamatuvar sitokinler, immunoregülatuar sitokinler, oksidatif stres, redoks potansiyelinde değişiklikler, büyüme faktörleri veya trofik faktörlerin ortamdaki kaybolması, mekanik

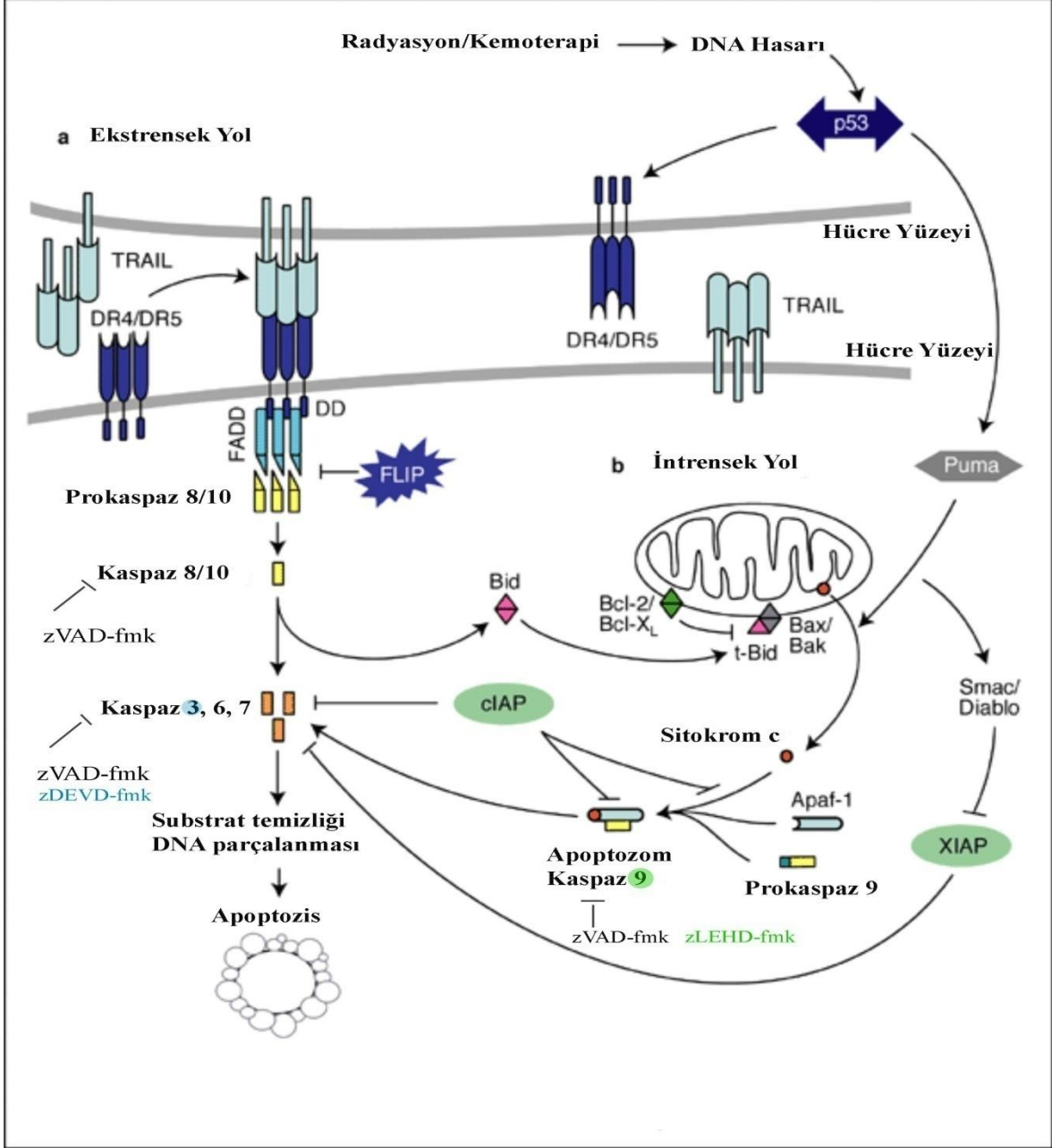
stres apoptozisi başlatabilmektedir (58-60). Apoptozis reaktif oksijen radikalleri ile uyarılabilir. Antioksidan enzimlerin azalması, apoptozisin uyarılmasından sorumlu hücrel reaktif oksijen radikallerin artışına neden olabilir (58).

### 2.5.1 Apoptozisin Düzenlenmesi ve Etki Mekanizması

Apoptozis, aktif enerji gerektiren bir süreçtir. Apoptozis sırasında çeşitli genlerin kodladığı bazı proteinler hücre içinde aktif veya inaktif hale gelirler (60, 61). Apoptotik süreçte bugüne kadar saptanmış en az 30 protein ve bir o kadar da olası rolü düşünülen protein vardır. Bu proteinlerden en bilinenleri Tablo 2.4'de gösterilmiştir. Apoptozis *Bcl-2* grubu dimerize proteinler tarafından kontrol edilir. *Bcl-2* geni, bir proto-onkogendir. Bazı antiapoptotik (*bcl-2*, *bcl-xl*) ve pro-apoptotik (*bax*, *bad*) proteinler bu grupta yer almaktadır. Çalışmalarda “*Bcl2/Bax*” oranı “*death switch*” (ölüm anahtarı) olarak değerlendirilmektedir. Apoptozisle ilgili diğer önemli bir protein de *p53* geni ile ilişkilidir. İnsan *p53* tümör baskılayıcı geninin sentezlettiği bir fosfoprotein, doğrudan DNA'ya bağlanabilmekte ve değişik hücrel veya viral proteinlerle ilişkiye girebilmektedir. *p53* geni, insan malignitelerinde en sık mutasyonu gösterilmiş genidir. Aberran hücre büyümesi ve hücre bölünmesini azaltıcı önemli görevleri olan bu onko-süpresör gen, DNA hasarı ile aktive olur ve apoptozisi başlatabilir. Ölüm reseptörü (*death receptor*) olarak adlandırılan bir membran proteini olan *Fas* antijeni, apoptozisin diğer bir kilit noktasını oluşturmaktadır. *Fas* antijeninin hücre yüzeyinde ilgili ligandına bağlanması ile intrasitoplazmik *FADD* (*Fas Associated protein with Death Domain*, *Fas* ile ilişkili hücre ölümü zinciri) kompleksi oluştuğu gösterilmiştir (61). *Fas* antijeni, inaktif halde miyositlerde ve aterosklerotik plaklarda bulunmaktadır. Apoptozis sırasında hücre fragmentasyonunu sağlayan proteolitik enzim ailesine kaspazlar adı verilmektedir (60, 61). Sistein proteaz yapıda olan bu enzimler tüm hücrelerde inaktif pro-enzim halinde bulunurlar. Ölüm sinyalini başlatan enzimler olarak da kabul edilen kaspazlar bir kaskad şeklinde birbirini aktive ederek apoptozis sürecinde rol oynarlar. Çeşitli virüslerde kaspaz inhibitörleri saptanmıştır. Ayrıca kimyasal olarak kaspazlara karşı inhibisyon yapan maddeler mevcuttur. *zDEVD-fmk* (kaspaz 3) ve *zLEHD-fmk* (kaspaz 9) gibi moleküller selektif inhibisyon yaparken, *zVAD-fmk* gibi moleküller non-selektif kaspaz inhibisyonu yapmaktadır (Şekil 2.12) (62). Kaspaz enzimleri apoptotik süreçte çok önemli bir rol oynamalarına rağmen kaspazdan bağımsız “Apoptozis benzeri Programlı Hücre Ölümü (PHÖ)” olarak tanımlanan bir apoptotik süreç de tanımlanmıştır. Apoptozis benzeri



PHÖ'nü apoptoze neden olan olayların tamamı uyarabilmektedir. Bu olaylar Endonükleaz G ve Apoptozisi İndükleyen Faktör uyarımına neden olmakta ve hücreyi Apoptozis Benzeri PHÖ'ne sürüklemektedir (Şekil 2.13) (63).



Şekil 2.12: Kaspaz-bağımlı apoptozis şeması

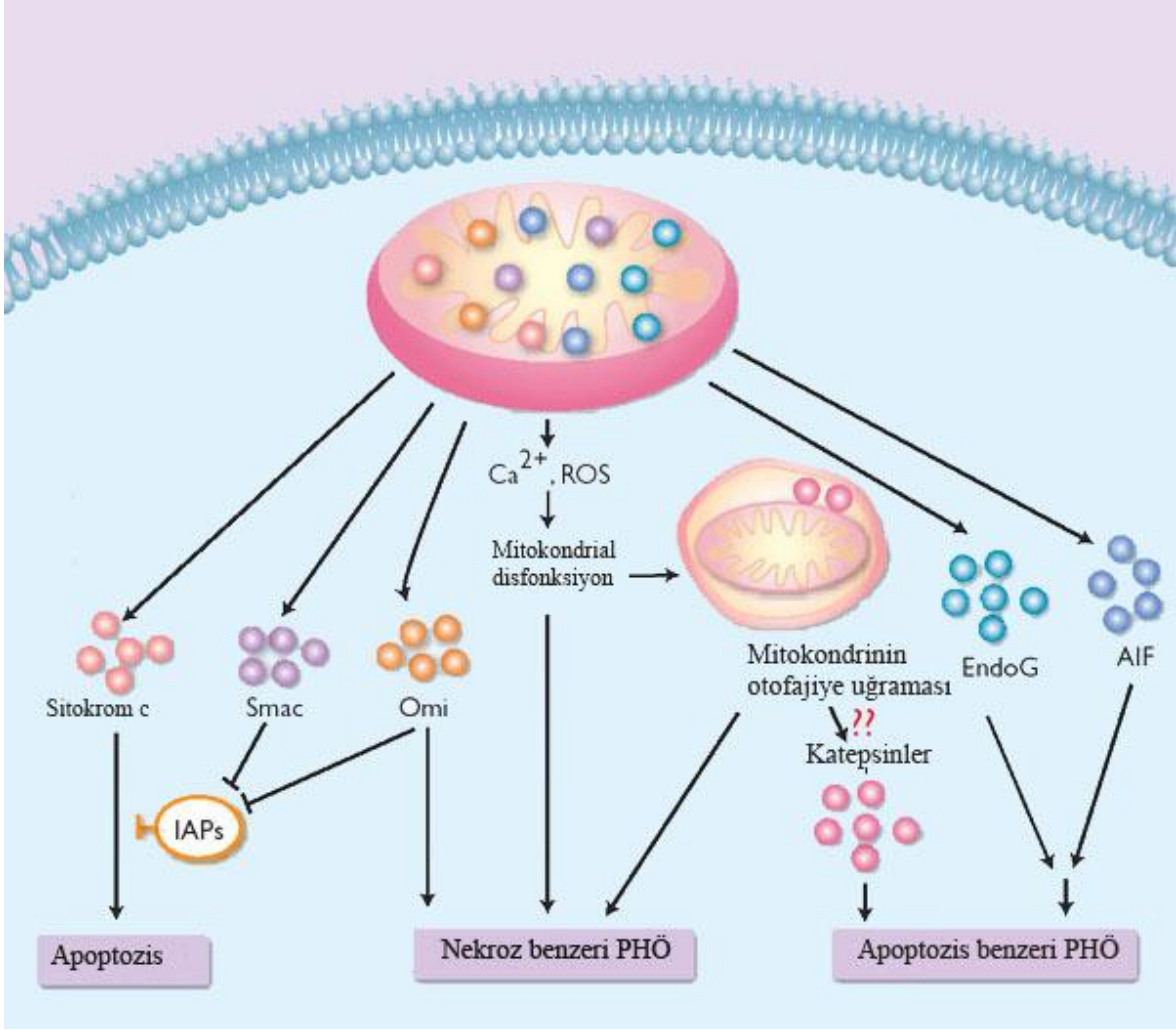
PUMA: Apoptozisin p53 ile regüle edilen modülatörü (*p53-upregulated modulator of apoptosis*)

IAP: Apoptozis inhibitörü (*Inhibitor of apoptosis*)

Smac: Mitokondriden salınan ikinci kaspaz aktivatörü (*Second mitochondria-derived activator of caspase*)

Diablo: Düşük pI değerli direk IAP bağlayan protein (*Direct IAP binding protein with low pI*)

Apaf-1: Apoptotik proteaz aktive eden faktör 1 (*Apoptotic protease activating factor 1*)



**Şekil 2.13:** Kaspaz bağımsız apoptozis şeması

IAP: Apoptozis inhibitörü (*Inhibitor of apoptosis*)

EndoG: Endonükleaz G

AIF: Apoptozisi indükleyen faktör (*Apoptosis Inducing Factor*)

PHÖ: Programlı hücre ölümü

Smac: Mitokondriden salınan ikinci kaspaz aktivatörü (*Second mitochondria-derived activator of caspase*)

ROS: Reaktif oksidatif türler (*Reactive oxidative species*)

**Tablo 2.4:** Apoptoziste rolü olan proteinler.

Artıranlar	Azaltanlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fas</i> (CD-95)</li> <li>• p53</li> <li>• Nurr77</li> <li>• Glukokortikoid reseptörü</li> <li>• <i>C-myc</i></li> <li>• İnterlökin dönüştürücü enzim (ICE ve benzerleri)</li> <li>• <i>Bcl-2</i> ile ilişkili proteinler (<i>Bad, Bax, Bak, Bcl-xs</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bcl-2</i> ile ilişkili proteinler (<i>BHRF-1, bcl-xL</i>)</li> <li>• Çözünebilir Fas</li> <li>• <i>Ras</i></li> <li>• <i>Crm-A</i></li> <li>• p35</li> </ul>

### 2.5.2 Apoptozisin Saptanması

Apoptozisle ilgili çalışmalar hızla artmasına karşın apoptozisi saptamak ve değerlendirmek pek kolay olmamaktadır (60). Özellikle tek bir hücrede apoptozis olayı saatler içerisinde geliştiğinden, apoptotik süreçteki hücreyi morfolojik olarak tanımak ve kantifiye etmek zordur (64).

Apoptotik hücredeki morfolojik değişiklikleri saptamak için ışık mikroskobu, elektron mikroskobu ve akım sitometrisi (*flowcytometry*) kullanılmaktadır. Yine çeşitli sitoplazmik değişikliklerin saptanması (örneğin, kaspaz aktivitesinin, hücreye kalsiyum akışının veya mitokondri disfonksiyonunun ölçülmesi), membran değişikliklerinin belirlenmesi (örneğin, membran geçirgenliğinin değişmesi), apoptozis sürecinde veya regülasyonunda görevli çeşitli proteinlerin kandaki veya dokudaki düzeyinin ölçülmesi (örneğin, *Bcl2/Bax* oranı), DNA parçalanmasının çeşitli özel immünohistokimyasal boyalarla saptanması bu yöntemler arasında sayılabilir. Bütün bu yöntemler içinde en sık rastlanan yöntemler DNA'daki değişikliklere dayalı olan *DNA agarose gel electrophoresis* ve *terminal deoxytransferase mediated bio-dUTP Nick End Labeling* (TUNEL) boyası ile formalinde veya *Bouine* solüsyonunda fikse edilmiş materyalde yapılan mikroskobik incelemelerdir (65).

### 2.6 Priapizm ve Apoptozis

Düşük akımlı priapizm sırasında kavernoza dokuda iskemi gelişmektedir. İskemiye bağlı olarak kavernoza dokularda hasar oluşmakta ve bu da fibrozise neden olarak erektil fonksiyonu bozmaktadır. Öte yandan konservatif tedavi veya cerrahi ile tedavi edilen olgularda da kavernoza fibrozis gelişmektedir. Bu paradoks, iskemi/reperfüzyon hasarı ile açıklanmaktadır (66).

Düşük akımlı priapizmde uygulanan aspirasyon/ $\alpha$ -adrenerjik ajan veya cerrahi girişim ile göreceli yüksek basınçlı oksijen kavernoza dokuya ulaşarak süperoksit radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Süperoksit radikalleri oksidatif stres oluşumuna neden olmakta ve yaygın apoptozis gelişimine yol açmaktadır. Yaygın apoptozis, inflamatuvar yanıt ve fibrozis ile sonuçlanmaktadır (58, 66).

### 3. Gereç ve Yöntem

Çalışmamızdaki deneylere Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan onay alındıktan sonra başlandı (01/11/2006 tarihli, DA06/39 no'lu proje).

#### 3.1 Deney Hayvanları

Deneysel düşük akımlı priapizm modeli için Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, ortalama ağırlığı  $255.25 \pm 36.9$  g olan 24 adet yetişkin (3 ay 10 günlük) Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Bütün deney hayvanları vivaryumda 12 saatlik gece/gündüz düzeninde,  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  oda sıcaklığında ve  $\%50 \pm 10$  nemli ortamda barındırıldı. Sıçanlar standart sıçan yemi ile beslendi. Deney hayvanlarına yem ve su kısıtlaması uygulanmadı ancak deney günlerinde anestezi uygulamasından önce 2 saat süreyle yem ve su verilmedi.

Sıçanlar rastgele aşağıdaki 4 gruba ayrıldı.

- **Priapizm Grubu:** Bu gruptaki sıçanlarda anestezi altında vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturuldu ve lastik klemp ile ereksiyonun en az 4 saat devamlılığı sağlandı. Priapizm oluşturulmadan 30 dakika önce 1 mL/kg serum fizyolojik intraperitoneal (*i.p.*) yoldan uygulandı.
- **Priapizm ve Apoptosis İnhibitörü (zVAD-fmk) Grubu:** Bu gruptaki hayvanlara priapizm grubundaki deney hayvanlarındaki gibi priapizm oluşturuldu. Priapizm oluşturulmadan 30 dakika önce apoptozis inhibitörü (zVAD-fmk) 1 mg/kg (*i.p.*) dozunda uygulandı.
- **Priapizm ve Çözücü Grubu:** Bu gruptaki hayvanlara priapizm grubundaki deney hayvanlarındaki gibi priapizm oluşturuldu ve priapizm oluşturulmadan 30 dakika önce, priapizm ve zVAD-fmk grubuna uygulanan apoptozis inhibitörü ile aynı hacimde (1 mL/kg) dimetilsülfoksit (DMSO) (*i.p.*) uygulandı.
- **Kontrol Grubu:** Bu gruptaki hayvanlara priapizm grubundaki gibi ereksiyon oluşturuldu fakat ereksiyonun 5-10 dakika içinde spontan sonlanması sağlandı.

İşlemden 14 gün sonra bütün hayvanların penisi anestezi altında *en bloc* rezeke edilerek soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içeren bir diseksiyon plağı içerisinde etraf dokulardan diseke edildi. Her iki korpus kavernozum dokusu tanımlandı ve bir tanesi soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içerisinde izole organ banyosuna nakil edilerek burada izometrik

gerim değişiklikleri değerlendirildi. Diğer korpus kavernozum dokusu histopatolojik inceleme için ayrıldı.

### 3.2 Deneyler Sırasında Kullanılan Anestezi

Deneyler sırasında her türlü cerrahi girişim anestezi altında uygulandı. Bu amaçla deney hayvanlarının cerrahi anestezi derinliğine ulaşması beklendi. Sedatif ve düz kas gevşetici olarak ksilazin hidroklorid (Rompun %2, Bayer, Türkiye) 10 mg/kg (*i.p.*) dozunda uygulandı. Dissosiyatif anestetik olan ketamin hidroklorür (Alfamine %10, Ege Vet, Türkiye) 50-60 mg/kg (*i.p.*) dozunda uygulandı.

### 3.3 Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması

Deney hayvanlarında ereksiyon oluşturmak için vakum yöntemi tercih edildi. Vakum oluşturmak için 10 mL'lik standart enjektör ve lastik tp kullanıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Ereksiyon oluşturmak için kullanılan enjektör ve lastik tp

Deney hayvanlarına anestezi uygulandıktan sonra, penis tanımlanarak prepsyum retrakte edildi ve lastik tp yerleştirilmeden önce sızdırmazlığın sağlanması için penise ultrasonografi jeli uygulandı. Takiben lastik tp yerleştirildi ve vakum oluşturmak için enjektör pistonu 2 mL'ye kadar çekildi (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2:** Vakum ile ereksiyon oluşturulması

Ereksiyon oluşturulduktan sonra venöz geri dönüşün engellenmesi ve priapizm gelişmesi için penis proksimaline lastik klemp yerleştirildi. Şekil 3.3’de priapizm oluşturulurken ve priapizmden 4 saat sonrası görülmektedir.



A

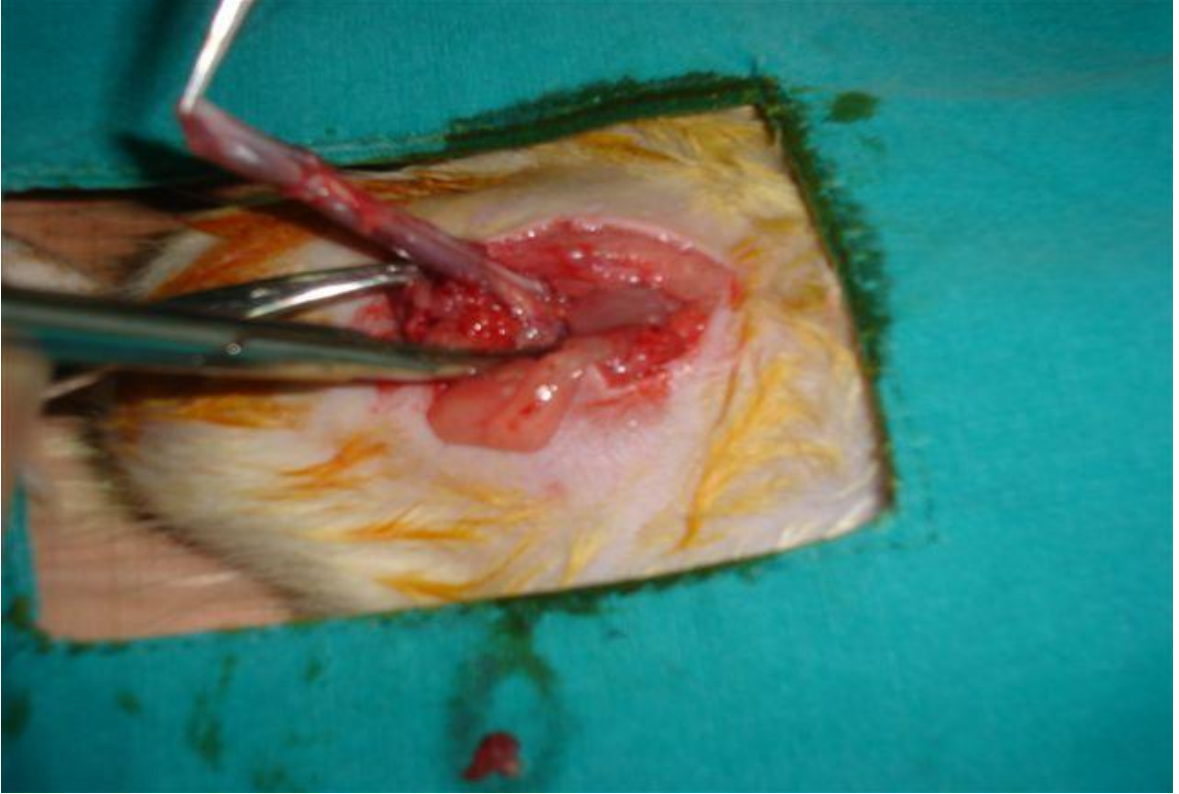


B

**Şekil 3.3:** Priapizm oluşturulması  
A: Priapizm oluşturulduktan hemen sonra  
B: Priapizm oluşturulduktan 4 saat sonra

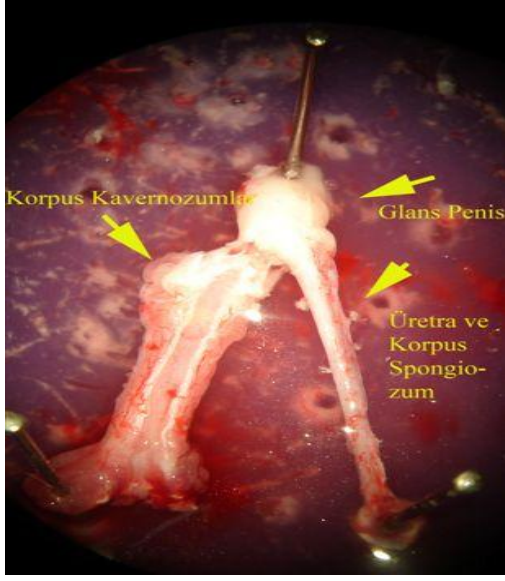
### 3.4 Kavernoza Doku Örneklerinin Hazırlanması

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



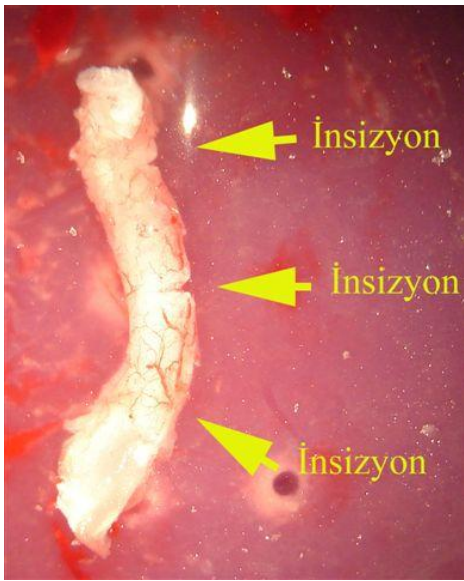
Şekil 3.4: Penisin *en bloc* rezeksiyonu

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



Şekil 3.5: Korpus kavernozumların izolasyonu

İzole edilen korpus kavernozumlardan bir tanesi izometrik gerim değişikliğinin ölçülmesi için ayrıldı. Ön deney bulgularımızdan elde edilen bilgi doğrultusunda tunika albugineanın izometrik gerim değişikliği deneyi sırasında yanlış ölçümlere neden olması nedeniyle ile ayrılan kavernoza dokunun tunikal devamlılığı 3 noktadan bozuldu. Hazırlanan kavernoza doku proksimalinden ve distalinden tespit edilerek izole organ banyosu sistemine soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içinde nakil edildi (Şekil 3.6). Korpus kavernozumunun ikinci kısmı apoptozis varlığının histopatolojik olarak incelenmesi için ayrıldı.



Şekil 3.6: Kavernoza dokuların izole organ banyosu sistemi için hazırlanması

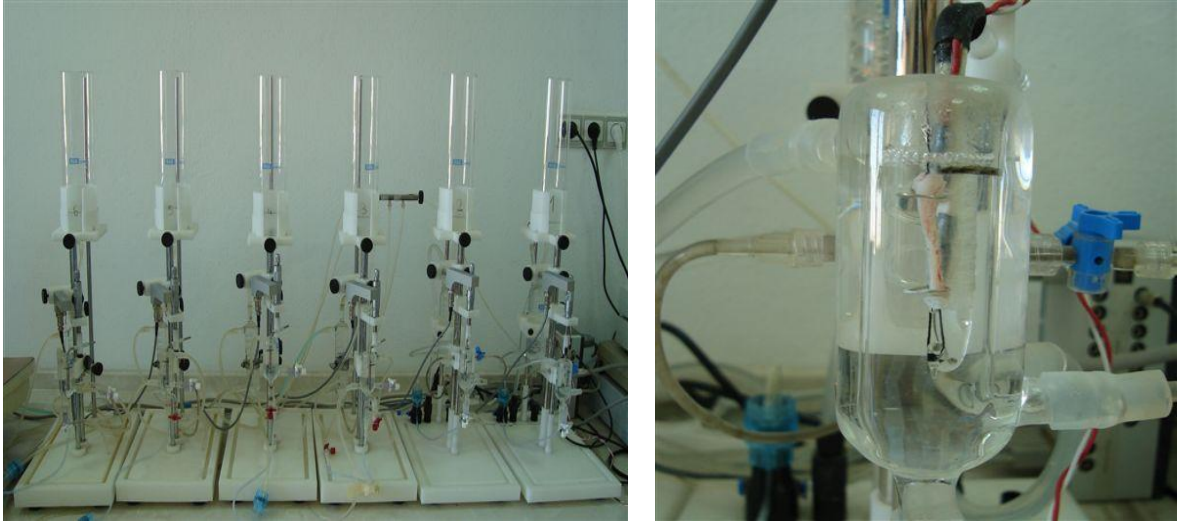


### 3.5 İzole Organ Banyosu

Deney hayvanlarından elde edilen kavernoza dokular izole organ banyosu sisteminde (BioPac, MP100, MAY, Türkiye) izometrik gerim değışiklikleri açısından karşılaştırıldı.

İzole organ banyosu sistemi, bir ucu sabit, diğeri ucu bir transdüsiya bağı olan bir dokunun (özellikle düz kas içeren) fizyolojik şartlar altında, çeşitli biyoaktif ajanlara verdiği kasılma gevşeme gibi izometrik gerim değışikliklerini araştırmaya yönelik bir sistemdir.

Dokular %95 O<sub>2</sub> + %5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile sürekli olarak havalandırılan, 37°C sıcaklığında Krebs-Henseleit solüsyonu ile dolu 10 mL'lik izole organ banyolarına asılarak, kuvvet-yerdeğıştirme transdüsiyaları (FT03) aracılığı ile algılanan izometrik gerim değışiklikleri bir fizyolojik veri toplama ve değeriendirme 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.



Şekil 3.7: Solda izole organ banyosu sistemi ve sağda izole organ banyosunda kavernoza doku örneğı

## 3.6 İlaçlar

### 3.6.1 *In-vivo* Uygulanan İlaçlar

Deney hayvanlarına *in-vivo* uygulanan ilaçlar ve uygulama dozları aşağıdaki gibidir:

- N-CBZ-Val-Aal-Asp(O-Me) fluorometil keton (zVAD-fmk) (Sigma, St. Louis, USA): Non-selektif kaspaz inhibitörü, 1mg/kg (*i.p.*).
- Dimetilsülfoksit (DMSO) (Sigma, St. Louis, USA): zVAD-fmk'nın çözücüsü, 1 mL/kg (*i.p.*)

### 3.6.2 *In-vitro* Uygulanan İlaçlar

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

- Fenilefrin (FE) (Sigma, St. Louis, USA):  $\alpha_1$  adrenoreseptör agonisti,  $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M
- Asetilkolin (ACh) (Sigma): Kolinerjik agonist,  $10^{-7}$  -  $10^{-5}$  M
- L-Arjinin (L-Arg) (Sigma): NO sentaz enziminin süstratı,  $10^{-6}$  -  $10^{-4}$  M
- Sodyum nitroprussit (SNP) (Sigma): Ekzojen NO donörü,  $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M
- Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) (Sigma): NO sentaz (NOS) inhibitörü,  $10^{-3}$  M
- 1+1- [1, 2, 4] Oxadiazolo [4, 3-a] quinoxalin-1-one (ODQ) (Sigma): Guanilat siklaz inhibitörü,  $10^{-3}$  M

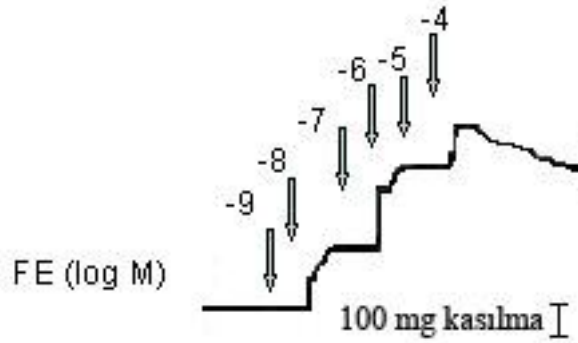
İlaçların tamamı distile suda çözülerek hazırlandı. Yukarıda belirtilen konsantrasyonlar izole organ banyosundaki son konsantrasyonları göstermektedir. Bu amaçla, ilaçlar banyolara mikropipet aracılığı ile ( $\mu$ L düzeyinde) eklendi. İlaçlar izole organ banyosunda kümülatif olarak eklendi. İnhibitör 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.

### 3.7 Deneyler

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

#### 3.7.1 İzometrik Kasılma Deneyleri

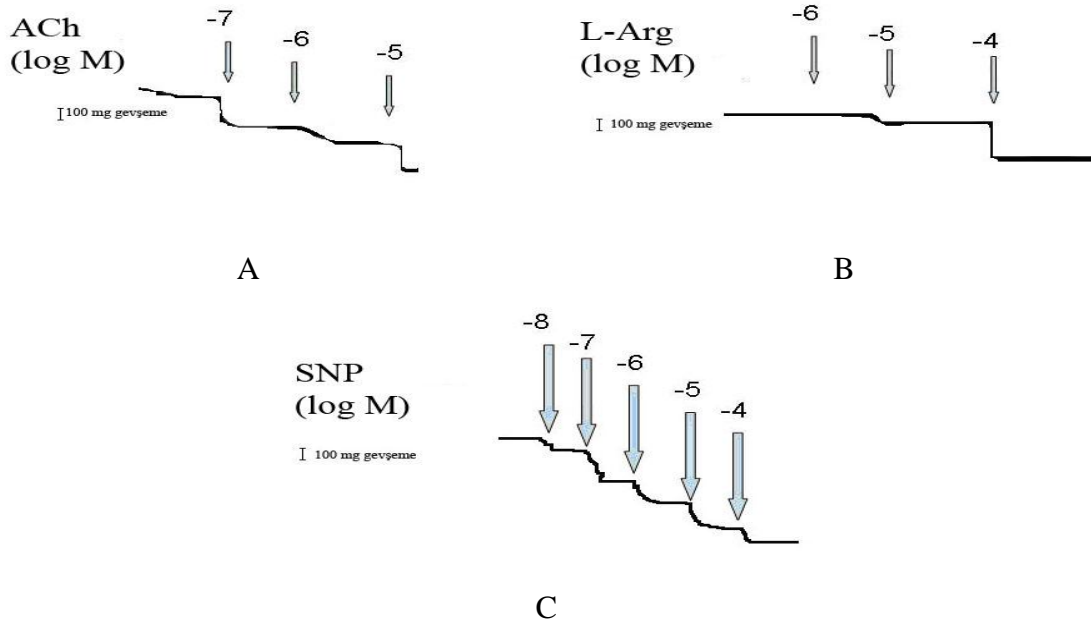
Deney hayvanı gruplarının tamamından elde edilen kavernozaal doku örneklerinin hepsinde izometrik kasılma farklılıklarının tanımlanması amacı ile uygulandı. İzometrik kasılmayı sağlamak amacı ile FE kullanıldı. Kavernozaal dokuların FE'nin ardışık artan konsantrasyonlarına verdikleri yanıtları incelenerek konsantrasyon-kasılma eğrileri elde edildi. 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). İzometrik kasılma deneylerinden elde edilen örnek bir trase Şekil 3.8 görülmektedir.



Şekil 3.8: Sıçan izole korpus kavernozaal şeritlerinde fenilefrin (FE) izometrik kasılma deneylerinden elde edilen örnek trase

#### 3.7.2 İzometrik Gevşeme Deneyleri

Kavernozaal dokularda  $10^{-4}$  M FE ile ön-kasılma oluşturulduktan sonra, ACh, L-Arg, ve SNP ile konsantrasyon-gevşeme yanıtları yukarıda belirtilen şekilde standardize edilerek incelendi. ACh, L-Arg ve SNP ile uygulanan izometrik gevşeme deneylerine ait örnek traseler Şekil 3.9'te görülmektedir.



**Şekil 3.9:** Sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde izometrik gevşeme deneylerinden elde edilen örnek traseler  
A: Fenilefrin (FE) ile oluşturulan ön kasılma üzerinde asetilkolin (ACh) konsantrasyona bağımlı gevşemeler  
B: L-NAME inkübasyonu altında, FE ile oluşturulan ön kasılma üzerinde L-Arjinin (L-Arg)'nin konsantrasyona bağımlı gevşemeler  
C: L-NAME inkübasyonu altında, FE ile oluşturulan ön kasılma üzerinde sodyum nitroprussit SNP'nin konsantrasyona bağımlı gevşemeleri

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

NO sentaz inhibitörü olan L-NAME'nin etkisini araştırmak için,  $10^{-3}$  M L-NAME ile 15 dakika inkübe edilmiş kavernoza dokularda izometrik kasılma ve gevşeme deneyleri tekrarlandı.

Guanilat siklaz inhibitörü olan ODQ'nun etkisini araştırmak için de,  $10^{-3}$  M ODQ ile 15 dakika inkübe edilmiş kavernoza dokularda izometrik kasılma ve gevşeme deneyleri tekrarlandı.

### 3.8 Histopatolojik Değerlendirme

Deney hayvanlarından izole edilen kavernoza dokuların ikinci parçası *Bouine* solüsyonu içinde muhafaza edilerek histopatolojik incelemeye alındı. Histopatolojik incelemede ışık mikroskopisi ile tespit edilebilecek değişimler ve TUNEL yöntemi ile geliştiği varsayılan apoptozis değerlendirildi.

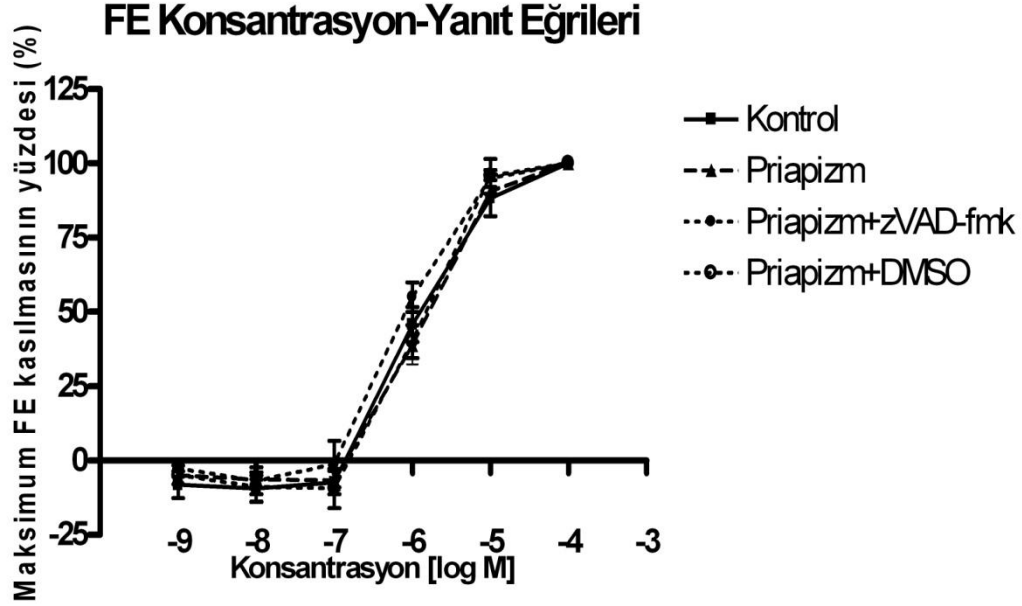
### 3.9 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak belirlendi. Bu verilere GraphPad Prism Versiyon 4.0 (GraphPad Software Inc., USA) paket programı ile iki-yönlü varyans analizi uygulandı. Varyans analizi ile gruplar arasında farklılık tespit edilmesi durumunda farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek üzere “*post hoc*” Bonferroni testi uygulandı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (67).

## 4. Bulgular

### 4.1 İzometrik Kasılma Deneyleri

Fenilefrin (FE) ile gerçekleştirilen konsantrasyon-yanıt deneylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: 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 ile ön kasılma için oluşturulan konsantrasyon-kasılma yanıtları azalmıştır.

Kontrol grubunda; herhangi bir antagonist yok iken (bazal) FE kasılmasına göre, L-NAME veya ODQ inkübasyonu sonrası FE kasılmaları azalmıştır (her iki durum için  $p < 0.001$ ).

Priapizm grubunda; Bazal FE kasılmasına göre, L-NAME veya ODQ inkübasyonu sonrası FE kasılmaları azalmıştır (her iki durum için  $p < 0.001$ ). Aynı zamanda L-NAME inkübasyonu sonrasında göre, ODQ inkübasyonu sonrası FE kasılması da azalmıştır ( $p < 0.05$ ).

Priapizm+zVAD-fmk grubunda; Bazal FE kasılmasına göre, L-NAME veya ODQ inkübasyonu sonrası FE kasılmaları azalmıştır (her iki durum için  $p<0.001$ ).

Priapizm+DMSO grubunda; Bazal FE kasılmasına göre, L-NAME veya ODQ inkübasyonu sonrası FE kasılmaları azalmıştır (her iki durum için  $p<0.001$ ). Gruplara göre FE konsantrasyon-yanıt deneylerinin sonuçları Şekil 4.2’de özetlenmiştir.

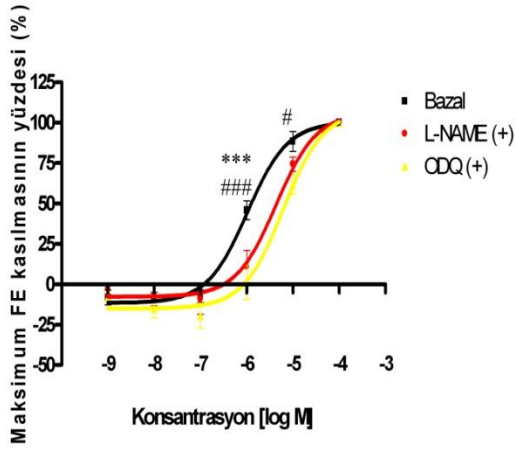
Gruplarda FE konsantrasyon-yanıt eğrileri incelenerek hesaplanan  $EC_{50}$  değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.  $EC_{50}$  bir agonistin dokudaki potensini gösteren farmakolojik bir parametredir. Antagonistlerin varlığında veya reseptörlerin azaldığı (*down-regulation*) patolojik durumlarda konsantrasyon-yanıt eğrilerindeki sağa kayma daha yüksek  $EC_{50}$  değerlerine karşılık gelmektedir.

Bir başka ifade ile, “Sağa kayma” doz-yanıt (konsantrasyon-yanıt) eğrisinin paralel olarak sağa kaymasını ve aynı yanıtın elde edilmesi için gereken ilaç dozunun (konsantrasyonunun) daha yüksek olması gerektiğini ifade etmektedir (inhibisyon). Aynı bakış açısıyla, bu doz-yanıt (konsantrasyon-yanıt) eğrisinde gözlenen “sola kayma” ise etkinin ikinci durumda daha belirgin olduğunu, aynı etkiyi elde etmek için gereken ilaç dozunun (konsantrasyonunun) daha düşük olabildiğini ifade etmektedir (potansiyalizasyon).

**Tablo 4.1:** Fenilefrinin etki gücünün gruplara göre karşılaştırılması ( $EC_{50}$ )

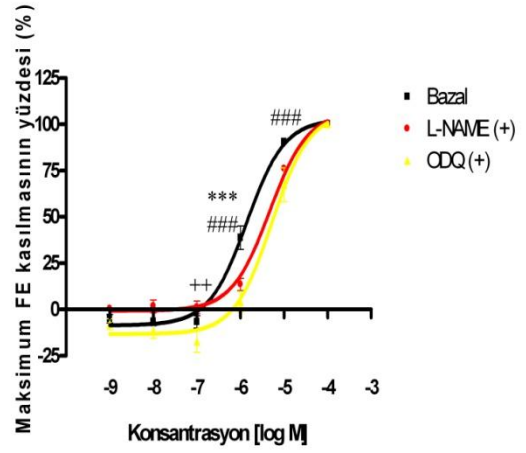
	Bazal		L-NAME		ODQ	
	$EC_{50}$ ( $10^{-6}$ M)	$\log$ $EC_{50}$	$EC_{50}$ ( $10^{-6}$ M)	$\log$ $EC_{50}$	$EC_{50}$ ( $10^{-6}$ M)	$\log$ $EC_{50}$
<b>Kontrol</b>	1.03	-5.986	4.32	-5.365	6.16	-5.250
<b>Priapizm</b>	1.4	-5.855	4.64	-5.334	5.21	-5.283
<b>Priapizm+zVAD-fmk</b>	8.16	-6.089	3.82	-5.418	3.82	-5.341
<b>Priapizm+DMSO</b>	1.3	-5.885	3.57	-5.448	3.57	-5.171

Kontrol grubunda FE konsantrasyon-yanıt eğrileri



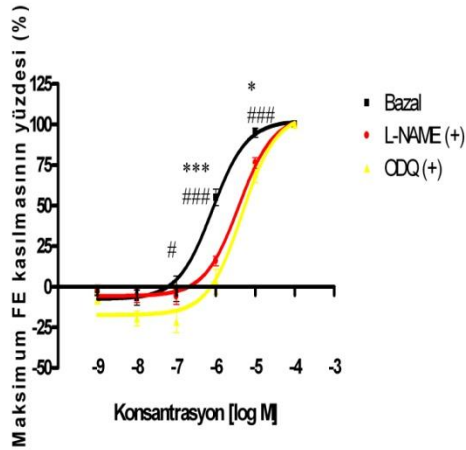
A

Priapizm grubunda FE konsantrasyon-yanıt eğrileri



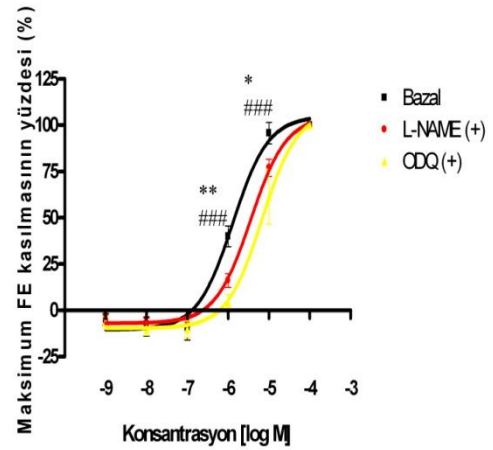
B

Priapizm + zVAD-fmk grubunda FE konsantrasyon-yanıt eğrileri



C

Priapizm + DMSO grubunda FE konsantrasyon-yanıt eğrileri



D

Şekil 4.2: Sıçan korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin (FE) konsantrasyon-kasılma eğrilerine L-NAME ( $10^{-3}$  M) ve ODQ ( $10^{-3}$  M) inkübasyonlarının etkisi

A: Bazale göre: L-NAME; \*\*\*  $p < 0.001$ , ODQ; ###  $p < 0.001$ , ODQ; #  $p < 0.05$

B: Bazale göre: L-NAME; \*\*\*  $p < 0.001$ , ODQ, ###  $p < 0.001$

L-NAME'e göre: ODQ; ++  $p < 0.01$

C: Bazale göre: L-NAME; \*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , ODQ; #  $p < 0.05$ , ###  $p < 0.001$

D: Bazale göre: L-NAME; \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , ODQ; ###  $p < 0.001$



## 4.2 İzometrik Gevşeme Deneyleri

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

### 4.2.1 Asetilkolin ile İzometrik Gevşeme Deneyleri

Kontrol, priapizm+zVAD-fmk, priapizm grupları arasında ACh gevşemelerinde anlamlı fark tespit edilmez iken, priapizm+DMSO grubundaki ACh gevşemeleri diğer gruplardan anlamlı olarak farklıdır ( $p<0.001$ ) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Gruplara göre, fenilefrinle ( $10^{-4}$  M) ön kasılma uygulanmış sıçan izole korpus kavernoza şeritlerinde asetilkolin (ACh) ile oluşan konsantrasyon-gevşeme eğrileri  
\*\*\* Diğer gruplara göre: Priapizm+DMSO; \*\*\*  $p<0.001$

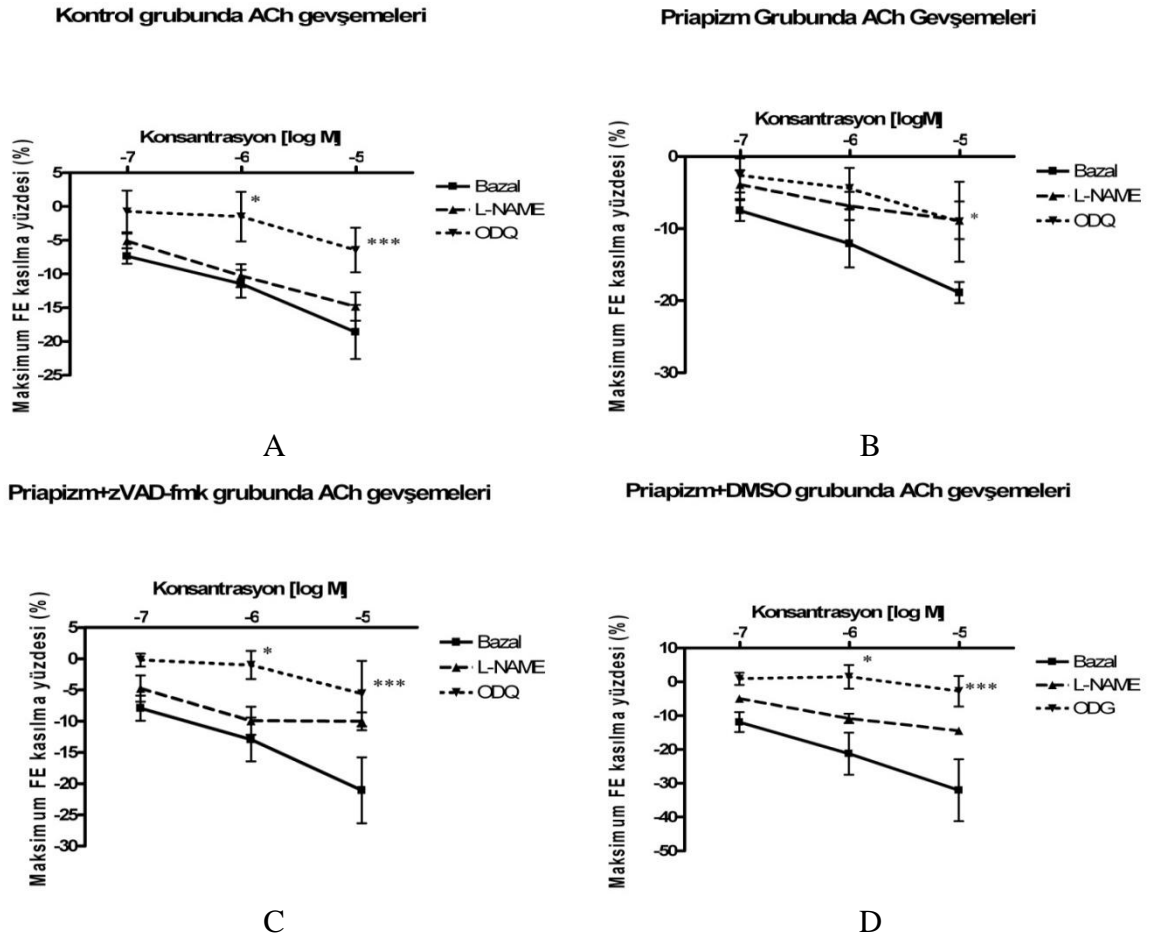
Gruplar içinde ACh gevşemeleri, L-NAME ve ODQ inkübasyonları sonrasında anlamlı farklılıklar göstermektedir.

Kontrol grubunda;  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$  M ACh konsantrasyonlarında bazal gevşemeye göre, ODQ inkübasyonu sonrası olan gevşemeler azalmıştır (sırası ile,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ).

Priapizm grubunda;  $10^{-5}$  M ACh konsantrasyonunda bazal gevşemeye göre, L-NAME inkübasyonu sonrası olan gevşemeler azalmıştır ( $p<0.05$ ).

Priapizm+zVAD-fmk grubunda;  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$  M ACh konsantrasyonlarında bazal gevşemeye göre, ODQ inkübasyonu sonrası olan gevşemeler azalmıştır (sırası ile,  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ).

Priapizm+DMSO grubunda;  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$  M ACh konsantrasyonlarında bazal gevşemeye göre, ODQ inkübasyonu sonrası olan gevşemeler azalmıştır (sırası ile,  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ). Gruplara göre ACh gevşemeleri Şekil 4.4’de görülmektedir. Priapizm grubu haricindeki diğer bütün gruplarda ODQ inkübasyonu altında FE ile oluşturulan ön kasılmaların ACh ile konsantrasyona bağımlı gevşemeleri azalmakta iken, priapizm grubunda bu azalmanın L-NAME inkübasyonu ile olması dikkat çekicidir.



**Şekil 4.4:** Fenilefrin ( $10^{-4}$  M) ile ön kasılma uygulanmış, sıçan korpus kavernozum şeritlerinde L-NAME ( $10^{-3}$  M) ve ODQ ( $10^{-3}$  M) inkübasyonlarının asetilkolin (ACh) ile oluşturulan konsantrasyona bağımlı gevşemelere etkileri

**A:** Bazal'e göre: ODQ; \*  $p<0.05$ , \*\*\*  $p<0.001$

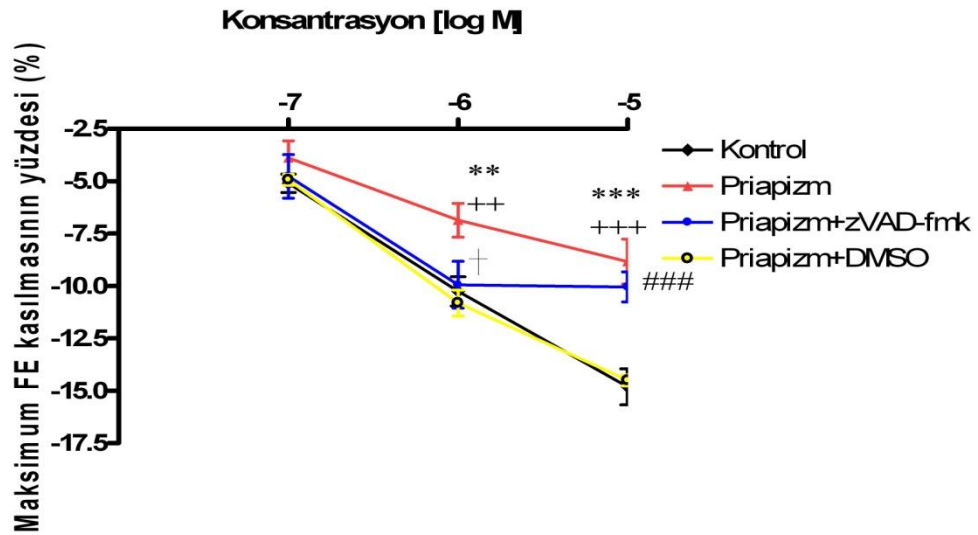
**B:** Bazal'e göre: L-NAME; \*  $p<0.05$

**C:** Bazal'e göre: ODQ; \*  $p<0.05$ , \*\*\*  $p<0.001$

**D:** Bazal'e göre: ODQ; \*  $p<0.05$ , \*\*\*  $p<0.001$

L-NAME inkübasyonu sonrası, ACh konsantrasyon-gevşemelerinde, kontrol grubu ile priapizm grubu arasında  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$  M konsantrasyonunda, kontrol grubuna göre ACh gevşemelerinde azalma izlenmiştir (sırası ile,  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ). Kontrol grubu ile priapizm+zVAD-fmk grubu arasında  $10^{-5}$  M konsantrasyonunda ACh gevşemelerinde, kontrol grubuna göre azalma mevcuttur ( $p<0.001$ ). Priapizm grubu ile priapizm+DMSO grubu arasında  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$  M konsantrasyonlarındaki ACh gevşemelerinde, priapizm+DMSO grubuna göre azalma mevcuttur (sırası ile,  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ). Priapizm grubu ile priapizm+zVAD-fmk grubu arasında  $10^{-6}$  M konsantrasyonunda, priapizm+zVAD-fmk grubuna göre ACh gevşemesinde azalma mevcuttur ( $p<0.05$ ). L-NAME inkübasyonu sonrası ACh konsantrasyon-yanıt eğrileri Şekil 4.5’de görülmektedir.

#### L-NAME varlığında ACh konsantrasyon-yanıt eğrileri



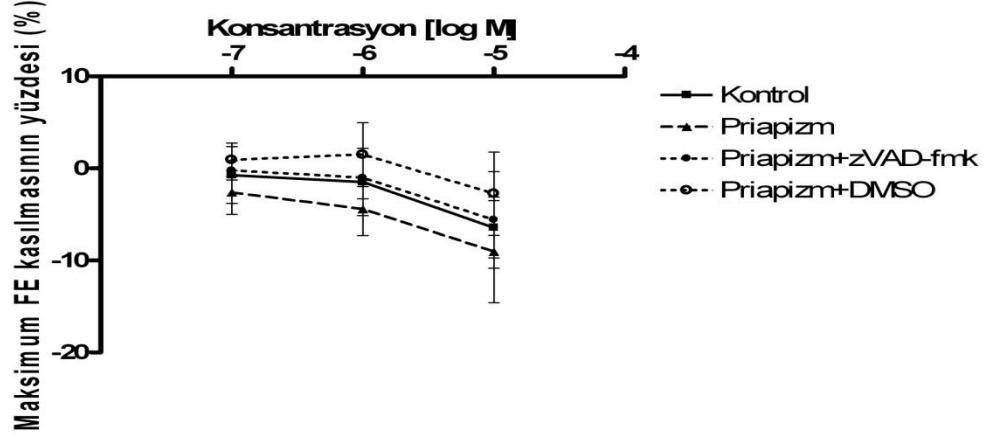
**Şekil 4.5:** Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$  M) ile ön kasılma uygulanmış, sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde asetilkolin (ACh)’in konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına L-NAME ( $10^{-3}$  M) inkübasyonu ile oluşturulan NOS inhibisyonunun etkisi

Kontrolle göre: Priapizm; \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$ , Priapizm+zVAD-fmk; ###  $p<0.001$

Priapizme göre: Priapizm+DMSO; ++  $p<0.01$ , +++  $p<0.001$ , Priapizm+zVAD-fmk; †  $p<0.05$

ODQ inkübasyonu sonrasında gruplar arasında ve içinde fark mevcut değildi (Şekil 4.6).

## ODQ varlığında ACh konsantrasyon-yanıt eğrileri



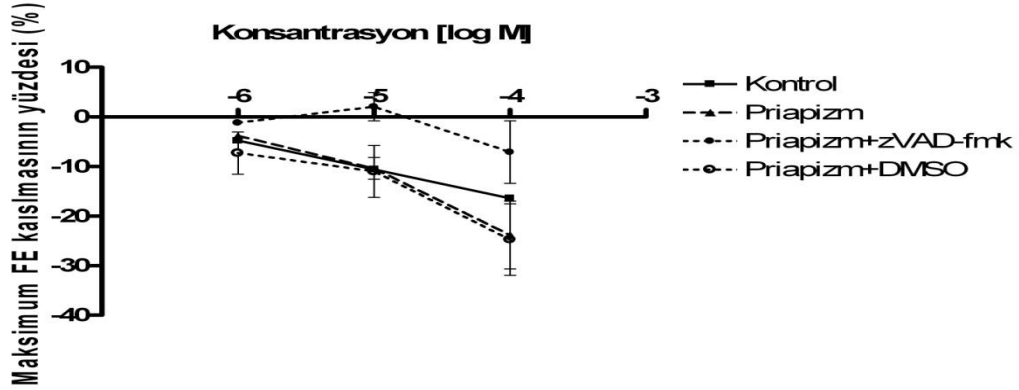
Şekil 4.6: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$  M) ile ön kasılma oluşturulan, sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde, asetilkolin (ACh) konsantrasyon-gevşeme yanıtına ODQ ( $10^{-3}$  M) inkübasyonu ile oluşturulan guanilat siklaz inhibisyonunun etkisi

### 4.2.2 L-Arjinin 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 konsantrasyon-yanıt deneyleri uygulandı.

L-Arg konsantrasyon-yanıt eğrileri gruplar arasında farklılık olmadığını göstermektedir (Şekil 4.7).

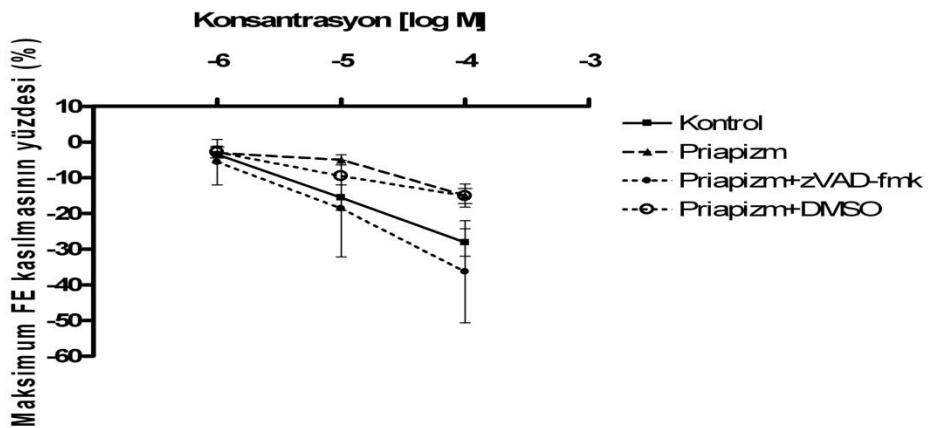
### L-Arjinin konsantrasyon-yanıt eğrileri



Şekil 4.7: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$  M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde L-Arjinin (L-Arg)'in konsantrasyona bağımlı gevşeme eğrileri

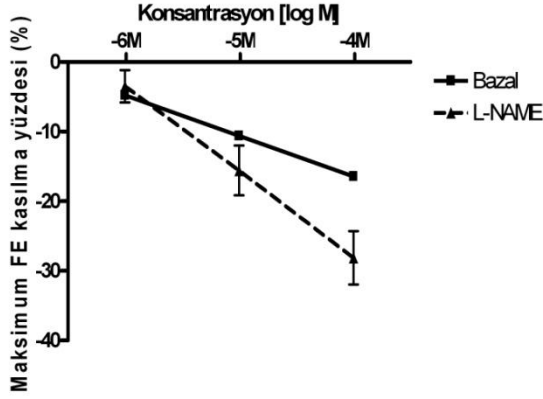
L-NAME inkübasyonu sonrasında gruplar arasında ve içinde L-Arg gevşemeleri farklılık göstermemektedir (Şekil 4.8 ve 4.9), ancak L-Arg ile konsantrasyon bağımlı gevşeme yanıtlarında priapizm ve priapizm+DMSO grupları, kontrol ve priapizm+zVAD-fmk gruplarından daha fazla gevşemekte iken, L-NAME inkübasyonu ile priapizm ve priapizm+DMSO grupları, kontrol ve priapizm+zVAD-fmk gruplarından daha az gevşemektedir.

### L-NAME varlığında L-Arjinin konsantrasyon-yanıt eğrileri

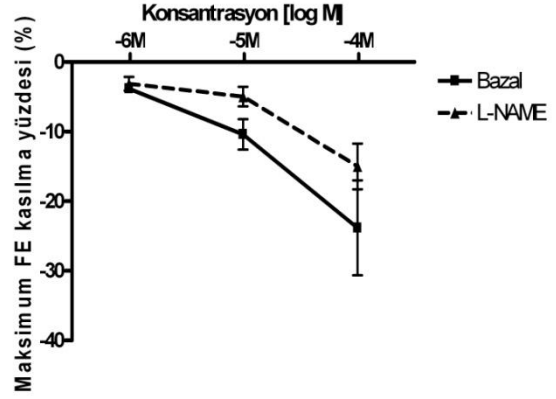


Şekil 4.8: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$  M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozum şeritlerinde L-Arjinin (L-Arg)'in konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına L-NAME ( $10^{-3}$  M) inkübasyonu ile oluşturulan NOS inhibisyonunun etkisi

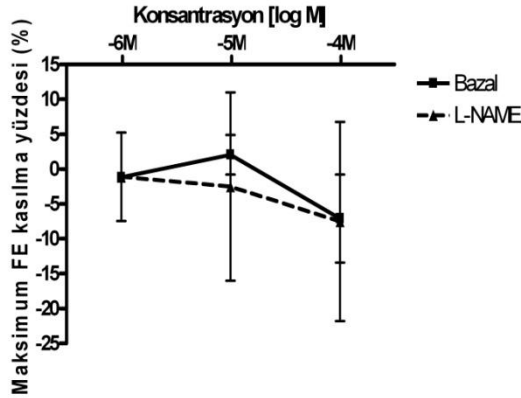
Kontrol grubunda L-Arg gevşemeleri



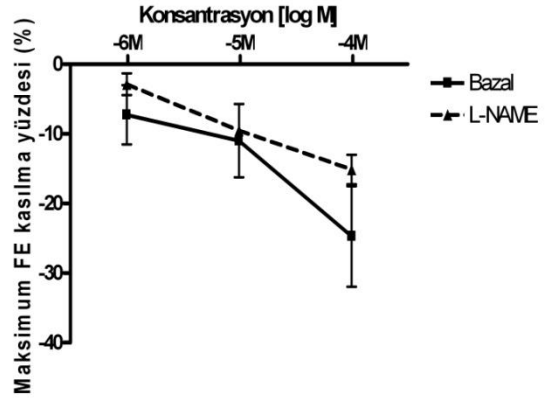
Priapizm grubunda L-Arg gevşemeleri



Priapizm+zVAD-fmk grubunda L-Arg gevşemeleri



Priapizm+DMSO grubunda L-Arg gevşemeleri



Şekil 4.9: Fenilefrin ( $10^{-4}$  M) ile ön kasılma uygulanmış, sıçan korpus kavernozum şeritlerinde L-NAME ( $10^{-3}$  M) inkübasyonunun L-Arjinin (L-Arg) ile oluşturulan konsantrasyona bağımlı gevşemelere etkileri

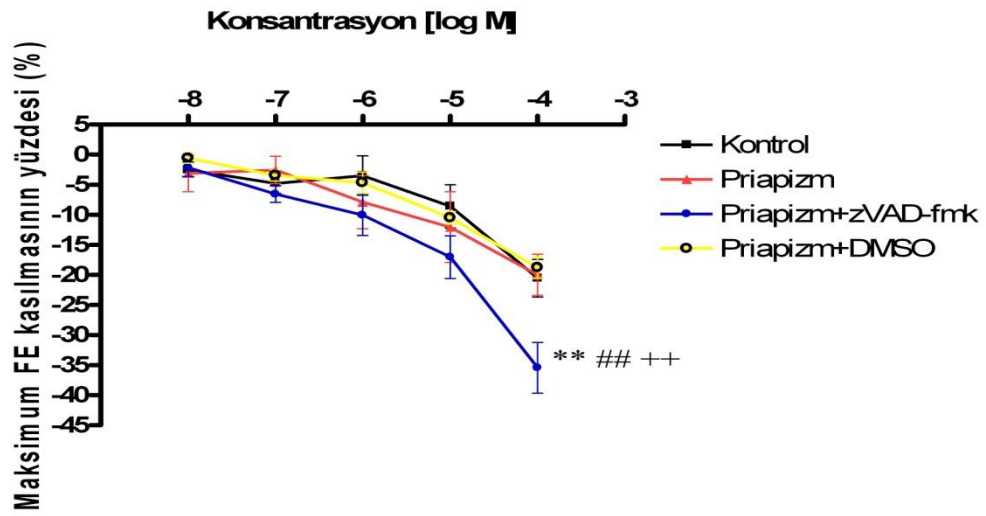
#### 4.2.3 Sodyum Nitroprussit ile İzometrik Gevşeme Deneyleri

L-NAME inkübasyonu ile priapizm grubunda diğer gruplara göre daha baskın bir etki izlenmiştir. NOS'un substratı olan L-Arg ile konsantrasyona bağımlı farklı gevşeme yanıtları gözlenmiştir. NO yolağının sorgulanması amacı ile NOS'ın son ürünü olan NO'nin fenilefrin ön kasılmasına etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile SNP konsantrasyon-yanıt deneyleri uygulandı.

L-NAME inkübasyonu sonrası fenilefrin ön kasılmasına SNP'nin konsantrasyon-gevşeme yanıtlarında gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

ODQ inkübasyonu sonrasında ise priapizm+zVAD-fmk grubu ile kontrol, priapizm ve priapizm+DMSO grupları arasında SNP'nin  $10^{-4}$  M konsantrasyonundaki gevşemesinde anlamlı fark bulunmaktadır (hepsi için  $p<0.01$ ) (Şekil 4.10).

#### ODQ varlığında SNP konsantrasyon-yanıt eğrileri



Şekil 4.10: Gruplara göre, fenilefrin ( $10^{-4}$  M) ile ön kasılma oluşturulan sıçan izole korpus kavernozaum şeritlerinde sodyum nitroprussit (SNP) konsantrasyon-gevşeme yanıtlarına ODQ ( $10^{-3}$  M) inkübasyonu ile oluşturulan guanilat siklaz inhibisyonunun etkisi Priapizm+zVAD-fmk'ya göre: Kontrol; \*\*  $p<0.01$ , Priapizm; ##  $p<0.01$ , Priapizm+DMSO; ++  $p<0.01$

#### 4.3 Kontrol Grubu Bulguları

Kontrol grubundaki kavernozaal dokuların izometrik gerim değişimleri aşağıdaki gibidir.

- FE kavernozaal dokuda konsantrasyona bağımlı kasılmalara neden olmuştur.
- ACh, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerinde konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturmuştur.
- L-Arg, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerinde konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturmuştur.
- NOS'un L-NAME ile inhibisyonu, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerinde ACh'e ve L-Arg'e bağımlı gevşeme yanıtlarını değiştirmemektedir.

- Guanilat siklazın ODQ ile inhibisyonu, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerinde ACh'e bağlı gevşeme yanıtlarını azaltmaktadır.
- NOS ve Guanilat siklaz inhibisyonu FE konsantrasyon-kasılma eğrisini sağa kaydırmaktadır (inhibe etmektedir).

#### **4.4 Priapizm Grubu Bulguları**

Priapizm grubundaki kavernoza dokuların izometrik gerim değişiklikleri aşağıdaki gibidir.

- FE, priapizm oluşturulan kavernoza dokuda da kontrol grubundakine benzer şekilde konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturmaktadır.
- ACh, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerine kontrol grubundakine benzer şekilde konsantrasyona bağımlı gevşemelere neden olmaktadır.
- L-Arg, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerine kontrol grubundakine benzer şekilde konsantrasyona bağımlı gevşemelere neden olmaktadır.
- NOS inhibisyonu, FE ön-kasılması üzerinde, ACh ile oluşturulan konsantrasyona bağımlı gevşemeleri kontrol grubundan farklı inhibe etmektedir.
- Guanilat siklaz inhibisyonu, FE ön-kasılması üzerinde, ACh ile elde edilen gevşeme yanıtlarını inhibe etmektedir.
- FE ön-kasılması üzerinde, ACh ile elde edilen gevşeme yanıtları guanilat siklaz ve NOS inhibisyonları sonrasında benzer şekilde azalmaktadır.
- NOS ve Guanilat siklaz inhibisyonu FE konsantrasyon-kasılma eğrisini sağa kaydırmaktadır (inhibe etmektedir).

#### **4.5 Priapizm+zVAD-fmk Grubu Bulguları**

Priapizm+zVAD-fmk grubundaki kavernoza dokuların izometrik gerim değişiklikleri aşağıdaki gibidir.

- FE, priapizm oluşturulmadan önce kaspaz inhibitörü verilen deney hayvanlarından izole edilen kavernoza dokularda konsantrasyona bağımlı kasılmaya neden olmaktadır ve bu kasılma kontrol grubundan farklı değildir.
- ACh, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerine kontrol grubuna benzer şekilde konsantrasyona bağımlı gevşemelere neden olmaktadır.
- L-Arg, FE ile oluşturulan ön-kasılma üzerine kontrol grubuna benzer şekilde konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtına neden olmaktadır.



- NOS inhibisyonu, FE ön-kasılması üzerine, ACh gevşeme yanıtlarını konsantrasyona bağımlı biçimde inhibe etmektedir. Bu inhibisyon priapizm grubundan daha az iken, kontrol grubundan fazladır.
- FE ön-kasılması üzerinde, ACh ile elde edilen gevşeme yanıtları guanilat siklaz ve NOS inhibisyonları sonrasında benzer şekilde azalmaktadır.
- NOS ve Guanilat siklaz inhibisyonu FE konsantrasyon-kasılma eğrisini sağa kaydırmaktadır (inhibe etmektedir).

#### **4.6 Priapizm+DMSO Grubu Bulguları**

Priapizm+DMSO grubundaki kavernoza dokuların izometrik gerim değişiklikleri aşağıdaki gibidir.

- FE, priapizm oluşturulmadan önce zVAD-fmk'nın çözücüsü (DMSO) verilen deney hayvanlarından izole edilen kavernoza dokularda kontrol grubundakilere benzer şekilde konsantrasyona bağımlı kasılmaya neden olmuştur.
- ACh, FE ön-kasılması üzerine kontrol grubundakinden daha potent konsantrasyona bağımlı gevşemeye neden olmaktadır.
- L-Arg, FE ön-kasılması üzerine, kontrol grubundakilere benzer konsantrasyona bağımlı gevşemeye neden olmaktadır.
- NOS ve guanilat siklaz inhibisyonu, FE ön-kasılması üzerine kontrol grubundakilere benzer şekilde ACh ile konsantrasyona bağımlı gevşemelere neden olmaktadır.
- NOS ve Guanilat siklaz inhibisyonu FE konsantrasyon-kasılma eğrisini sağa kaydırmaktadır (inhibe etmektedir).

#### **4.7 Histopatolojik Bulgular**

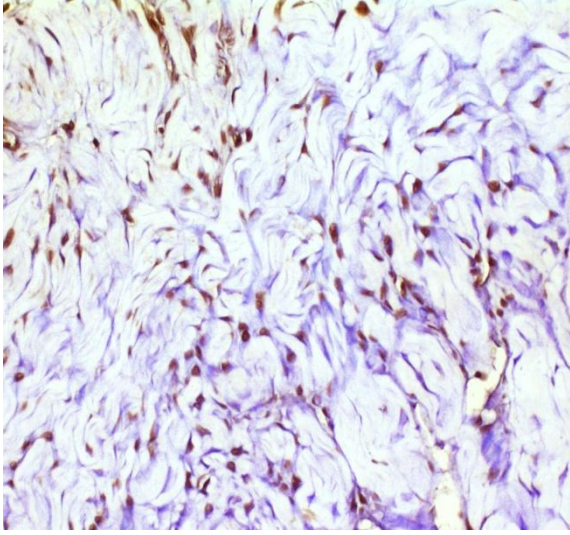
Deney hayvanlarından izole edilen kavernoza dokular parafine gömüldü ve histopatolojik inceleme için hazırlandı. Kavernoza dokular hem hematoxilen-eozin boyası ile hem de TUNEL yöntemi ile immunohistokimyasal olarak incelendi.

##### **4.7.1 Işık Mikroskopisi Bulguları**

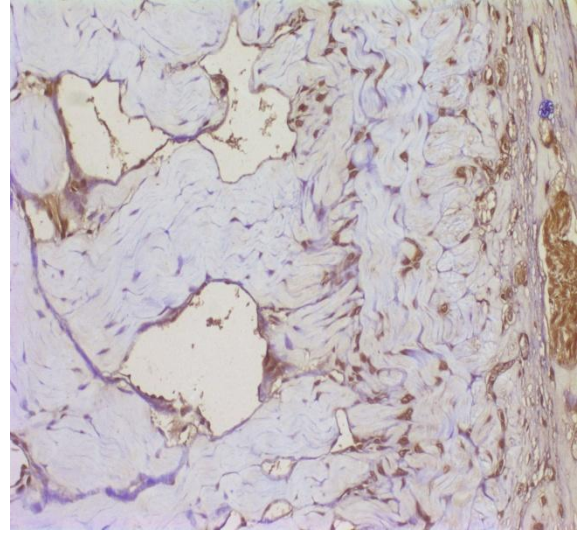
Işık mikroskopisi ile yapılan değerlendirmeye kavernoza dokularda ve gruplar arasında belirgin histopatolojik değişim tespit edilmedi.

#### **4.7.2 TUNEL Yöntemi ile Elde Edilen Bulgular**

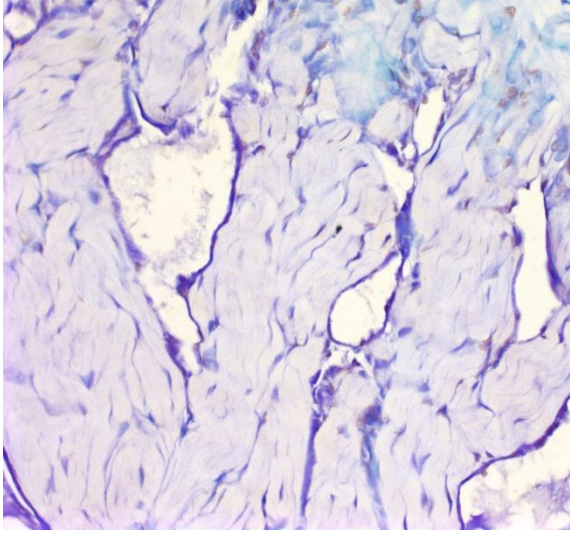
TUNEL yöntemi ile yapılan değerlendirme sonucunda bütün gruplarda kavernozaal düz kasta apoptozis olduğu gösterildi. Fakat gruplar karşılaştırıldığında sayısal olarak en fazla apoptozisin priapizm grubunda (ortalama %60.3), en az ise priapizm+zVAD-fmk grubunda (ortalama %27) olduğu tespit edildi. Priapizm+DMSO grubu ise kontrol grubuna benzerlik göstermekte idi (ortalama %30.8'e karşı %31.8). Bu değerler priapizm+zVAD-fmk grubundan yüksek, priapizm grubundan ise daha düşüktü (Şekil 4.11). Teknik kısıtlamalar nedeniyle sayısal olarak değerlendirilememiş olsa da endotelde apoptozis gelişiminin priapizm grubunda diğer gruplara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.



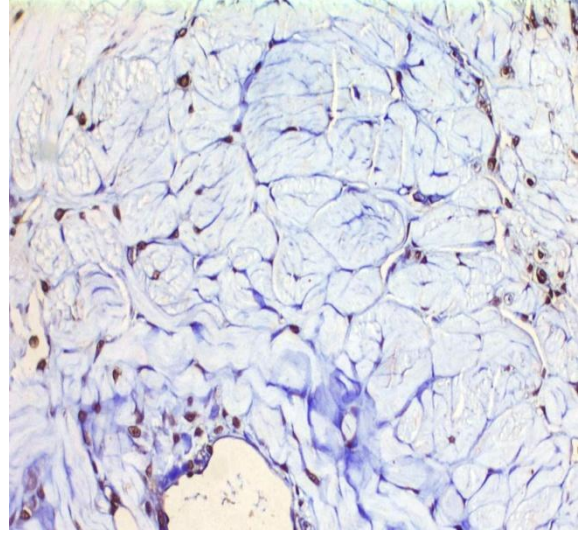
A



B



C



D

**Şekil 4.11:** TUNEL yöntemi ile apoptozisin gösterilmesi

**A:** Kontrol grubunda TUNEL yöntemi ile yapılan apoptozis boyamasında, sıçan korpus kavernozum düz kas hücrelerinin çok az bir kısmında nükleer boyanma izlenmiştir (x20)

**B:** Priapizm grubunda TUNEL yöntemi ile yapılan apoptozis boyamasında, sıçan korpus kavernozum düz kas hücrelerinin çoğunda nükleer boyanma izlenmiştir (x20)

**C:** Priapizm+zVAD-fmk grubunda TUNEL yöntemi ile yapılan apoptozis boyamasında, sıçan korpus kavernozum düz kas hücrelerinin çok azında nükleer boyanma izlenmiştir (x20)

**D:** Priapizm+DMSO grubunda TUNEL yöntemi ile yapılan apoptozis boyamasında, sıçan korpus kavernozum düz hücrelerinin çok azında nükleer boyanma izlenmiştir (x20)

## 5. Tartışma

Deney hayvanlarında düşük akımlı priapizm modellerinde vakum ve venöz geri dönüşün engellenmesi (klemp yerleştirilmesi) yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Vakum yöntemi ile oluşturulan ereksiyon her ne kadar fizyolojik olmasa da birçok yazar bu yöntemin nörotransmitter ya da vazoaaktif ajanlar ile oluşturulan priapizm modelleri ile karşılaştırılabilir olduğunu belirtmişlerdir. Bazı yazarlar da intrakavernozal ajanlarla oluşturulan modelde kavernoza kan havuzunun dilüsyonu ile hemostatik dengesizliğe yol açması, ilaçların asidik yapıları nedeni ile kavernoza pH'da ve oksijen tansiyonunda değişiklik oluşturması yönünden vakum yönteminin tercih edilmesini önermişlerdir (68-71). Bu çalışmanın ön denemelerinde hem vakum yöntemi, hem de intrakavernozal papaverin enjeksiyonu uygulanmıştır. Ancak papaverinin yalnızca yüksek dozlarda ereksiyon sağlayabildiği ve sıklıkla tekrar edilmesi gerektiği görülerek, tekrar doz uygulamaları nedeni ile gelişebilecek olan kavernoza inflamasyon ve buna ikincil fibrozisten kaçınmak için çalışmada vakum yöntemi tercih edilmiştir.

Vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturulurken bazı araştırmacılar anestezi kullanmamaktadır. Anestezi kullanmamalarının gerekçesi olarak anestezik maddelerin detümesansa neden olmasını göstermektedirler (72). Geçmişte de spinal, kaudal ve genel anestezi priapizm tedavisinde kullanılmıştır (43). Oysa çalışmamızda her türlü cerrahi girişim anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Ancak bütün gruplara aynı dozlarda anestezik madde uygulanması ile anestezinin bir değişken olması engellenmiştir.

Düşük akımlı priapizmin fizyopatolojisinde iskemi ve anoksi en önemli rolü oynamaktadır. Korporal iskemi 24-48 saat kadar uzadığında değişen derecelerde fibrozis ile beraber erektil dokunun endotelinde ve trabeküler yapısında bozulmaya neden olmakta, sonuçta kalıcı erektil disfonksiyona yol açmaktadır (18). Priapizm geliştikten sonraki ilk 6 saat içinde tedavi edilen olgularda da erektil disfonksiyon gelişebilmektedir (73). Bu paradoks iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı ile açıklanmaktadır (66). I/R hasarı çok bileşenli ve henüz tamamen aydınlatılmamış bir süreç olmakla birlikte, iskemi sırasında gelişen elektrofizyolojik anormallikler [özellikle, potasyum ( $K^+$ ) iyonunun hücre içi dengesinin bozulması ve buna ikincil gelişen hücre içi kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) birikmesi] ve reperfüzyonda gözlenen aşırı serbest radikal üretimi, geçerli hipotezler olarak kabul edilmektedir (74, 75). Reperfüzyon hasarı nötrofil adezyonu ve agregasyonunu stimüle etmektedir (76). Ayrıca

trombositler, pro-inflamatuvar sitokinler ve lökosit aktivasyonu, oksidanların üretimine ve buna bağlı olarak da endotelial fonksiyon kaybına neden olur (75, 77-79). Reaktif oksijen türleri (ROS), I/R hasarının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (75, 78, 80). Oksijenden üretilen en önemli reaktif türler arasında süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $OH^\bullet$ ),  $^\bullet NO$  ve peroksinitrit anyonu ( $ONOO^-$ ) vardır. Bu radikaller hücre membranı ve DNA hasarı, proteaz aktivasyonu, mitokondriyal şişme, lipid ve protein peroksidasyonu, takiben apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümüne neden olmaktadır (74). Bu süreçte NO de önemli rol oynamaktadır. Kardiyak I/R çalışmaları göstermiştir ki hem iskemi, hem de reperfüzyon sırasında endotelialdaki NO sentezi dalgalanma göstermektedir. Reperfüzyonun geç fazında üretilen NO ve  $ONOO^-$ 'in reperfüzyonun erken fazına oranla çok daha fazla olduğu ve bu durumun uyarılabilir NOS (iNOS) apregülasyonu (*up-regulation*) ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. NO düzeyindeki bu gecikmiş artış, doku hasarının daha da artmasına neden olmaktadır (81).

İskemik priapizmde, kavernoza dokuda iskemiyeye ikincil gelişen asidoz, anoksi, glukopeni ve hücre içi  $Ca^{+2}$  birikmesi nedeni ile erektil dokunun kontraktilesinin bozulduğu gösterilmiştir (82, 83). *In vitro* bir çalışmada ise anoksi, asidoz ve glukopeni kombinasyonunun yarattığı hasarın zamana bağımlı olduğu ve 4 saatten daha uzun süre bu koşulların devam etmesinin geri dönüşsüz düz kas hasarına neden olacağı belirtilmiştir (3). Ancak bu tez çalışmasında oluşturulan *in vivo* deneysel düşük akımlı priapizm modelinden elde ettiğimiz veriler bu bilgilerle uyumlanmamaktadır.

Priapizmin sonlanması için kavernoza arterde vazokonstriksiyon olması ve kavernoza trabeküler dokunun kasılması gerekmektedir. İzole organ banyosundaki izometrik kasılma deneylerimiz priapizm oluşturulan sıçanlardan izole edilen kavernoza dokuların  $\alpha_1$  adrenoseptör agonisti fenilefrine kontrol grubundakine benzer şekilde konsantrasyona bağımlı kasılma yanıtları verdiğini göstermiştir. Bu bulgu, 4 saatlik priapizm süresince kavernoza dokusunun kasılma fonksiyonunun etkilenmediğini göstermektedir. Klinik uygulamada da 4 saatlik priapizmin aspirasyon ve/veya  $\alpha$ -adrenoseptör agonistleri ile tedavi edilebilir olması, bu tez çalışmasından elde edilen bulguyu desteklemektedir. Histopatolojik incelemede ise priapizm grubundaki kavernoza dokuların düz kaslarında en fazla sayıda apoptozis gözlenmektedir. Belirgin apoptozis gelişmesine rağmen kasılma fonksiyonu korunmaktadır.

Priapizm oluşturulmadan önce zVAD-fmk veya DMSO uygulanan sıçanlardan elde edilen kavernoza dokular da FE ile kontrol grubundakine benzer konsantrasyon-yanıt eğrileri vermektedir. Bu bulgu, uygulanan ilaçların da kavernoza dokunun kasılma fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Ereksiyonun başlangıcı arteriyel vazodilatasyon ve kavernoza trabeküler dokunun gevşemesi ile olmaktadır. Priapizm sekeli olarak gelişen kavernoza fibrozis bu gevşemeye engel olmaktadır. İzole organ banyosundaki izometrik gevşeme deneylerimiz bunu desteklemektedir. Priapizm geliştirilen sıçanlardan izole edilen kavernoza dokuların ACh ve L-Arg ile oluşturulan konsantrasyon-gevşeme eğrileri kontrol grubuna benzerdir. Fakat L-NAME ile NOS inhibisyonu sağlandığında, L-Arg'e bağlı konsantrasyon-gevşeme yanıtları kontrol grubundakine benzer iken, ACh ile oluşturulan konsantrasyon-gevşeme yanıtları kontrole göre belirgin olarak azalmıştır. Aynı zamanda, NOS enzimi inhibe edilmişken uygulanan, NO donörü SNP'nin oluşturduğu konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtları, kontrol grubundakine benzerdir. Bu bulgular bize priapizm gelişen kavernoza dokularda öncelikle endotelial NOS (eNOS)'un etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Zira, NO'in sentezi önlendiğinde, ACh ile oluşması beklenen NO-aracılı gevşeme yanıtları priapizm grubunda belirgin olarak azaldığı halde, NO'in kendisi (SNP) ortama eklendiğinde oluşturduğu gevşemeler bakımından diğer gruplar arasında bir fark olmadığı görülmektedir. Diğer bir ifade ile priapizm NO'in düz kas üzerindeki gevşetici etkisini engellememekte ancak NO sentezini bozmaktadır. Yine de bu çıkarımın, bu çalışmada kullanılan 4 saatlik priapizm modeli için geçerli olduğunu vurgulamak gerekir. "Senilite ve Priapizm Sendromu"nın gözleendiği farelerde tanımlanan Priap1 geninin PDE5 A ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (28-30). Klinik olarak da tekrarlayıcı (kekeme) priapizm olgularında PDE5 inhibitörü olan sildenafilin paradoksik olarak başarılı sonuçlar vermesi, priapizmin temelinde ve oluşturduğu hasarlar arasında NO yolağının rol aldığını düşündürmektedir (33). Bu süreçte I/R hasarının da rol alması muhtemeldir. Özellikle reperfüzyon sırasında oluşan endotel hasarına bağlı NOS disfonksiyonu gelişmiş olma ihtimali yüksektir. Histopatolojik bulgularımızda da priapizm grubunda endotelde apoptozis yoğun olarak gözlenmiştir fakat teknik kısıtlamalar nedeniyle sayısal değerlendirme yapılamamıştır.

L-Arg'nin NOS katalizörlüğünde L-Sitrüline dönüşmesi sırasında NO oluşmaktadır. L-Arg'nin katıldığı diğer bir tepkime de arjinaz katalizörlüğünde ornitine dönüşmesidir.

NOS katalizörlüğünde oluşan tepkimenin ara ürünü olan N<sup>G</sup>-OH-Arginine (NOHA) arjinazın en iyi inhibitörlerinden biridir. Arjinaz ile NOS arasındaki denge L-Arg'nin dönüşümünde etkili olmaktadır. I/R sürecinde arjinaz indüklenir ise iNOS'tan salgılanacak olan NO azalacak ve daha az doku hasarı gelişecektir (89, 90). L-Arg konsantrasyon-gevşeme eğrisi incelendiğinde (Bkz. Şekil 4.7) en fazla gevşeme yanıtı veren dokular priapizm ve priapizm+DMSO grupları olduğu görülmektedir. NOS, L-NAME ile inhibe edildiğinde ise priapizm ve priapizm+DMSO grupları L-Arg ile en az gevşeme yanıtlarını göstermektedir (Bkz. Şekil 4.8). Bu bulgu priapizm oluşturulan dokularda NOS baskınlığını veya arjinazın etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Priapizm oluşturulmadan önce kaspaz inhibitörü (zVAD-fmk) uygulanan sıçanlarda apoptozisin engellenmesi ile kavernoza dokunun ve/veya endotelin korunmuş olması beklenmektedir. Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilen izometrik gevşeme deneylerinin sonuçları bu beklentiyi kısmen desteklemektedir. Priapizm+zVAD-fmk grubundan izole edilen kavernoza dokuların hem ACh, hem de L-Arg ile elde edilen konsantrasyon-gevşeme eğrileri kontrol grubundakilere benzerdir. Priapizm+zVAD-fmk grubunda NOS inhibisyonu altında ACh'e bağlı gevşeme yanıtları belli bir konsantrasyona kadar korunabilmiş ancak daha yüksek ACh konsantrasyonunda priapizm grubundakine benzer bir gevşeme inhibisyonunun olması engellenememiştir. Bu bize zVAD-fmk'nin NOS üzerine olumlu bir etkisinin olduğunu fakat bu etkinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. L-NAME'in NOS enziminin kompetitif inhibitörü olduğu göz önünde bulundurulursa, zVAD-fmk uygulamasının priapizm grubunun aksine, NOS enziminin L-NAME tarafından inhibe edilmesini en azından belli oranda önleyebildiği düşünülebilir.

Bu çalışmada kullandığımız modelde 4 saatlik priapizm uygulamasının sıçan penil kavernoza dokularında I/R hasarı oluşturduğu varsayılmıştır. Kavernoza dokularda oluşturulan I/R hasarı nedeni apoptozis gelişmesi ve priapizm oluşturulmadan önce zVAD-fmk uygulanan sıçanlardan izole edilen kavernoza dokularda apoptozis gelişmediği varsayımı irdelendiğinde farklı bir yorum akla gelmektedir. I/R hasarı sadece kaspaz-bağımlı apoptozise değil kaspaz-bağımsız apoptozis benzeri PHÖ ve nekroz benzeri PHÖ'ye neden olmaktadır. zVAD-fmk ile kaspaz enzimlerinin non-selektif inhibisyonu ile kaspaz-bağımlı apoptozis inhibe edilmesine rağmen diğer PHÖ yolları çalışmaktadır. Priapizm+zVAD-fmk grubundaki kavernoza dokuların, NOS inhibisyonu altında ACh ile oluşturulan konsantrasyon-gevşeme yanıtlarının yüksek konsantrasyonda priapizm

grubundakine benzer yanıtlar oluşturması, priapizm oluşturulmadan önce zVAD-fmk uygulanmasının, engellenmesi beklenen apoptozisi yeterince engelleyemediğini ya da kısmen engelleyebildiğini düşündürmektedir. Histopatolojik bulgularımız da bu varsayımı desteklemektedir. Priapizm+zVAD-fmk grubunda priapizm grubuna göre apoptozis belirgin olarak az tespit edilmiştir, kontrol grubundan da sayısal olarak daha az olmasına rağmen aradaki fark çok fazla değildir.

Priapizm oluşturulmadan önce zVAD-fmk uygulanan deney hayvanlarından izole edilen kavernoza dokularda NOS inhibisyonu, ACh ile oluşan konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtlarını yüksek konsantrasyonda inhibe etmiş olmasına rağmen, ODQ ile guanilat siklaz inhibisyonu SNP'nin oluşturduğu konsantrasyona bağımlı gevşemeleri potansiyalize etmektedir. Bu bulgu zVAD-fmk'nin eNOS'u etkilediğini düşündürmektedir.

Priapizm oluşturulmadan önce kaspaz inhibitörünün çözücüsü olan DMSO'nun verildiği grubun ise priapizm grubu ile benzer izometrik kasılma ve gevşeme yanıtları vermesi beklenmiştir. Çalışmamızdaki izometrik kasılma deneyleri bu beklentiyi doğrularken, izometrik gevşeme deneyleri bu beklenti ile uyuşmamaktadır. Priapizm+DMSO grubunda ACh'in oluşturduğu konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtlarında –standart hataları yüksek olmasına rağmen- diğer gruplara göre artış saptanmıştır. Bu bize, DMSO'nun beklenenin aksine biyoaktif bir çözücü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, yine bu grupta L-Arg konsantrasyon-gevşeme eğrileri de, L-NAME inkübasyonu varlığındaki ACh konsantrasyon-gevşeme eğrileri de kontrol grubundakilere benzerdir. Bu ise beklenenin tam tersi bir bulgudur ve DMSO'nun priapizmin oluşturması muhtemel işlev bozukluğunun gelişmesini engelleyici bir rol oynadığını göstermektedir.

DMSO'nun aktif bir madde olduğu ve özellikle nöronal I/R hasarında olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bu etki DMSO'nun güçlü bir antioksidan özellik göstermesi ile açıklanmaktadır (84-86). Çalışmamızın izometrik gevşeme deneylerinden elde edilen bulgular da bunu desteklemektedir. I/R hasarında, ROS en önemli neden olarak kabul edilmektedir. Antioksidanlar ise ROS oluşumunu önleyerek veya oluşmuş olanları ortadan kaldırarak etkilerini göstermektedir. En iyi bilinen antioksidanlar arasında tokoferol, süperoksit dismutaz, katalaz, NO sayılabilir (87). Çalışmamızda olasılıkla, DMSO'nun priapizm oluşturulmadan önce uygulanması ile kavernoza doku antioksidan özelliğe sahip bir madde ile doyurulmuştur. Bu ise priapizm sırasında ve reperfüzyonu takiben gelişmesi



beklenen ROS oluşumunu kısıtlamış/engellemiş olabilir. ROS'un engellenmesi ile istenen düzeyde kavernoza dokü hasarı gelişmemiş diğeri bir ifade ile bu gruptaki sıçanlarda ideal priapizm oluşturulamamış olabilir. DMSO, antioksidan özelliği nedeniyle O<sub>2</sub>, OH<sup>•</sup> gibi ROS'lerinin süpürülmesine yol açarken, NO'in göreceli olarak artmasına neden olarak çalışmamızda elde edilen paradoksik bulguları açıklayabilir.

DMSO'nun zVAD-fmk'nın çözücüsü olması nedeni ile priapizm+zVAD-fmk grubundaki sıçanlara da priapizm oluşturulmadan önce uygulanan ilaç çözücüsü DMSO içermektedir. Bu nedenle, bu grupta da priapizm+DMSO grubundaki gibi tartışmalı bir priapizm gelişmesine neden olmuş olabilir. Bu açıdan, yukarıda yorumlanan bulgular tekrar değerlendirildiğinde çelişkili bir durum oluşmaktadır. zVAD-fmk uygulaması, NOS inhibe edildiğinde, ACh ile oluşturulan konsantrasyona bağımlı gevşemeleri tam olarak önleyememektedir. Priapizmin gelişmediği varsayılır ise, zVAD-fmk uygulamasının sağlıklı kavernoza doküya sahip deney hayvanlarına yapıldığı öne sürülebilir. Bu durumda, zVAD-fmk'nın eNOS üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu düşünülebilir. Farklı bir bakış açısı ile zVAD-fmk, eNOS'u etkileyerek NO üretimini bozmakta ve kavernoza dokünün ACh ile konsantrasyona bağımlı gevşemelerini yüksek konsantrasyonda inhibe etmektedir. Ancak, öne sürdüğümüz bu varsayımların ileride yapılacak çalışmalarla sınanması gereklidir.

Çalışmamızda beklenmeyen bir bulgu daha elde edilmiştir. Tüm gruplarda NOS ve guanilat siklaz inhibisyonu, FE konsantrasyon-kasılma eğrilerini beklenenin aksine sağa kaydırmaktadır (inhibe etmektedir). Oysa NO'in sentezi veya etkisi önlediğinde, bazal gevşetici etkisi ortadan kalkacağından, kasıcı ajanlara verilen yanıtın artması beklenirdi. Bu durum, NO'in bazal (tonik) etkisinde, kendisi ile peroksinitrit gibi türevlerinin arasındaki dengenin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Öyleyse, elde ettiğimiz çelişkili bulgu belki de bu dengenin peroksinitrit lehine bozulmasına bağımlı olabilir. Peroksinitritin damar düz kasında kasılmaya neden olduğu gösterilmiştir (88). Yine de, eğrilerdeki sağa kaymaya karşın, kompetitif antagonizma yönünden incelendiğinde, FE'nin EC<sub>50</sub> değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığını ve dolayısıyla, farmakolojik açıdan önemli bir fark oluşmadığını vurgulamak gerekir.

İskemik priapizm, ağrılı olması ve kalıcı sekel oluşturması nedeni ile ürolojik acil olarak kabul edilmektedir ve aspirasyon ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Tedavi

edilmeyen iskemik priapizm olgularındaki fizyopatolojik değişimler iskemi nedeniyle olmaktadır, tedavi edilen olgularda ise iskemi sona ermekte ve reperfüzyon süreci başlamaktadır. Priapizm grubundan elde ettiğimiz veriler, priapizm geliştikten 4 saat sonra sonlandırılrsa dahi kalıcı hasar oluştuğunu göstermektedir. I/R süreci bu hasarın oluşmasında en önemli basamağı oluşturmaktadır. Bu süreçte iskemi mi yoksa reperfüzyon mu daha fazla hasara neden olur sorusunun cevabı açık değildir, ancak priapizm+DMSO grubundan elde edilen veriler kontrol grubundakilere en fazla benzerlik gösteren verilerdir. Bu gruptaki deney hayvanlarında tıpkı priapizm grubundaki gibi priapizm oluşturulduğu, 4 saat sonra priapizmin sonlandırıldığı ve DMSO'nun da antioksidan bir madde olduğu akılda tutulduğunda, priapizm grubunda meydana gelen fizyopatolojik değişimlerden reperfüzyon hasarının sorumlu olabileceği akla gelmektedir. Reperfüzyon daha fazla hasar oluşturuyor ise klinikte iskemik priapizm tedavisinde uygulanan aspirasyon yönteminin uygunluğu sorgulanmalıdır. Aspirasyon ile iskemik kan kavernoza dokudan hızla uzaklaştırılmakta ve kavernoza basıncın hızla azalması sağlanmaktadır. Böylece ağrı azalmakta ve arteriyel dolaşım tekrar başlamaktadır. Fakat bu sırada arteriyel vazodilatasyon sonlanmadığı için arteriyel akım flask durumdakinden kat kat fazla olmaktadır. Göreceli yüksek oksijen basınçlı kan kavernoza dokuda reperfüzyon sürecini başlatmaktadır. Sonuçta aspirasyon ağrıyı ve iskemi azaltmakta fakat reperfüzyon sürecine neden olmaktadır. Priapizmde reperfüzyon sürecinin kalıcı hasardan sorumlu olabileceği ihtimali aspirasyon tedavisinin priapizm tedavisindeki uygunluğunu veya uygulanma yöntemini tartışmalı hale getirmektedir. İskemik priapizmin fizyopatolojisinde I/R sürecinin yeri, antioksidanlarla önlenirliğinin değerlendirilmesi ve basıncın kademeli azaltılmasının reperfüzyon sürecine etkisinin anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İskemik priapizme bağlı olarak kavernoza dokuda apoptozis gelişebilmektedir. Ancak bu apoptotik sürecin kalıcı hasardan ne oranda sorumlu olduğu bilinmemektedir. Tez çalışmamızda kullanılan, non-selektif kaspaz inhibisyonu yapan zVAD-fmk molekölü ile histopatolojik olarak iyileşme tespit edilirken, fonksiyonel açıdan istenilen düzeyde geri dönüş sağlanamamıştır. zVAD-fmk molekölünün çözücüsü olan DMSO'nun biyoaktif (antioksidan) bir moleköl olması bu çalışmanın kısıtlayıcı faktörlerinden biridir. İskemik priapizmde apoptozisin rolünün aydınlatılabilmesi için biyoaktif olmayan çözücülerle ve daha selektif kaspaz inhibisyonu yapan moleküller ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. Sonuç ve Öneriler

İskemik priapizm kavernoza dokunun özellikle gevşeme fazı olmak üzere erektil fonksiyonlarında kalıcı hasara neden olmaktadır. Bu hasardan apoptotik süreç sorumlu olabilir. Apoptozisin nonselektif kaspaz inhibisyonu ile önlenmesiyle erektil fonksiyonun korunabilirliği umut vermektedir. İskemik priapizmde kaspaz-bağımlı/bağımsız apoptotik süreç ve apoptozis inhibitörlerinin etkinliğini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İskemik priapizm tedavisi de ROS oluşumuna neden olarak erektil doku hasarının artmasıyla sonuçlanabilir. Kavernoza dokunun tekrar oksijenlenmesi normal erektil fonksiyonu tekrar kazandırmak için gerekli olmasına rağmen bu işlem dokunun oksidatif hasarıyla ilişkilidir. İskemik priapizm tedavisinde ve profilaksisinde antioksidanların kullanımı rasyonel bir terapötik yaklaşım gibi görünmektedir.

## 7. Kaynaklar

- (1) Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Leuret T, Levine L, Mulhall J, Perovic S, Ralph D, Stackl W. Priapism. *J Sex Med* 1:116-120, 2004.
- (2) Broderick GA, Harkaway R. Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. *Int J Impot Res* 6:9-16, 1994.
- (3) Muneer A, Celtek S, Dogan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res* 17:10-18, 2005.
- (4) Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 135:142-147, 1986.
- (5) Yang S, Thor AD, Edgerton S, Yang X. Caspase-3 mediated feedback activation of apical caspases in doxorubicin and TNF-alpha induced apoptosis. *Apoptosis* 11:1987-1997, 2006.
- (6) Kim R, Emi M, Tanabe K, Murakami S, Uchida Y, Arihiro K. Regulation and interplay of apoptotic and non-apoptotic cell death. *J Pathol* 208:319-326, 2006.
- (7) Can Ş. Klasik Yunan Mitolojisi. 1'nci baskı. İstanbul, Remzi Kitabevi, 1970.
- (8) Cherian J, Rao AR, Thwaini A, Kapasi F, Shergill IS, Samman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J* 82:89-94, 2006.
- (9) Hinman F. Priapism: report of cases in a clinical study of the literature with referance to its pathogenesis and surgical treatments. *Ann Surg* 1:689-692, 1914.
- (10) Bochinski DJ, Deng DY, Lue TF. The treatment of priapism--when and how?. *Int J Impot Res* 15 Suppl 86-90, 2003.
- (11) Mundy AR HJC. Muscles and fasciae of the perineum: true pelvis, pelvic floor and perineum. *Gray's Anatomy (Standring, S. ed.)* 39th ed. Philadelphia, 1365-1371, 2005.
- (12) Bookstein JJ, Lang EV. Penile magnification Phamaco-arteriography: Details of intrapenile arterial anatomy. *AJR* 148:883-884, 1985.
- (13) Tom F.Lue. 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.
- (14) Burnett A, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Walsh PC. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 150:73-76, 1993.
- (15) Ralph DJ. Normal erectile function. *Clin Cornerstone* 7:13-18, 2005.
- (16) 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.
- (17) Bosch RJ, Benard F, Aboseif SR, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Penile detumescence: characterization of three phases. *J Urol* 146:867-871, 1991.
- (18) Van der HC, Stuebinger H, Seif C, Melchior D, Martinez-Portillo FJ, Juenemann KP. Priapism - etiology, pathophysiology and management. *Int Braz J Urol* 29:391-400, 2003.
- (19) Dodds PR, Batter SJ, Serels SR. Priapism following ingestion of tamsulosin. *J Urol* 169:2302, 2003.
- (20) Avisrorr MU, Fernandez IA, Sanchez AS, Garcia-Pando AC, Arias LM, del Pozo JG. Doxazosin and priapism. *J Urol* 163:238, 2000.
- (21) Vaidyanathan S, Soni BM, Singh G, Sett P, Krishnan KR. Prolonged penile erection association with terazosin in a cervical spinal cord injury patient. *Spinal Cord* 36:805, 1998.

- (22) Banos JE, Bosch F. Prazosin-induced priapism. *Br J Urol* 64:205-206, 1989.
- (23) Sur RL, Kane CJ. Sildenafil citrate-associated priapism. *Urology* 55:950, 2000.
- (24) Shergill IS, Pranesh N, Hamid R, Arya M, Anjum I. Testosterone induced priapism in Kallmann's syndrome. *J Urol* 169:1089, 2003.
- (25) Kolbenstvedt A, Jenssen G, Hedlund H. Priapism of the glans and corpus spongiosum. Report of two cases with angiography. *Acta Radiol* 44:456-459, 2003.
- (26) Winter CC, McDowell G. Experience with 105 patients with priapism: update review of all aspects. *J Urol* 140:980-983, 1988.
- (27) Klein EA, Montague DK, Steiger E. Priapism associated with the use of intravenous fat emulsion: case reports and postulated pathogenesis. *J Urol* 133:857-859, 1985.
- (28) Adams DD, Lucas WO, Williams BG, Berkeley BB, Turner KW, Schofield JC. A mouse genetic locus with death clock and life clock features. *Mech Ageing Dev* 122:173-189, 2001.
- (29) Adams DD, Adams JD, Lucas WO, Springford JS, Berkeley BB. A monogenic senility syndrome segregating with longevity in mice. *Mech Ageing Dev* 67:269-287, 1993.
- (30) Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:1661-1666, 2005.
- (31) Burnett AL. Nitric oxide in the penis science and therapeutic implications from erectile dysfunction to priapism. 3:578-582, 2006.
- (32) Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 67:1043-1048, 2006.
- (33) Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in a Pharmacologic Prevention Program for Recurrent Priapism. *J Sex Med* 3:1077-1084, 2006.
- (34) Levine JF, Saenz dT, I, Payton TR, Goldstein I. Recurrent prolonged erections and priapism as a sequela of priapism: pathophysiology and management. *J Urol* 145:764-767, 1991.
- (35) Chin JL, Sharpe JR. Priapism and anesthesia: new considerations. *J Urol* 130:371, 1983.
- (36) Burnett AL. Pathophysiology of priapism: dysregulatory erection physiology thesis. *J Urol* 170:26-34, 2003.
- (37) Leal J, Walker D, Egan EA. Idiopathic priapism in the newborn. *J Urol* 120:376, 1978.
- (38) Bucur M, Mahmood T. Olanzapine-induced clitoral priapism. *J Clin Psychopharmacol* 24:572-573, 2004.
- (39) Brodie-Meijer CC, Diemont WL, Buijs PJ. Nefazodone-induced clitoral priapism. *Int Clin Psychopharmacol* 14:257-258, 1999.
- (40) DiGiorgi S, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Curry SL. Transitional cell carcinoma presenting as clitoral priapism. *Gynecol Oncol* 93:540-542, 2004.
- (41) Hatzichristou D, Salpiggidis G, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Tzortzis V, Bekos A, Saripoulos D. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. *J Urol* 168:2074-2077, 2002.
- (42) Mabeesh NJ, Shemesh D, Abramowitz HB. Posttraumatic high flow priapism: successful management using duplex guided compression. *J Urol* 161:215-216, 1999.

- (43) Hodgson D. Of gods and leeches: treatment of priapism in the nineteenth century. *J R Soc Med* 96:562-565, 2003.
- (44) Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, Nehra A, Sharlip ID. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 170:1318-1324, 2003.
- (45) Winter CC. Priapism treated by modification of creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *J Urol* 121:743-744, 1979.
- (46) Winter CC. Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *J Urol* 119:227-228, 1978.
- (47) Winter CC. Priapism treated by modification of creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 70:88-89, 1978.
- (48) Winter CC. Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 69:31-32, 1977.
- (49) Winter CC. Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. *Urology* 8:389-391, 1976.
- (50) Grayhack JT, Mccullough W, O'conor Vj, Jr., Trippel O. Venous bypass to control priapism. *Invest Urol* 1:509-513, 1964.
- (51) Quackels R. Treatment of a case of priapism by cavernospongious anastomosis. *Acta Urol Belg* 32:5-13, 1964.
- (52) Rees RW, Kalsi J, Minhas S, Peters J, Kell P, Ralph DJ. The management of low-flow priapism with the immediate insertion of a penile prosthesis. *BJU Int* 90:893-897, 2002.
- (53) Hakim LS, Kulaksizoglu H, Mulligan R, Greenfield A, Goldstein I. Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism. *J Urol* 155:541-548, 1996.
- (54) Moscovici J, Barret E, Galinier P, Liard A, Juricic M, Mitrofanoff P, Juskiewenski S. Post-traumatic arterial priapism in the child: a study of four cases. *Eur J Pediatr Surg* 10:72-76, 2000.
- (55) Shapiro RH, Berger RE. Post-traumatic priapism treated with selective cavernosal artery ligation. *Urology* 49:638-643, 1997.
- (56) Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 68:251-306, 1980.
- (57) Gottlieb AR. Apoptosis. *Williams Hematology*. (I Lichtman MA, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal T, ed.), 7th ed., Newyork, 125-130, 2005.
- (58) Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 17:229-259, 1982.
- (59) Alles A, Alley K, Barrett JC, Buttyan R, Columbano A, Cope FO, Copelan EA, Duke RC, Farel PB, Gershenson LE. Apoptosis: a general comment. *FASEB J* 5:2127-2128, 1991.
- (60) Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med* 107:489-506, 1999.
- (61) Park DS, Stefanis L, Greene LA. Ordering the multiple pathways of apoptosis. *Trends in Cardiovascular Medicine* 7:294-301, 1997.
- (62) Liu Y, Tergaonkar V, Krishna S, Androphy EJ. Human papillomavirus type 16 E6-enhanced susceptibility of L929 cells to tumor necrosis factor alpha correlates with increased accumulation of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 274:24819-24827, 1999.

- (63) Jaattela M, Tschopp J. Caspase-independent cell death in T lymphocytes. *Nat Immunol* 4:416-423, 2003.
- (64) McCarthy NJ, Evan GI. Methods for detecting and quantifying apoptosis. *Curr Top Dev Biol* 36:259-278, 1998.
- (65) Charriaut-Marlangue C, Ben-Ari Y. A cautionary note on the use of the TUNEL stain to determine apoptosis. *Neuroreport* 7:61-64, 1995.
- (66) Munarriz R, Park K, Huang YH, Saenz dT, I, Moreland RB, Goldstein I, Traish AM. Reperfusion of ischemic corporal tissue: physiologic and biochemical changes in an animal model of ischemic priapism. *Urology* 62:760-4, 2003.
- (67) Graphpad Software Inc., GraphPad Prism, Version 4.0, San Diego, CA, 2003
- (68) Broderick GA, McGahan JP, Stone AR, White RD. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. *J Urol* 147:57-61, 1992.
- (69) Katz PG, Haden HT, Mulligan T, Zasler ND. The effect of vacuum devices on penile hemodynamics. *J Urol* 143:55-56, 1990.
- (70) Diederichs W, Kaula NF, Lue TF, Tanagho EA. The effect of subatmospheric pressure on the simian penis. *J Urol* 142:1087-1089, 1989.
- (71) Siraj QH, Hilson AJ, Bomanji J, Ahmed M. Volume-dependent intracavernous hemodilution during pharmacologically induced penile erections. *J Urol* 148:1441-1443, 1992.
- (72) Evliyaoglu Y, Kayrin L, Kaya B. Effect of allopurinol on lipid peroxidation induced in corporeal tissue by veno-occlusive priapism in a rat model. *Br J Urol* 80:476-479, 1997.
- (73) Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. *J Urol* 151:259-262, 1994.
- (74) Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 1;58:10-19, 2003.
- (75) Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. *Ann Thorac Surg* 68:1898-1904, 1999.
- (76) Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 43:860-878, 1999.
- (77) Reiter RJ. The ageing pineal gland and its physiological consequences. *Bioessays* 14:169-75, 1992.
- (78) Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 47:446-56, 2000.
- (79) Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 190:255-266, 2000.
- (80) Lefter DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 109:315-323, 2000.
- (81) Sumeray MS, Rees DD, Yellon DM. Infarct size and nitric oxide synthase in murine myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 32:35-42, 2000.
- (82) Saenz dT, I, Kim NN, Daley JT, Royai R, Hypolite J, Broderick GA, Garcia-Diaz F, Levin R. Acidosis impairs rabbit trabecular smooth muscle contractility. *J Urol* 157:722-726, 1997.
- (83) Kim NN, Kim JJ, Hypolite J, Garcia-Diaz JF, Broderick GA, Tornheim K, Daley JT, Levin R, Saenz dT, I. Altered contractility of rabbit penile corpus cavernosum smooth muscle by hypoxia. *J Urol* 155:772-778, 1996.
- (84) Kleindienst A, Dunbar JG, Glisson R, Okuno K, Marmarou A. Effect of dimethyl sulfoxide on blood-brain barrier integrity following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Acta Neurochir Suppl* 96:258-262, 2006.

- (85) Koksak C, Bozkurt AK, Ustundag N, Konukoglu D, Musellim B, Sirin G, Cortelekoglu T, Sayin AG. Attenuation of acute lung injury following lower limb ischemia/reperfusion: the pharmacological approach. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 47:445-449, 2006.
- (86) Myers RB, Abney TO. The effects of reduced O<sub>2</sub> and antioxidants on steroidogenic capacity of cultured rat Leydig cells. *J Steroid Biochem* 31:305-309, 1988.
- (87) Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D, Witztum JL, for the Nutrition Committee of the American Heart Association Council on Nutrition PAaM. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation* 3;110:637-641, 2004.
- (88) 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.
- (89) Buga GM, Singh R, Pervin S, Rogers NE, Schmitz DA, Jenkinson CP, Cederbaum SD, Ignarro LJ. Arginase activity in endothelial cells: inhibition by NG-hydroxy-L-arginine during high-output NO production. *Am J Physiol* 271:1988-1998, 1996.
- (90) Erbas H, Aydogdu N, Kaymak K. Effects of N-acetylcysteine on arginase, ornithine and nitric oxide in renal ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res.* 50:523-527, 2004.