



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

**DENEYSEL PRAPİZM MODELİNDE DEKSPANTENOL'ÜN
İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE OLASI KORUYUCU
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan KARAKAŞ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatih OĞUZ**

MALATYA-2022



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

**DENEYSEL PRAPİZM MODELİNDE DEKSPANTENOL'ÜN
İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE OLASI KORUYUCU
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hakan KARAKAŞ
ORCID ID: 0000-0002-0459-5297**

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatih OĞUZ**

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Penis Anatomisi	4
2.2.1. Korpus Kavernozum.....	5
2.2.2. Korpus Spongiozum	6
2.2.3. Penisin Fasyaları.....	6
2.2.4. Penisin Arterleri.....	7
2.2.5. Penisin Venleri	7
2.2.6. Penisin İnnervasyonu.....	8
2.3. Ereksiyon Fizyolojisi	9
2.4. Priapizm	11
2.4.1. İskemik Priapizm (Veno-Oklüzif, Düşük Akım)	11
2.4.2. Tekrarlayıcı Priapizm (Rekürren, Stuttering, Kekemelik Priapizm).....	12
2.4.3. İskemik Olmayan Priapizm (Arteriyel, Yüksek Akım).....	12
2.4.4. Priapizm Epidemiyoloji ve Patofizyolojisi.....	13
2.4.5. Priapizmin Tanısı.....	15
2.4.6. Fizik Muayene	16
2.4.7. Laboratuvar Testi.....	16
2.4.8. Radyoloji	17
2.4.9. Priapizmin Tedavisi.....	17
2.5. Antioksidanlar ve Etki Mekanizmaları	21
2.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	22
2.5.2. Redükte Glutasyon (GSH)	22
2.5.3. Glutasyon Peroksidazlar (GSH-Px)	22

2.5.4. Glutasyon Redüktaz (GSH-Rx)	23
2.5.5. Katalaz (CAT)	23
2.6. Dekspantenol (Dex)	23
3. MATERYAL VE METOD.....	26
3.1. Çalışma Grupları	26
3.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi.....	27
3.3. Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması.....	27
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme.....	28
3.4.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Kitler ve Cihazlar	28
3.4.2. Malondialdehit Analizi (MDA).....	28
3.4.4. Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz Analizi (Cu-Zn-SOD)	30
3.4.5. Nitrik Oksit (NO) Analizi.....	30
3.4.6. Total Antioksidan Statü (TAS) Analizi	31
3.4.7. Total Oksidan Statü (TOS) Analizi	32
3.4.8. Protein Tayini	32
3.5. Histolojik Analiz	32
3.6. İmmünohistokimyasal Analizler	33
3.7. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	35
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	39
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR	64
EKLER.....	80
EK-1. Etik Kurul Kararı	80

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, iyi bir hekim ve iyi bir insan olmak için kendilerini rol model olarak takip ettiğim, uzmanlık eğitimim sonrasında da her an yanımda olacaklarını bildiğim, başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Fatih OĞUZ’a, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali BEYTUR, Prof. Dr. İlhan GEÇİT, Dr. Öğr. Gör. Ahmet ÇAMTOSUN, Dr. Öğr. Gör. Hüseyin ÇELİK, Dr. Öğr. Gör. İbrahim Topçu ve Prof. Dr. Ali GÜNEŞ hocalarıma;

Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Zeynep KÜÇÜKAKÇALI’ya teşekkür.

İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje ID:2540) teşekkür.

İyisiyle kötüsüyle birçok anıyı paylaştığımız beraber çalıştığım bütün doktor arkadaşlarıma, sevgi ve saygısını esirgemeyen bütün hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma;

Her zaman ve her şartta bütün desteğiyle yanımda olan canım eşim Seda Nur KARAKAŞ’a ve annem, babam ve kardeşime;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan KARAKAŞ

ÖZET

Deneyisel Priapizm Modelinde Dekspantenol'ün İskemi Reperfüzyon Hasarı

Üzerine Olası Koruyucu Etkisinin Araştırılması

Giriş: Priapizm cinsel uyarı olmaksızın gelişen istemsiz ereksiyon hali olarak tanımlanır. Penise düşük kan akımıyla karakterize olan ürolojik acil müdahale gerektiren iskemik priapizm klinik olarak en sık karşılaşılan priapizm türüdür. İskemik priapizm gerçekleşmesi durumunda doku hipoksisi ve asidoz gelişir ve sonrasında progresif olarak şiddeti artmaya başlar. Acil olarak ürolojik müdahale edilmediği durumda akut iskemik priapizm sonrasında gelişen inflamasyon ve oksidatif stres penis dokusundaki hasarın daha da şiddetlenmesine ve daha sonrasında penil düz kaslarda nekroz ve fibrozise yol açmaktadır. Provitamin B5 olarak da bilinen pantotenik asit (PA) bir alkol türevidir olup, koenzim A'nın biyosentezi için önemli olan bir vitamindir. Hücresel savunma, inflamatuvar cevap ve oksidatif strese bağlı onarım mekanizmaları üzerinde önemli etkileri olan dekspantenolün çeşitli deneysel modellerde ve iskemik hastalıklarda yararlı olduğu gösterilmiştir.

Amaç: Bu çalışma hücresel savunma, inflamatuvar cevap ve oksidatif strese bağlı onarım mekanizmaları üzerinde önemli etkileri olan dekspantenolün oluşturulan bir priapizm modelinde olası antiinflamatuvar, antioksidan etkilerinin incelenmesini amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: 48 adet Wistar albino ırkı erkek sıçan randomize olarak dört gruba (n:12) ayrıldı. Deneyisel priapizm modeli oluşturuldu. Kontrol grubunda; patoloji oluşturulmamış ve tedavi uygulanmamış olup intrakardiyak kan alınmıştır ve sakrifiye edilen deneklerden penektomi yapılarak penis doku örnekleri elde edilmiştir. Tedavi yapılamayan patoloji grubunda; 1 saatlik iskemik priapizm oluşturulmuştur ve reperfüzyondan 1 saat sonra, intrakardiyak kan alınmış ve sakrifiye edilen deneklerden penektomi yapılarak penis doku örnekleri elde edilmiştir. Tedavi edilen patoloji grubunda; Priapizm oluşturulduktan 30 dakika sonra, dekspantenol 500 mg/kg dozunda intraperitoneal (ip) olarak verilmiştir ve reperfüzyondan 1 saat sonra, intrakardiyak kan alınmış ve sakrifiye edilen deneklerden penektomi yapılarak penis doku örnekleri elde edilmiştir. Patoloji içermeyen ilaç grubunda; dekspantenol verildikten 1 saat sonra intrakardiyak kan alınmış ve sakrifiye edilen deneklerden penektomi ile penis doku örnekleri elde edilmiştir. Tüm elde edilen kan ve penil doku örnekleri histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiştir.

Bulgular: Bu çalışmanın sınırları dahilinde iskemik priapizm oluşturulan ve oluşturulmayan serum ve doku örneklerinin biyokimyasal incelemesinde MDA, SOD, GSH, NO, TAS, TOS ve oksidatif indeks parametreleri karşılaştırıldı. Dex+pat grubunda, patoloji grubuna göre; GSH, SOD, TAS düzeyleri artmış, MDA, NO, OSI, TOS düzeyleri azalmış olarak izlendi. Histolojik analizler sonucunda elde edilen histopatolojik skorda, büyüme faktörlerinden VEGF ve FGF gibi protein gruplarında olumlu yönde değişim gözlenmiştir.

Sonuçlar: Bu çalışmanın histolojik ve biyokimyasal sonuçları, dekspantenolün iskemik priapizmde oksidasyon parametreleri üzerinde iyileştirici yönde etkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Priapizm, Dekspantenol, Iskemi, Reperfüzyon, Oksidatif Stres



ABSTRACT

Investigation of Possible Protective Efficacy of Dexpanthenol on Ischemia Reperfusion Injury in Experimental Priapism Model

Introduction: Priapism is defined as an involuntary erection without sexual stimulation. Ischemic priapism, which is characterized by low blood flow to the penis and requires urological emergency intervention, is the most common type of priapism clinically. In case of ischemic priapism, tissue hypoxia and acidosis develops and then its severity starts to increase progressively. In the absence of urgent urological intervention, inflammation and oxidative stress developing after acute ischemic priapism lead to further exacerbation of the damage to the penile tissue and subsequently to necrosis and fibrosis in penile smooth muscles. Pantothenic acid (PA), also known as provitamin B5, is an alcohol derivative and is a vitamin important for the biosynthesis of coenzyme A. Dexpanthenol, which has important effects on cellular defense, inflammatory response and oxidative stress-related repair mechanisms, has been shown to be beneficial in various experimental models and ischemic diseases.

Objective: This study aimed to investigate the possible anti-inflammatory and antioxidant effects of dexpanthenol, which has important effects on cellular defense, inflammatory response and oxidative stress-related repair mechanisms, in a priapism model.

Materials and Methods: 48 Wistar albino male rats were randomly divided into four groups (n:12). An experimental priapism model was created. In the control group; no pathology was created and no treatment was applied, intracardiac blood was taken and penectomy samples were obtained from the sacrificed subjects by performing penectomy. In the untreated pathology group; 1 hour ischemic priapism was established and 1 hour after reperfusion, intracardiac blood was taken and penectomy specimens were obtained from the sacrificed subjects by penectomy. In the treated pathology group; 30 minutes after induction of priapism, dexpanthenol 500 mg/kg was given intraperitoneally (ip) and 1 hour after reperfusion, intracardiac blood was taken and penectomy samples were obtained from the sacrificed subjects by penectomy. In the pathology-free drug group; intracardiac blood was drawn 1 hour after dexpanthenol administration and penile tissue samples were obtained from the sacrificed subjects by penectomy. All obtained blood and penile tissue samples were examined histopathologically and biochemically.

Results: Within the limitations of this study, MDA, SOD, GSH, NO, TAS, TOS and oxidative index parameters were compared in the biochemical examination of serum and tissue samples with and without ischemic priapism. In the Dex+pat group, compared to the pathology group, GSH, SOD, TAS levels were increased and MDA, NO, OSI, TOS levels were decreased. In the histopathological score obtained as a result of histological analysis, positive changes were observed in protein groups such as VEGF and FGF, which are growth factors.

Conclusion: The histological and biochemical results of this study showed that dexpanthenol has a curative effect on oxidation parameters in ischemic priapism.

Key Words: Priapism, Dexpanthenol, Ischemia, Reperfusion, Oxidative Stress

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PA	: pantotenik Asit
IP	: intraperitoneal
I/R	: İskemi-Reperfüzyon
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
Co A	: Koenzim A
ATP	: Adenosin-5'-Trifosfat
SCD	: Sick Cell Disease
CC	: Corpus Cavernosum
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
LArg	: L-Arjininin
cGMP	: Siklik Guanilat Siklaz
Ca²⁺	: Kalsiyum İyonu
PDE5-I	: fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
CAT	: Katalaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH-Rx	: Glutasyon Redüktaz
GSSG	: Glutasyon Disülfid
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
MDA	: Malondialdehid
FGF	: Fibroblast Growth Factor
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikali

TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör A
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
v.b.	: Ve Benzeri
ve ark.	: Ve Arkadaşları
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
Osi	: Oksidatif Stres İndeksi
cAMP	: 3'-5'-siklik adenzin monofosfat



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Priapus (Bereket tanrısı).....	4
Şekil 2.2. a,b : Penisin aksiyel kesiti	5
Şekil 2.3. Korporal cisimler, sinirler, damarlar, ve penil fasyaları gösteren penis kesiti	6
Şekil 2.4. Arteriyel Yapı.....	7
Şekil 2.5. Venöz yapı.....	8
Şekil 2.6. Penil sinir sistemi	9
Şekil 2.7. Pantoteik asit yapısı.....	24
Şekil 2.8. Dekspantenol yapısı	24
Şekil 3.1. Konstriksiyon bandı ve bant yardımıyla oluşturulan priapizm modeli	27
Şekil 4.1. Kontrol grubu. Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok), korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Masson Trikrom; X40).	39
Şekil 4.2. Kontrol grubu. Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok). (Trikrom Masson; X200).....	40
Şekil 4.3. Kontrol grubu. Korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Trikrom Masson; X200)	40
Şekil 4.4. Kontrol grubu FGF (+) hücreler izlenmedi. FGFX400.....	41
Şekil 4.5. Kontrol grubu. Düşük yoğunlukta sınırlı alanlarda VEGF pozitifliği (oklar) izlendi. VEGF X200.....	41
Şekil 4.6. Dex grubu. Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok). (Trikrom Masson; X200).....	42
Şekil 4.7. Dex grubu. Korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Trikrom Masson; X200).....	42
Şekil 4.8. Dex grubu. FGF (+) hücreler izlenmedi. FGFX400.....	43
Şekil 4.9. Dex grubu. Düşük yoğunlukta sınırlı alanlarda VEGF pozitifliği (oklar) izlendi. VEGF X200.....	43
Şekil 4.10. Priapizm grubu Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok). (Trikrom Masson; X200)	44

Şekil 4.11. Priapizm grubu Korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Masson Trikrom; X200).	45
Şekil 4.12. Priapizm grubu FGF(+) hücreler. FGF X400.....	45
Şekil 4.13. Priapizm grubu VEGF(+) alanlar. VEGF X200.....	46
Şekil 4.14. Priapizm+DEX Grubu. Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok). (Masson Trikrom; X200).....	47
Şekil 4.15. Priapizm+DEX Grubu Korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Masson Trikrom; X200).	47
Şekil 4.16. Priapizm+DEX Grubu. FGF(+) hücreler FGF X400	48
Şekil 4.17. Priapizm+DEX Grubu. VEGF (+) alanlar. VEGF X200	48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Priapizm Etyolojileri.....	14
Tablo 2.2. Priapizmde önemli bulgular.....	16
Tablo 4.1. Sıçan serum örneklerinin biyokimyasal analiz sonuçları	36
Tablo 4.2. Sıçan doku örneklerinin biyokimyasal analiz sonuçları	38
Tablo 4.3. Histolojik değerlendirme sonuçları.....	49



1. GİRİŞ

Priapizm seksüel uyarı olsun olmasızın 4 saatten fazla süren istemsiz tam veya yarı ereksiyon durumudur. Penise düşük kan akımıyla karakterize olan ürolojik acil müdahale gerektiren iskemik priapizm (veno-okluziv, düşük akımlı) klinikte en sık karşılaşılan priapizm türüdür. Ayrıca nadiren görülen 2 farklı priapizm çeşidi daha bulunmaktadır; tekrarlayıcı priapizm (intermitan) ve noniskemik priapizm (arteryel, yüksek akımlı). İskemik (düşük akımlı) priapizm, arteryel girişin az olduğu veya hiç olmadığı korpus kavernozum sertliğiyle olan kalıcı ereksiyon durumudur. İskemik priapizmde hipoksi, hiperkarbi ve asidozun olduğu corporal dokuda oluşan metabolik dengenin zamana bağımlı değişimleri vardır (1). Acil olarak müdahale edilmezse penil corporal dokularda nekroz ve sonrasında ise fibrozis gelişebilir. Fibrozis süreci sonrası kişinin erektile fonksiyonlarda azalma görülebilmektedir. Fibrozis süreci başlamadan yapılan müdahaleler erektile disfonksiyon gelişimini azaltmakla birlikte engelleyebilmektedir.

Penil veya diğer organların fibrozisini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, bu süreçte birçok biyomolekülün yer aldığı görülmüştür. İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı sonrası dokularda mikrovasküler düzeyde fonksiyon bozukluğu sonucunda aktive olan endotel hücreleri daha fazla serbest oksijen radikalleri üretir (2). Dekspantenol (DA), vitamin B grubu üyesi olan pantotenik asit (PA) analog türevidir. Dekspantenol, dokularda PA'ya oksitlenir (3). PA ve türevlerinin hücre içinde indirgenmiş glutatyon (GSH), koenzim A (Co A) (özellikle mitokondriyal Co A) ve adenosin-5'-trifosfat (ATP) sentezini arttırdığı iyi bilinmektedir (4). Hepsinin hücresel savunmada ve oksidatif strese ve inflamatuvar yanıtı karşı onarım sistemlerinde hayati önemi vardır.

Dekspanthenolün, FDA tarafından insanlarda kullanım onayı uzun yıllardır mevcuttur (5). Deneysel modeller ile iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında dekspanthenol kullanımı ve bunun oluşan hasarı azalttığı yönünde yayınlanmış çalışmalar görülmektedir. Rat testis, rat ösefagus, rat ince bağırsak, rat böbrek deneysel modellerinde oluşan iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesi için çabalar halen sürmektedir (6).

Biz bu çalışmada, diğer dokularda iskemik hasar üzerine olumlu sonuçlar veren dekspanthenolün, daha önce çalışılmamış olan penil dokuda, iskemi sürecinde

uygulanması ile, penil düz kas nekrozu ve fibrozis ile sonuçlanan, iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesindeki etkisini inceledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Priapizm terimi, bereket tanrısı ve bahçeciliğin koruyucusu olarak tapılan Yunan tanrısı Priapus'a atıfta bulunarak tarihsel kökenine sahiptir. Priapus, dev fallusu için yapılan heykellerde anılır. İngiliz tıp literatüründe ilk kaydedilen priapizm açıklaması Lancet'te kaydedilmiştir ve 1845'te Tripe'ye atfedilmiştir (1). 1914'te Frank Hinman Sr., priapizmin doğal tarihini anlatan bir dönüm noktası makalesi yayınladı (7). 1960 yılında oğlu Frank Hinman Jr. venöz staz, artan kan viskozitesi ve iskeminin priapizmden sorumlu olduğunu öne sürmüştü ve tedavi başarısızlıklarından esasen penil ortamdaki bu anormalliklerin düzeltilememesinin sorumlu olduğunu vurgulamıştır (8). Ereksiyon fizyolojisi ve erektil disfonksiyonun patofizyolojisi konusunda bilgi ve birikimlerde artış olmuştur. Bu birikimler ile, penil dokularda uzun süreli veno-oklüzyonun, vücuttaki diğer dokularda oluşan kompartman sendromuna benzer olduğu yönündeki hipotezi daha da doğruladı. 1983'te Hauri, veno-oklüzif ve arteriyel priapizm arasındaki radyolojik farklılıkları gösterdi (9).

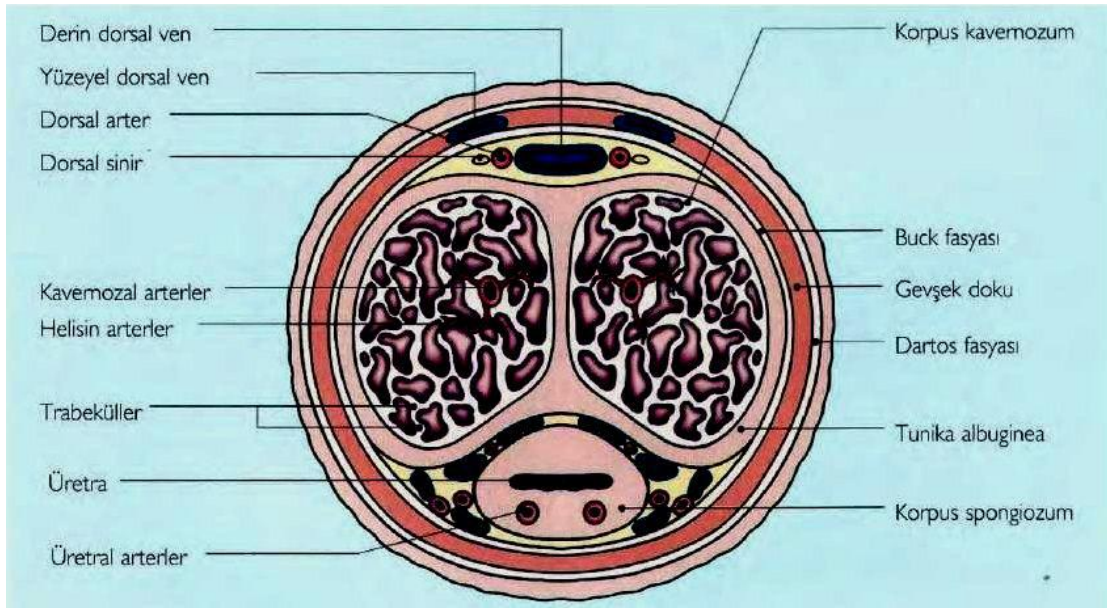
Frank Himan Sr. ilk olarak 1914'te tek bir epizodun kalıcılığı veya hızlı tekrarlamasının aksine "akut geçici priapizm ataklarını" tanımladı. Asıl rekürren (stuttering, kekemelik) priapizmi terimi Emond ve ark. (1980) bir Jamaika kliniğinde orak hücre hastalığı (SCD) olan hastalarda oluşan priapizm atakları sonucunda tanımlamışlardır (10). Rekürren priapizm epizodlarının sıklık ve uzunluğunun arttığı ve bunun da büyük, ani iskemik priapizm olaylarına yol açtığı görüldü. Tekrarlayıcı priapizmi olan bu orak hücre hastalarını tedavi etme girişimleri; gece ereksiyonlarının hormonal olarak baskılanması ve östrojen ile tekrarlayıcı priapizmine yönelik erken tedavi önerileriyle sonuçlandı (11). İskemik olmayan priapizm, iskemik priapizmden çok daha az sıklıkla ortaya çıkan nadir bir durumdur. Çoğu zaman post-tavma (perineal veya penil travma) ile ilişkilidir. İlk olarak İngiliz literatüründe Burt ve arkadaşlarının 1960 tarihli bir raporunda tanımlanmıştır (12).



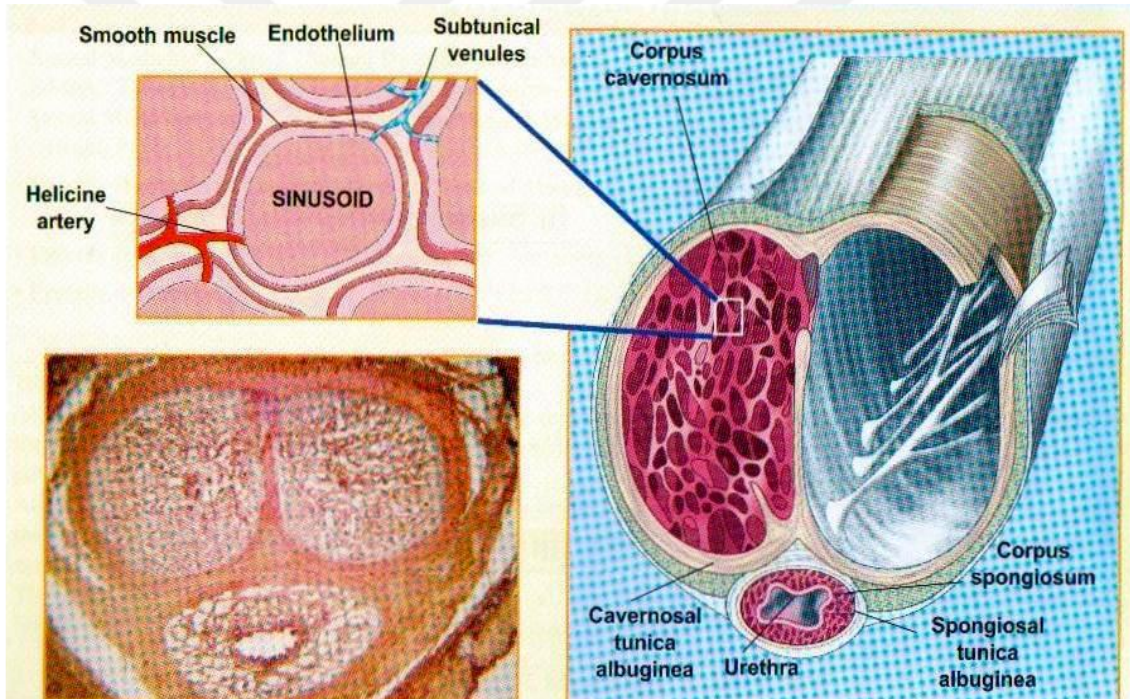
Şekil 2.1. Priapus (Bereket tanrısı) (13)

2.2. Penis Anatomisi

Penis serbest bir şekilde skrotum üzerinde bulunan, korpus penis ve perinede yer alan dıştan izlenmeyen radiks penis olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Korpus penis, deri altında gevşek bir subkutanöz tabaka; bir çift korpus kavernozum, içerisinde üretranın ilerlediği korpus spongiosumdan oluşmaktadır.



a



b

Şekil 2.2. a,b : Penisin aksiyel kesiti (14)

2.2.1. Korpus Kavernoza

Penil ereksiyondan sorumlu ana yapılar kavernöz cisimlerdir. Korpus kavernoza proksimalde yani simfizis pubis altında iki adet krusa ayrılarak radiks penisi oluşturur. Her bir krus, iskiyon pubisteki tuberositas iski üzerine yapışıkır. Distalde birbirlerine bitişik olup, daha distalde genişleyerek glans penisi oluşturur. (15) Korpus

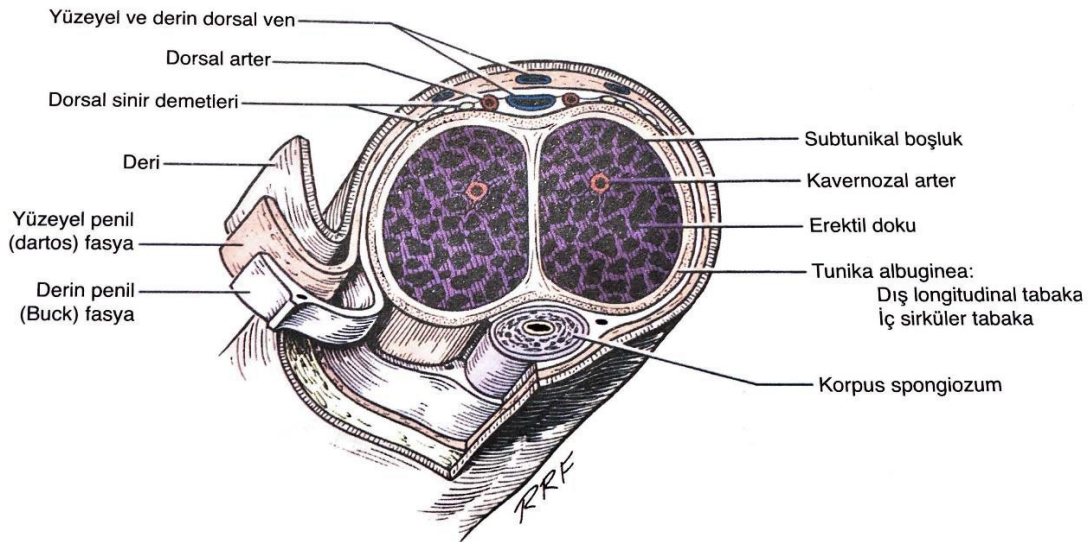
cavernosumları simfizis pubise fiks eden ikinci yapı ligamentum suspensoryumdur. Peniste ereksiyon oluşmaya başlayınca corpus cavernosumda çok sayıda bulunan sinüzoidler kanla dolar. Sinüzoidler, gevşek bağ dokusu ve düz kas trabekülleri ile çevrili, yüzeyi endotel ile döşeli ve nörojenik uyarılara karşı duyarlı kontraktıl yapılardır (Şekil 2.2). İki korpus kavernoza'yı ayıran septumdaki pencereler sayesinde sinüzoidler arasında kan geçişi sağlanır (16).

2.2.2. Korpus Spongiosum

Tek ventral corpora spongiosa orta hatta yer alır ve urogenital diyaframa bağlıdır. Corpora cavernosa'nın aksine, corpora spongiosa'nın tunikaları çok hassastır; dolayısıyla ereksiyon sırasında sertleşmez. Üretra, corpora spongiosa'nın tüm uzunluğu boyunca hareket eder ve bulböz üretra, bulbospongios kası ile çevrilidir (17).

2.2.3. Penisin Fasyaları

Buck fasyası (diğer adıyla derin fascia); spongios ve kavernoza korpusları sarar. Buck fasyasından köken alan fibröz bir septum, kavernoza ve spongios cisimleri birbirinden ayırır. Kavernoza cisimler derin fasyanın altında, **tunika albuginea** olarak adlandırılan fibröz bir tabakayla sarılmıştır (18). Tunika glansta bulunmaz ve spongios cisimde ise incedir. Buck fasyasının üzerinde yüzeysel fasya olarak adlandırılan **Dartos fasyası** bulunur. Ve en dışta deri ve altında gevşek bir cilt altı dokusu mevcuttur.

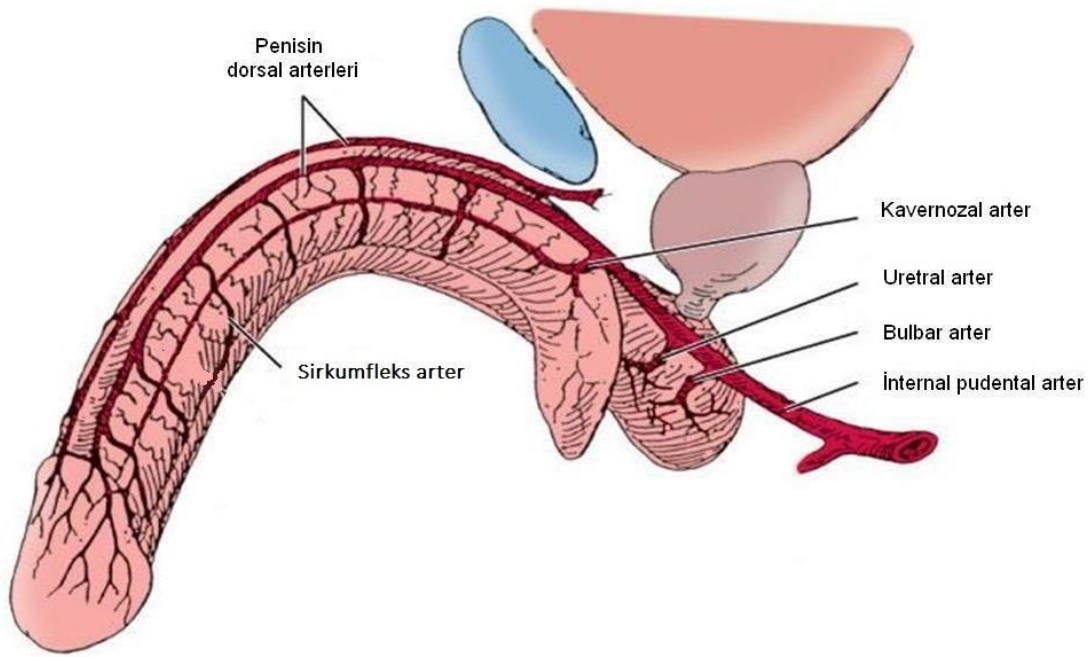


Şekil 2.3. Korporal cisimler, sinirler, damarlar, ve penil fasyaları gösteren penis kesiti

(19)

2.2.4. Penisin Arterleri

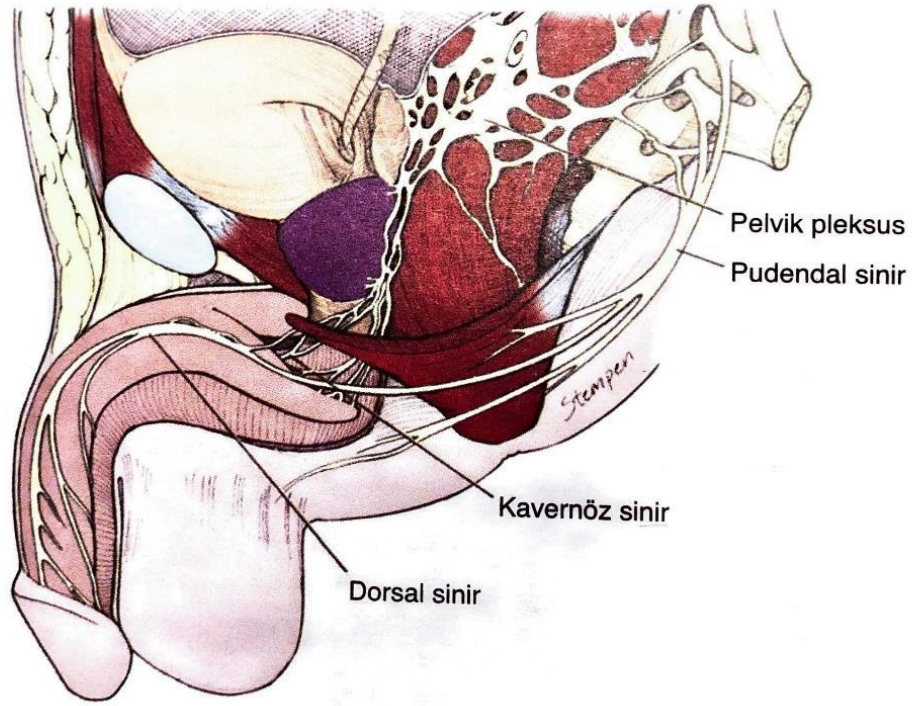
Penisin ana arteriyel beslenmesi; hipogastrik arterden ayrılan ve bulbouretral, dorsal ve cavernosal arter dallarını veren internal pudental arter yoluyla (20, 21). Bulbouretral arter, üretra ve glansı beslerken, kavernoöz arterler tunika albuginea'ya nüfuz eder ve birçok kıvrımlı dallara ayrılarak corpora cavernosa'ya girer, helisin arterler doğrudan kavernoöz boşluklara açılır ve direnç görevi görür (22). Dorsal penil arterler, normal bir varyant olarak penisin gövdesi boyunca sirkumfleks arterler yoluyla penisteki yüzeysel yapıları ve ayrıca korpus kavernozumunları besler (20, 21).



Şekil 2.4. Arteriyel yapı (23)

2.2.5. Penisin Venleri

Penisin venöz geri dönüşünü sağlayan üç grup damar vardır; yüzeysel, orta ve derin. Yüzeysel sistem, derin dorsal vene anastomoz bağlantıları vardır. Öncelikle penis derisini boşaltır. Ara venöz sistem, derin dorsal ve sirkumfleks damarlardan oluşur. Kavernozumun trabekülleri; tunika albuginea'nın hemen altında birleşen genellikle tunikayı delen venler veya sirkumfleks venlere drene olan, tunika albuginea'nın dış yüzeyinde bir dizi damar paketi oluşturan subtunik venüller sistemine drene olur. Derin venöz sistem, derin kavernoöz dokuyu drene eder ve sirkumfleks damarların uzantıları olan kavernoza ve krural damarlardan oluşur (20, 21, 24).



Şekil 2.6. Penil sinir sistemi (27)

2.3. Ereksiyon Fizyolojisi

Penil ereksiyon, korpus kavernoza düz kas gevşemesi ile koordineli olarak artan arteriyel akışı ve penisten sınırlı venöz çıkışı içeren yüksek düzeyde düzenlenmiş fizyolojik bir olaydır. Merkezi sinir sistemi; psikojenik ve refleksojenik uyarınları aldığı ve bunları lumbosakral nöronal yollar tarafından periferik iletilen bilgilere göre düzenlediği için bu sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. Lokal düzeyde; sinir lifleri, sinüzoidal endotel ve penisin kavernoza düz kas sistemi de erektil doku yanıtını belirleyen biyokimyasal maddeleri serbest bırakarak ve işleyerek ereksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunur (28).

Penis ereksiyonu nörofizyolojik olarak; refleks, psikojenik ve noktürnal olmak üzere üç bölümde değerlendirilir. Refleks ereksiyon; genital bölgeye temas ile penis derisi, korpus kavernoza ve glans penisteki duyuşal reseptörlerin uyarılmasıyla, iletinin S2-4'te bulunan ereksiyon merkezine ulaştıktan sonra otonomik sinirler aracılığıyla oluşmaktadır. Psikojenik ereksiyon ise cinsel uyarı ile hipotalamus paraventriküler çekirdek, medial preoptik alan ve hipokampus uyarımı ile noradrenalin, serotonin gibi mediyatörlerin salınımı ile olmaktadır. Noktürnal ereksiyon ise cinsel uyarı uzun süre

gelemediği şartlarda penisin erektil fonksiyonunun korunması amacı ile REM uykusu sırasında ponsun retiküler formasyonundan kaynaklanmaktadır (29).

Ereksiyon; sinüzoidal gevşemeyi, arteriyel dilatasyonu ve venöz kompresyonu kapsamaktadır. Kavernöz ve Pudental arteriyel akımların ve intrakorporal basınçların gözlenmesi sonucu ereksiyonun:

- 1) Flask/Latent,
- 2) Tümesans,
- 3) Tam Ereksiyon,
- 4) Rijid Ereksiyon,
- 5) Detümesans, olmak üzere 5 faza bölünebileceği gösterilmiştir (30).

Korporal sinüzoidler ve vasküler yapılar yeteri kadar vasküler yoğunluğa sahip olmayıp bazal seviyedeki adrenerjik uyarım sonucu, bazal kontraktıl aktiviteye bağlı penis flask haldedir. Tümesans fazda, penis tam boyutuna ulaştığında, yüksek kan akışının devam etmesi, corpora cavernosa içinde yüksek basınca neden olur. Basınç diyastolik basıncı aşmaya başladığında, sistol sırasında penise bir kan akışı hareketi olur. Kavernöz cisimlere sadece beslenme faaliyetlerine yetecek kadar düşük oranda arteriyel kan akımı olmaktadır. Penise kan akışı devam eder ve sinüzoidleri doldurur. Esnek olmayan tunika albuginea tarafından kısıtlanıncaya kadar genişlerler. Bu sırada, tunika albugineadaki damarlar yoluyla çıkış kısıtlanır ve intrakavernozal basınç artar. Bu basınç, ortalama sistol kan basıncı ile aynı olduğunda tam ereksiyon meydana gelir. Bu aşamada kanın içeri ve dışarı akışı yaklaşık olarak eşittir ve intrakavernozal basınç sabit kalır. İskiokavernöz kasların kasılması penil sertliğe neden olur ve intrakavernozal basıncı sistolik kan basıncının üzerine çıkarır. Kavernozal arterde veya vende kan akışı durur ve birkaç dakikalığına fizyolojik priapizm şeklinde, penis içine hiç denebilecek kadar çok az kan akışı olur (rijid ereksiyon fazı) (30, 31). Detümesans fazını iskiokavernöz kasların gevşemesi başlatır, ancak kavernöz düz kas da sempatik uyarı altında gevşer. Kasılma, sinüzoidal boşluklardan kanı uzaklaştırır. Aynı zamanda, arteriyel vazokonstriksiyon meydana gelir. Penis küçülür ve kısalır ve sarkık durumuna geri döner (30).

Penil ereksiyon, başlatan ve yöneten adrenerjik olmayan, kolinerjik olmayan nöromediyatör nitrik oksittir (NO). L-Arjininin (L-Arg), nitrik oksit sentetaz (NOS) katalizörlüğünde, L-Sitruline dönüşümü sırasında meydana gelmektedir. NO'ya veya bir

NO salan vazodilatatöre atfedilen düz kas gevşemesi, ikinci bir haberci olan hücre içi siklik guanilat siklaz (cGMP) üretimini katalize eden çözünür guanilat siklazin aktivasyonunu içerir. Hücre içi cGMP'de NO ile indüklenen bir artıştan kaynaklanan düz kas gevşetici aktiviteyi açıklayacak birkaç mekanizma önerilmiştir (32, 33). Bunlar arasında (33) ;

- 1) Inositol trifosfat oluşumunun inhibisyonu;
- 2) Sitozolik Ca^{+2} 'nin artan sekestrasyonu;
- 3) Miyozinin hafif zincirinin defosforilasyonu;
- 4) Kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) akışının inhibisyonu;
- 5) Aktivasyon protein kinazlar;
- 6) Membran Ca^{+2} -ATPase'nin uyarılması;
- 7) Potasyum iyon (K^{+}) kanallarının açılması; ve
- 8) Bir 3'-5'-siklik adenzin monofosfat (cAMP) fosfodiesterazın inhibisyonu.

NOS'un başlıca 3 farklı izoformu tanımlanmıştır. Bunlar;

1. Nöronal NOS (tip 1 veya nNOS)
2. İndüklenebilir NOS (tip 2 veya iNOS)
3. Endotelial NOS (tip 3 veya eNOS)

Tip1 ve Tip3 NOS, temel NOS (constitutive NOS) olarak adlandırılır. Bu çeşitler arasında penil ereksiyon mekanizmasında arteriyel vazodilatasyonu sağlayan eNOS en büyük öneme sahiptir (34).

2.4. Priapizm

Priapizm, cinsel uyarılma ve orgazm sonrasında 4 saatten fazla devam eden veya cinsel uyarılma ile ilgisi olmayan tam veya kısmi ereksiyondur. Üç tür priapizm vardır: İskemik priapizm (veno-oklüzif, düşük akım), aralıklı priapizm (tekrarlayan, kekemelik) ve iskemik olmayan priapizm (arteriyel, yüksek akım) (1).

2.4.1. İskemik Priapizm (Veno-Oklüzif, Düşük Akım)

İskemik priapizm (veno-tıkayıcı, düşük akış), corpora cavernosa'nın sertliği ve kavernoözde arteriyel akım getirisinin çok az olması veya hiç olmaması ile ortaya çıkan

ve kalıcı olan ereksiyon türüdür. İskemik priapizmde, ilerleyici hipoksi, hiperkarbi ve asidoz ile birlikte bedensel metabolik ortamda zamana bağlı değişiklikler vardır. Hastaların genelde şikayetleri penis ağrısıdır ve muayene sırasında sert bir ereksiyon durumu görülür. Bu durum, 12 saate kadar vücut düz kasında histolojik değişikliklerin meydana geldiği bir kas kompartman sendromuna benzer. 48-72 saatten sonraki müdahaleler ereksiyon ve ağrıyı hafifletmeye yardımcı olabilir, ancak cinsel gücü korumada çok az faydası vardır. Histolojik olarak, 12 saate kadar, vücut numuneleri interstisyel ödem gösterir, sinüzoidal endotelin yıkımına, bazal membranın açığa çıkmasına ve 24 saatte trombosit yapışmasına kadar ilerler. 48 saatte sinüzoidal boşluklarda trombüs bulunabilir ve fibroblast benzeri hücre transformasyonu ile düz kas nekrozu belirginleşir (35). İskemik priapizm acil bir durumdur. Tedavi edilmediğinde, komplikasyonlar gelişebilir ve erektil disfonksiyon (ED) her zaman ortaya çıkabilir.

2.4.2. Tekrarlayıcı Priapizm (Rekürren, Stuttering, Kekemelik Priapizm)

Aralıklı priapizm (rekürren) bir tekrarlama paternini karakterize eder. Terim tarihsel olarak orak hücre hastalığı (SCD) olan erkeklerde tekrarlayan istenmeyen ve ağrılı ereksiyonları tanımlamıştır (11). Hastalarda, ataklar genel olarak düşük akımlı iskemik tip priapizm görülür. Ne yazık ki, SCD'li erkekler çocukluktan itibaren tekrarlayan priapizmi yaşayabilirler. Bu hastalarda, düşük akımlı iskemik priapizm riskinde, süresinde, epizot aralıklarında artış söz konusu olabilir. Tedavi yaklaşımı, altta yatan nedene ve atak dönemlerinde iskemik priapizm tedavisi şeklinde olmalıdır.

2.4.3. İskemik Olmayan Priapizm (Arteriyel, Yüksek Akım)

İskemik olmayan priapizm (arteriyel, yüksek akış), düzensiz kavernöz arteriyel akışın neden olduğu kalıcı bir ereksiyondur. Tipik olarak; penis erekte durumda ancak sert değildir ve ağrı yoktur. Penis veya perineal bölge künt travmaları veya iyatrojenik penetran yaralanma öyküsü yaygındır. Yaralanma mekanizması ne olursa olsun, sonuç, arterio-sinüzoidal fistül oluşturan kavernöz arter anatomisinin bozulmasıdır (36). Kavernöz ortam iskemik hale gelmez ve kavernöz kan gazları hipoksi, hiperkarbi veya asidoz göstermez. Bu tip priapizm, doğru bir şekilde teşhis edildiğinde acil müdahale gerektirmeyebilir. Akut travmanın ötesinde hastalar ağrıdan şikayet etmezler.

2.4.4. Priapizm Epidemiyoloji ve Patofizyolojisi

İskemik priapizm, tüm priapizmlerin %95'inden fazlasını oluşturur. İskemik priapizmde ereksiyon, farmakolojik ajanlar olsun veya olmasın, cinsel stimülasyonla başlayabilir. 4 saatten daha fazla süren iskemik priapizm artık kompartman sendromu olarak kabul edilir. Kompartman sendromu; fibrozis ve erektil disfonksiyonun kalıcı olması gibi, komplikasyonları önlemek için acil olarak tedavi edilmelidir (35, 37). Priapizm süresi, erektil fonksiyonun sürdürülmesinin en önemli öngörü kriterini temsil eder; priapizmden 48-72 saat sonra yapılan müdahaleler sonunda ereksiyon ve ağrıyı hafifletmeye yardımcı olabilir, ancak erektil işlevin korunmasında çok az yararı vardır. Histolojik olarak, 12 saate kadar, interstisyel ödem gösterir, 24 saatte sinüzoidal endotelin yıkımına, bazal membranın açığa çıkmasına ve trombosit yapışmasına kadar ilerler. 48 saatten sonra sinüzoidal boşluklarda trombüs bulunabilir ve fibroblast benzeri hücre transformasyonu ile düz kas nekrozu belirgindir (35).

Priapizm etiyolojisi çoğunlukla idiyopatik olarak belirlenmiş; Olguların %21'i alkol veya uyuşturucu kullanımı/kötüye kullanımı, %12'si perine travması ve %11'i SCD ile ilişkilidir (38). Priapizm etiyolojisine ilişkin bilimsel çalışmalarda SCD prevalansından büyük ölçüde etkilenmektedir. SCD'li bir erkeğin iskemik priapizm ile karşılaşma olasılığı yaşam boyu %29 ile %42 arasında değişmektedir (10). Veno-oklüziv priapizm etiyolojisinde SCD baskın olmakla birlikte, literatürde idrar retansiyonundan böcek ısırıklarına kadar çok çeşitli birliktelikler bulunmaktadır (39). İskemik priapizm, intrakavernöz papaverin, fentolamin ve/veya prostaglandin E1 (1, 40-42) enjeksiyonlarından sonra nispeten daha az sıklıkla (% 0,4-35) ortaya çıkar (Tablo 2.1). ED tedavisinde intrakavernosal prostaglandin E1 uygulamasında priapizm prevalansı <%1'dir (41). Piyasaya sunulmalarından bu yana, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5-I) alan erkeklerde birkaç priapizm vakası tanımlanmıştır (1). Bu erkeklerin çoğunda orak hücre hastalığı, omurilik yaralanması, PDE5-I'in kombine kullanılması ve vazoaaktif ajanların intrakavernozal enjeksiyonu, penil travma öyküsü, narkotik veya psikotropik ilaç kötüye kullanımı dahil olmak üzere artmış priapizm riski öyküsü vardı.

Tablo 2.1. Priapizm Etiyolojileri

İdiyopatik
• Hematolojik diskraziler (orak hücre hastalığı, talasemi, lösemi; multipl miyelom, hemoglobin Olmsted varyantı, hiperalimentasyon sırasında yağ embolisi, hemodiyaliz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu)
• Enfeksiyonlar (toksin aracılı) (yani akrep sokması, örümcek ısırığı, kuduz, sıtma)
• Metabolik bozukluklar (yani amiloidoz, Fabry hastalığı, gut)
• Nörojenik bozukluklar (yani frengi, omurilik yaralanması, kauda ekina sendromu, otonom nöropati, lomber disk herniasyonu, spinal stenoz, serebrovasküler kaza, beyin tümörü, spinal anestezi)
• Neoplazmalar (metastatik veya bölgesel infiltrasyon) (yani prostat, üretra, testis, mesane, rektal, akciğer, böbrek)
İlaçlar
○ Vazoaktif erektil ajanlar (yani papaverin, fentolamin, prostaglandin E1/alprostadil, intrakavernöz tedavilerin kombinasyonu)
○ α -Adrenerjik reseptör antagonistleri (yani, prazosin, terazosin, doksazosin, tamsulosin)
○ Anksiyete önleyici maddeler (hidroksizin)
○ Antikoagülanlar (heparin, varfarin)
○ Antidepresanlar ve antipsikotikler (yani, trazodon, bupropion, fluoksetin, sertralin, lityum, klopazapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, tioridazin, fenotiyazinler)
○ Antihipertansifler (yani hidralazin, guanetidin, propranolol)
○ Hormonlar (yani, gonadotropin salgılatıcı hormon, testosteron)
○ Eğlence amaçlı uyuşturucular (ör. alkol, esrar, kokain [burun içi ve topikal], crack, kokain)

Orak hücreli anemi, pediatrik çağdaki iskemik priapizmin en sık etiyojisi olup, vakaların %63'ünü kapsamaktadır. Kan diskrazileri iskemik priapizm için bir risk faktörüdür. SCD priapizminin mekanizması, fizyolojik ereksiyon sırasında corpora cavernosa'nın sinüzoidleri içindeki kanın durgunluğu ve korporal cisimlerden venöz çıkışı engelleyen oraklaşmış eritrositler olduğu düşünülür (1). Orak hücre hastalığı ile ilişkili priapizm mekanizmaları, işlevsiz nitrik oksit sentaz ve p-ilişkili protein kinaz sinyalleşmesini ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz aracılı sinyalleşme ile ilişkili artan oksidatif stresi içerebilir (43).

Arteriyel priapizm verileri küçük vaka serilerinden oluşur (1, 44, 45). Bu priapizm olası nedeni künt perineal travma olarak görülmektedir (46). Yaralanma, kavernozaal arterde bir laserasyon ile sonuçlanır ve arter ile sinüzoidal dokunun laküner boşlukları arasında yüksek akışlı bir fistüle yol açar (47). Bu düzensiz olan arteriyel akış, endotelial

nitrik oksit sentazın uyarılmasına neden olarak kalıcı bir ereksiyon durumunun oluşmasını sağlar (48). Künt perineal yaralanmadan sonra priapizm ortaya çıkması 2-3 haftayı bulabilmektedir. Bu durum, yaralanan arterin spazmı veya iskemik nekrozunu göstermektedir. Ancak fistül oluşumu ise sadece spazm düzeldiği durumlarda veya iskemik olan bölgenin elimine edilmesiyle oluşur.

Aralıklı (kekemelik) priapizminin epidemiyolojik çalışmaları eksiktir. Spesifik olarak, orak hücre hastalığı olan erkeklerde tekrarlayan priapizm epizodlarının insidansı %42 ile %64 arasındadır (49, 50). Yaşları 5 ile 20 arasında değişen orak hücre hastalığı olan 98 ergen ve genç erkeği kapsayan çok merkezli bir çalışmada, priapizm insidansı %35 idi ve bunların %72'sinde tekrarlayan priapizm öyküsü vardır (51). Tekrarlayan priapizminin etiyojisi iskemik priapizmine benzemektedir. Tekrarlayan priapizm en sık nedeni orak hücre anemisi hastalığıdır. Sebep ayrıca idiyopatik olabilir ve nadiren nörolojik bir bozukluğa bağlı olabilir. Ayrıca, özellikle uzun süreli (>4 saat) akut iskemik priapik hadise yaşayan erkeklerde kekemelik priapizmi gelişme riski olabilir (52).

2.4.5. Priapizmin Tanısı

Uygun yönetimi başlatmak için hekim, altta yatan priapizm hemodinamiklerinin iskemik mi yoksa arteriyel mi olduğunu belirlemelidir (Tablo 2.2).

İskemik priapizmin acil tedavisi önerilir. Hastada şunlar varsa iskemiden şüphelenilmelidir:

- a) Ereksiyon süresiyle ilişkili ilerleyici penis ağrısı
- b) Priapizm ile ilişkili bilinen bir ilaç kullanımı
- c) SCD veya başka bir kan diskrazisi varsa
- d) Özellikle omuriliği etkileyen bilinen bir nörolojik durumu olması

Aralıklı priapizm öyküsü, genellikle çözülmeyen sabah ereksiyonları veya cinsel olarak uyarılmış ereksiyonlar gibi tekrarlayan uzun süreli ereksiyon ataklarından biridir.

Arteriyel priapizmden şu durumlarda şüphelenilmelidir:

- a) Ağrı yok ve ereksiyon süresi ilerleyici rahatsızlık eşlik etmiyorsa
- b) Sırt üstü yaralanma
- c) Cinsel birliktelik travması

d) Penise veya perineye künt travma,

e) Penil enjeksiyon, penil cerrahi veya pelvik ve penil damarların tanıs l anjiyografi prosedürü öyküsü varsa

Yetişkinlerde ve çocuklarda travma sonrası yüksek akımlı priapizm başlangıcı, ilk yaralanmayı takiben saatler veya günlerce gecikebilir (1).

Tablo 2.2. Priapizmde önemli bulgular

	İskemik priapizm	Arteriyel priapizm
Corpora cavernosa tamamen sert	Genellikle	Nadiren
Penis ağrısı	Genellikle	Nadiren
Anormal penil kan gazı	Genellikle	Nadiren
Hematolojik anormallikler	Genellikle	Nadiren
Son intrakorporeal enjeksiyon	Ara sıra	Ara sıra
Perine travması	Nadiren	Genellikle

2.4.6. Fizik Muayene

Priapizmin tanıs l değerlendirmesine genital bölge, perine ve batının fizik muayenesi de dahil edilmelidir (1, 53). İskemik priapizmde corpus tamamen rijid ve hassastır, fakat glans penisi yumuşaktır. Arteriyel priapizmde corpus şişkindir ancak tamamen sert değildir (Tablo 2.2). Karın ve perine muayenesi malignite veya travma kanıtlarını ortaya çıkarır.

2.4.7. Laboratuvar Testi

Laboratuvar testleriyle, anemi durumunu ve hematolojik bozuklukları tespit etmek için tam kan sayımı ve pıhtılaşma faktörleri incelenir (1, 53). Arteriyel ve iskemik tip ayrımı için kan gazına bakılmalıdır. Kan gazı sonuçlarında; iskemik priapizmde $pCO_2 > 60$ mmHg, $pO_2 < 30$ mmHg ve $pH < 7.25$ düzeylerinde izlenmektedir. İskemik olmayan priapizmde ise; $pCO_2 < 40$ mmHg, $pO_2 > 90$ mmHg ve pH ise > 7.40 şeklinde görülmektedir (54).

Daha ileri tetkikler hasta hikayesi, kliniği ve laboratuvar sonuçlarına göre değerlendirilmelidir.

2.4.8. Radyoloji

Penisin ve perinenin renkli doppler ultrasonografisi, arteriyel priapizmin değerlendirilmesinde önerilir, çünkü vakaların yaklaşık %70'ini tanımlayabilir. Alternatif olarak, kan gazı analizi arteriyel ile iskemik priapizmi ayırt edebilir (44, 55, 56). İskemik (düşük akımlı) tipte kavernozaal arterlerde kan akımı azalmış veya yoktur. Yüksek akımlı priapizmde ise kan akımı artmıştır. Ek olarak tedavi sonrası kan akımının düzeldiği kontrol edilebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı kısıtlı olup, malignite, nekroz, fistül tanısı açısından kullanılabilir. Seçilmiş hastalardaki pudendal arteriyogram, arteriyel priapizimli hastalarda kavernozaal arterin yaralanma bölgesinde karakteristik bir kızarma(blush) ortaya çıkarabilir (57, 58). Ancak, invaziv bir teknik olması nedeniyle arteriyel priapizmde tedavi olarak embolizasyon yapılırken kullanılmalıdır (1, 53).

2.4.9. Priapizmin Tedavisi

2.4.9.1. İskemik Priapizm Tedavisi

Akut iskemik priapizm durumunda acil tedavi gereklidir. Tedavide corpora cavernosada oluşabilecek kronik hasarı önlemek için ağrısız şekilde penil gevşekliği sağlamak amaçlanır. Çoğu zaman, penis ödemi, priapizme benzeyen ekimoz ve kısmi ereksiyon ile devam edebilir. 4 saatten uzun süren iskemik priapizmde birinci basamak tedaviler, herhangi bir cerrahi tedaviden önce şiddetle önerilir. 72. saat dolduktan sonra başlayan birinci basamak tedaviler, ereksiyon durumunu ve ağrıyı durdurabilir, ancak daha sonraki erektil fonksiyonların korunması açısından çok az faydası vardır.

Günümüze kadar egzersiz, boşalma, soğuk banyolar, buz paketleri ve soğuk su lavmanlarını içeren birkaç birinci basamak tedavi tanımlanmıştır (1). Bununla birlikte, bu tür önlemlerin etkinliğine ilişkin kanıt eksikliği vardır. İlaç kullanımı sonucu oluşan priapizm vakalarına; alprostadil gibi ilacın intrakavernozaal uygulaması neden olur. Bu durumda görülen vakalarda tedavi şekli, corpora cavernosa'dan önceden kan aspirasyonu olmaksızın 30 Gauge iğne kullanılarak semptomimetik bir ilacın (fenilefrin veya etilefrin vb.) direkt uygulanmasıdır. Daha basit vakalarda ise sadece kan aspirasyonu yapılması yeterli olabilir. Korpora kavernoza basıncının azalması intrakorporal kan dolaşımının iyileştirir, böylece penis ağrısı azalır ve priapizmin sonucu oluşan lokal asidoz ve anoksik metabolik durumlar düzelebilir. Kan aspirasyonu, lokal anestezi altında proksimal penil shaftın her iki lateralinden veya glanstan intrakorporeal erişimle veya

perkütan iğne girişi ile yapılabilir (59). Genel olarak, taze kırmızı oksijenli kan aspire edilene kadar aspirasyona devam edilmelidir.

Sempatomimetik ilaçlar iskemik priapizmin tıbbi tedavisinde standarttır (60). Sempatomimetik farmakoterapötikler (fenilefrin, etilefrin, efedrin, epinefrin, norepinefrin, metaraminol) kavernoza düz kaslarının kasılmasına neden olur. Laboratuvarında, insanlardan elde edilen normal düz kas preparatları, eğer penil dokular iyi oksijenlenmişse ve normal bir pH'a sahipse, fenilefrine maruz kaldıktan sonra konsantrasyona bağlı kasılmalar gösterir (36, 61).

İskemik priapizmlili vakalar, hipoksi ve asidozda görülen zayıflamış kontraktıl cevap sebebiyle geleneksel fenilefrin dozlarına cevap vermeyebilir (62). Yüksek fenilefrin dozlarına klinikte daha iyi cevap alındığı bildirilmiştir (36, 63). Orak hücre anemisi hastalığına bağlı priapizmin yönetimi, iskemik priapizm vakalarında uygulanan tedavilerle benzerdir (64, 65).

İkinci basamak tedavi cerrahi bir müdahale olan penis şant cerrahisini içerir. İskemik priapizm cerrahisi, acil bir durumda sadece penil iskemiye hafifletmek ve korporal fibrozisten kaçınmak amacıyla konservatif tedavi seçenekleri başarısız olduğunda düşünülmelidir (1, 66, 67). Uluslararası Cinsel Tıp Standartları Derneği, 72 saatten daha az süre devam eden priapizm vakalarında şant cerrahisini önermektedir(1). Dört şant prosedürü kategorisi bildirilmiştir (1, 67, 68):

- a) Distal perkütan (korporoglanüler) şantlar (Lue, Ebbehøj, Lue tarafından),
- b) Distal açık (korporoglanüler) şantlar (Burnett, Al-Ghorab, tarafından)
- c) Proksimal açık (korporospongiosal) şantlar (Sacher, Quackles, tarafından)
- d) Ven anastomozları/şantları (Barry, Grayhack tarafından).

Eldeki sınırlı veriler, özellikle de sonucun doğru tahminine izin veren veri eksikliği nedeniyle bir prosedürün diğerinden daha etkili olduğunu söylemek mümkün değildir. Tedaviye dirençli inatçı akut iskemik priapizm veya >48-72 saat süren durumlar çoğunlukla major penis deformitesi ve tam erektil fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır. Böyle hastalarda kronik süreçte, korporal fibroz gelişebilir ve bu durumda opere edildiğinde oluşabilecek komplikasyon (üretral yaralanma, tunika yaralanmaları, enfeksiyon ve/veya penis kısalması) riskini azalttığı için, acil penil protez ameliyatı önerilmiştir (69, 70).

2.4.9.2. Arteriyel Priapizm Tedavisi

Arteriyel priapizm tedavisi peniste iskemi görülmediği için acil bir durum değildir. Perineye buz uygulaması veya bölgeye özgü perineal kompresyonun tedavisi başarılı bulunmuştur (44, 45, 71). Her durumda ve özellikle çocuklarda bir seçenektir (72). Fistül bazen kendiliğinden kapanır. Öyle olmadığı durumlarda bile, cinsel uyarana verilen tepki ilişkiye izin verir. Arteriyel priapizm tedavisinde kan aspirasyonu bir seçenek değildir ve potansiyel ciddi yan etkiler (örneğin ilacın sistemik dolaşıma geçmesi) nedeniyle α -adrenerjik agaonistlerin kullanımı önerilmez.

Selektif arteriyel embolizasyon, otolog bir pıhtı (73), sünger, bobbin, jel köpüğü (74) veya akrilik yapıştırıcı (75) gibi malzemeler ile yapılan tedaviler %89'a varan başarı oranlarıyla gerçekleştirilebilir. Bu farklı yaklaşımların etkinliğini bildiren serilerin tümü kontrolsüz ve nispeten küçüktür, bu nedenle farklı maddelerin göreceli değerleri tartışılabilir de, üstünlüğü gösterecek sağlam veriler yoktur. Otolog pıhtı kullanımında fistül geçici olarak kapatılabilir ve pıhtı çözüldüğünde arteriyel hasar düzelerek penil kan akışı normale dönebilir. Bobin gibi kalıcı bir madde kullanılması, damarı kalıcı olarak tıkar ve spontan cinsel işlevi engelleyebilir. Perkütan embolizasyondan sonra 1-2 hafta takip edilerek klinik muayene ve renkli doppler ultrasonografiyle başarılı olup olmadığı değerlendirilebilir (56). Embolizasyon tedavi vakalarından sonra %7-27 oranında nüks görülebileceği bildirildi (76). Vakaların yaklaşık %80'inde tam bir iyileşme görülürken bazı vakalarda tekrar embolizasyon gerekmiştir. Ancak embolizasyonun bir komplikasyonu olarak cinsel işlevde bozulma görülebilir (76).

Cerrahi tedavisi, renkli doppler ultrasonla birlikte zor bir teknik olan fistülün ligasyonunun yapılmasıdır. Ancak fistül yerine kavernoöz arterin yanlışlıkla ligasyonu yapılırsa erektil disfonksiyon gibi ciddi komplikasyonlar oluşabilir (68, 77).

2.4.9.3. Aralıklı (Tekrarlayan, Kekemelik) Priapizminin Tedavisi

Aralıklı priapizm görülen vakaların tedavisinde öncelikli amaç atakların tekrar olmasının engellenmesidir. Bu amaca çoğunlukla farmakolojik tedaviyle ulaşılabilir. Akut vakalarda, iskemik priapizmde olduğu gibi yani intrakavernöz α -adrenerjik agonist enjeksiyonları ile kombinasyon halinde aspirasyon/irigasyon uygulanmalıdır. Ne yazık ki, tıbbi literatürde rapor edilen çeşitli tedavi modalitelerinin etkinliği ve güvenliği yeterince tanımlanmamıştır (64, 78, 79).

Epizodları engellemek için, hormonal tedavi kullanılabilir. Hormonal tedavide amaç, androjenlerin penis ereksiyonu üzerindeki etkilerini engellemek için dolaşımdaki testosteron düzeylerini azaltmaktır (64, 78). Bu durumda, gonadotropin salgılayan hormon agonistleri veya antagonistlerinin kullanımıyla sağlanabilir (80). Oluşabilecek yan etkiler; erektil fonksiyonda bozulma, jinekomasti, sıcak basması, libido kaybı ve asteni olabilir. Flutamid ve bikalutamid gibi antiandrojenler ve östrojenler de etkili olabilir (81, 82). Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke eden finasterid gibi 5 α -redüktaz inhibitörü kullanılan bir çalışmada; 35 orak hücreli anemi hastasına finasteride günde 3 veya 5 mg dozlarda 120 gün süresince uygulanmış, tekrarlayan priapik ataklarda kayda değer azalmalar görüldü (83). Ayrıca, antifungal ajan olan ketokonazol adrenal ve testiküler androjen üretimini azaltarak priapizm tedavisinde kullanılabilir.

Tekrarlayan priapizm vakalarını önlemek için hormonal tedavinin süresi ajanın tipine bağlı olarak haftalardan yıllara kadar değişebilir. Psödoefedrin ve etilefrininde (günlük 50-100 mg) içinde olduğu oral α -adrenerjik agonistlerle ilgili çalışmalar, bu ilaçların günlük kullanımın %72'lik başarı oranı olduğunu öne sürülmüştür (84, 85).

Digoksin, penil detümesansa yol açan düz kas tonusunu, bir dizi farklı yolla düzenler (64, 78). Digoksin (günde 0.25-0.5 mg) kullanarak yapılan klinik kontrollü çalışmada, cinsel istekte azalmayla birlikte penis sertliğinde de bir azalma olduğu görülmüştür (86).

Terbutalin, damarlarda düz kas gevşemesi ile sonuçlanan vazodilatasyona neden olan bir β -agonisttir (78). Alprostadil kullanan, priapizmli hastaların %36'sında aralıklı priapizmini engellemek için oral terbutalin önerildi (87). Farmakolojik olarak indüklenen priapizmi olan hastalarla yapılan çalışmada, terbutalin uygulanan grubun %42'sinde, plasebo ile tedavi edilen grubun sadece %15'inde detümesans meydana geldi (88).

Gabapentin, antikonvülsan, antinosiseptif ve anksiyolitik özelliklere sahip bir ilaçtır. Etki mekanizması, sırayla sinaptik iletimi azaltan voltaj kapılı kalsiyum kanallarının inhibisyonudur. Günde dört kez 400 mg dozunda günde 2400 mg'a kadar, tam bir penil detümesans oluşana kadar verilir, ardından günde 300 mg gabapentin idame uygulaması yapılır (89).

Baklofen, penis ereksiyonunu γ -aminobütirik asit (GABA) aktivitesiyle engelleyebilir. Ayrıca nörolojik hastalıklara sekonder tekrarlayan refleksojenik

ereksiyonları engellemek amacıyla kullanılan bir GABA türevidir (78). Baklofenin intratekal kullanımı oral kullanımdan daha etkilidir (64, 90).

Hidroksiüre, çoğu hastada orak hücre hastalığını ve onların yaşam beklentilerini iyileştirmek için yerleşik bir tedavidir (65). Tekrarlayan priapizmi olan orak hücreli hastalar için, hidroksiürenin profilakside kullanılmasını önermek için sınırlı kanıt vardır (91).

PDE5-I, düz kastaki cGMP konsantrasyonunu artırarak ereksiyona yardımcı etkisi olmaktadır. Bu durum, priapizmde ortaya çıkar (64, 78). Düşük dozda PDE5-I (sildenafil günde 25 mg veya tadalafil haftada üç kez 5 mg), özellikle idiyopatik ve orak hücre hastalığı ile ilişkili aralıklı priapizmini önlemede ve hafifletmede paradoksal bir etkiye sahiptir (47, 64, 92). Tedaviye ancak penis gevşek durumdayken başlanmalıdır ve tedavi etkinliği için 1 hafta süre gerekebilir. Erkek cinsel işlevinde herhangi bir bozulma bildirilmemiştir.

2.5. Antioksidanlar ve Etki Mekanizmaları

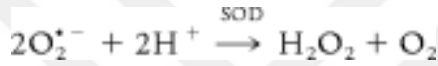
Elektron alıcı moleküller olan serbest radikallerin, işlevsel oksijen türevleri oksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Oksidanlar hedef aldığı moleküllerin yapısını ve işlevlerini etkileyerek genetik yapıyı oluşturan DNA, RNA yapısına, hücre zarının ve onun enzimatik olaylarına zarar vererek hücre hasarlarına neden olmaktadır. Membranlarında doymamış yağ asitleri bulunan biyomembranlar ve organel membranları, oksidanların saldırılarına duyarlıdırlar. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ve hücre membranları üzerine hasar oluşturup, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin bozulmasına sebep olan en önemli ürünlerden biri malondialdehittir (MDA). MDA oksidan etkisini, hücre ve organeller üzerine genotoksik ve karsinojenik etkiler ile yapmaktadır. Bu etkileri, nitrojen bazları bulunan DNA ile reaksiyona girerek oluşturur.(93).

Serbest radikallerin oluşumunu engelleyip, metabolize ederek temizlenmesini sağlayan maddelere antioksidan maddeler denilmektedir.(94). Bir antioksidan, oksidan substrata göre daha düşük konsantrasyonlarda olsa bile substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya önleyen herhangi bir maddedir (95). Endojen antioksidanlar esas olarak oksidatif hasarın başlamasını önleyebilen veya yayılmasını sınırlayabilen küçük moleküler ağırlıklı maddelerdir. Hücresel redoks dengesi, normal koşullarda sıkı kontrol altındadır. Bununla birlikte serbest oksijen radikalleri endojen antioksidan sistemler

tarafından karşılanamayan seviyelerde üretildiğinde, oksidatif stres adı verilen bir dengesizlik meydana gelir (96). Bu nedenle, antioksidan tüketim parametreleri, antioksidan miktarları, antioksidan metabolitlerindeki artış ve azalışlar değerlendirilerek oksidatif stres biyobelirteci olarak kullanılabilir (97). Oksidatif stres, genelde lipid peroksidasyon ürünü; MDA, DNA hasar göstergesi olan; 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin, protein oksidasyonunda koruyucu olan; Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GPx), Katalaz (CAT), glutasyon-S-transferaz (GST), glutasyon redüktaz (GSH-Rx) gibi antioksidan enzimler, antioksidan maddeler örneğin; alfa-tokoferol, askorbik asit, glutasyon, ubikinon, sistein ölçümü ile belirlenir.

2.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksitin hidrojen peroksit ve oksijene dismutasyonunu katalize eder.



Farklı hücre altı lokalizasyonları ile üç SOD formu mevcuttur. Bakır ve çinko içerenler sitozolde, manganez mitokondride bulunur. Hücre dışı form genellikle matriks bileşenleri ile etkileşime giren plazma zarının dışında yer alır. Reaksiyon ürünü, H₂O₂, zayıf bir oksitleyicidir ve nispeten karardır. Bununla birlikte, süperoksitten farklı olarak, H₂O₂ hücre zarları boyunca hızla yayılabilir ve geçiş metal iyonlarının varlığında Fenton kimyası yoluyla tekrar toksik hidroksil radikallerine dönüştürülebilir (94).

2.5.2. Redükte Glutasyon (GSH)

Hemen hemen tüm hücrelerde milimolar konsantrasyonlarda bulunan bir tripeptittir. Endojen antioksidan sistemin önemli bir bileşenidir. GSH'nin ana işlevi, hücre içi olarak üretilen peroksitleri azaltmak için glutasyon peroksidazın bir kosubstratı olarak hareket etmektir. GSH ayrıca doğrudan reaktif oksijen ve nitrojen radikallerini de temizler. GSH, protein sülfhidril gruplarının oksidasyonunun önlenmesi ve bakır iyonlarının şelasyonu dahil olmak üzere birçok başka metabolik süreçte yer alır. GSH ayrıca hücre dışı sıvılarda çok küçük konsantrasyonlarda bulunur (98-100).

2.5.3. Glutasyon Peroksidazlar (GSH-Px)

Hücre sel, gastrointestinal, hücre dışı ve fosfolipidler gibi 4 farklı izoform içerir (101). GSH'nin oksitlenmiş formu olan glutasyon disülfide (GSSG) oksidasyonu ile

süperoksit dismutaz tarafından üretilen hidrojen peroksidin uzaklaştırılmasında büyük rol oynarlar.



2.5.4. Glutasyon Redüktaz (GSH-Rx)

Bu sistemde önemli bir enzimdir. sitoplazmik sıvıda ve mitokondride bulunmaktadır. Okside glutasyonun (GSSG) hücreyi oksidanlara karşı koruyabilme özelliği yoktur. Etkisini, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat kullanarak glutasyon disülfürden GSH'nin yenilenmesi yoluyla gösterir (94).

2.5.5. Katalaz (CAT)

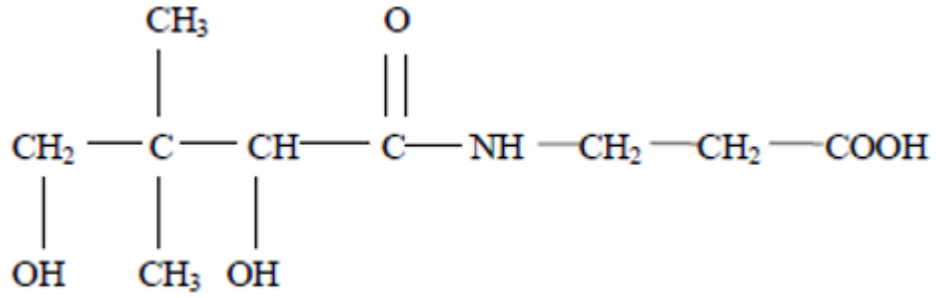
Tetramerik yapıda olan hemoprotein içeren hem sitoplazmada hemde peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Katalitik reaksiyonla H_2O_2 'yi suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (102, 103). Katalaz reaksiyon sırasında H_2O_2 'ye elektron vericisi, diğerine de elektron alıcısı olarak görev yapar. H_2O_2 üretim hızı arttıkça CAT aktivitesi de doğru orantılı olarak artar. Bu da aşırı H_2O_2 üretimi sırasında glutasyon kaybını önler. CAT O_2 tarafından inhibe edilir (104).

2.6. Dekspantenol (Dex)

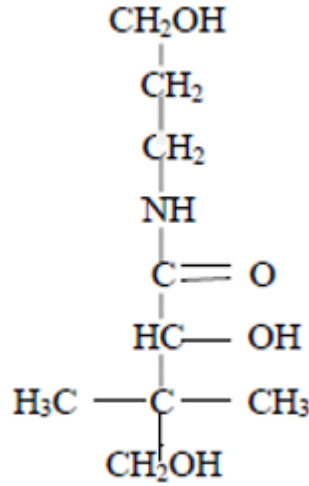
Dekspantenol (B_5 vitamini), B grubu vitaminlerinin bir üyesi olan pantotenik asidin alkollü bir türevidir (3). 1931 yılında Roger J. Williams tarafından mikrobiyal büyüme faktörleri üzerine yaptığı çalışmalar sırasında keşfedilmiştir. 1933 yılında Williams ve Saunders tarafından isim olarak verilen pantotenik asit, doğada geniş yayımlı oluşunu belirtmektedir (105). Dekspantenol (butanamide, provitamin B_5), kimyasal olarak; $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_4$ yapısında olup, Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) adlandırılmasıyla (2R)-2,4dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutanamid olarak gösterilmiştir. Başka bir adlandırma ise; pantotenil alkoldür (106). Pantotenik asidin, dekstrorotatör izomeri biyolojik aktiviteye sahiptir. Dekspantenol suda ve alkolde serbestçe çözünür, yağlarda pratik olarak çözünmez ve sıvılarda çözünmüş hali pantotenik asidin en kararlı şeklidir (107).

Dekspantenol, karaciğerde gerçekleşen fosforilasyonlar sonucunda D-pantotenik aside dönüşür (3).

PA, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında enerji dönüşüm reaksiyonlarında yer alan ve yaşamın sürdürülebilmesi için gerekli bir koenzim çeşidi olan koenzim A (CoA) prekürsörüdür. Koenzim A, asetil-Coenzim A olarak karbonhidrat yapım ve yıkımında, kolesterol metabolizmasında, adrenal bez korteksinden salgılanan steroid yapıdaki hormonların metabolizmasında, ilaç ve diğer bir çok antibiyotiklerin metabolizmasında ve karaciğerdeki primer asetilasyonda, süksinil koenzim A'ya dönüşerek sitrik asit siklusunda önemli görevler alır. Nörotransmitter olan asetil kolinin sentezinde yer alır (108).



Şekil 2.7. Pantoteik asit yapısı



Şekil 2.8. Dekspantenol yapısı

Yapılan çalışmalar sonucunda PA antioksidan ve antienflamatuar özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Serbest oksijen radikallerin oluşturduğu hücresel hasara karşı koruma sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4).

Hayvansal gıdalar (süt, yumurta, yoğurt, karaciğer, balık, kabuklu deniz ürünleri), brokoli, mantar, avakado ve tahıl gibi pantotenik asit içeriği zengin gıdalar ile vücuda

ekzojen alım sağlanabilir. Yetişkin birey için günlük yaklaşık 5-6 mg yeterlidir. Emilimin büyük kısmı ince barsaklarda gerçekleşir. Portal dolaşım ile karaciğerde koenzim A'nın yapısına girip bütün vücuda dağılır. Kolon florasından üretilmesine rağmen yeterli miktarda olup olmadığı henüz bilinmemektedir (109).

Dekspantenolun deriden emilimi, pantotenik asitten daha iyidir. Dekspantenol hızlıca karaciğerde pantotenik asit formuna çevrilir. Trombofilik bozukluklar (hemofili, vb), tümör kitle nedenli ileus ve paraben sensitivitesi gibi durumlarda deksantenol kullanımı önerilmez (110).

%2-5'lik deksantenol oranlarını içeren pomad, merhem veya sıvı formlarında deri ve mukoza kaynaklı lezyonlarda tedavi için kullanılmaktadır. %2'lik deksantenol preparatları FDA tarafından çeşitli dermatolojik hastalıklarda veya şiddetli kaşıntılarda antipruritik olarak kullanımını onaylamaktadır. Dekspantenol sistemik olarak da erişkinlerde 250-500 mg dozlarda kullanılabilir (3).

PA, Koenzim A, redükte glutatyon (GSH) ve adenosin-5'-trifosfat (ATP) sentezinde artışa neden olur (4). GSH; oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ile sonuçlanan iskemi reperfüzyon hasarına karşı önemli koruyucu mekanizmadır. Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisi Koenzim A artışının yanı sıra, fosfolipid üretimini artırarak da göstermektedir. Antiinflamatuvar etkinliğini de, myeloperoksidaz enziminin nötrofillerden salınımını azaltarak yaptığı düşünülmektedir (111).

3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma öncesinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 11.02.2021 tarihli, 2021/3-1 sayılı karar ile onay alınmıştır. Deneyler İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu deneysel çalışma T.C. İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'nca (Proje kodu: TTU-2021-2540) desteklenmiştir.

3.1. Çalışma Grupları

Deneysel çalışmanın protokolü yerel etik komite tarafından onaylandı. Bu çalışma için 320 ila 451 g ağırlığında 48 adet yetişkin erkek Wistar albino sıçan (4 aylık) kullanıldı. 12/12 saatlik bir aydınlık / karanlık döngüsünde sabit sıcaklık kontrollü bir odaya, kafes başına üç sıçan olacak şekilde plastik kafeslere yerleştirildi. Sıçanların istedikleri kadar standart kemirgen yemi ve su yemelerine izin verildi. Sıçanlar basit randomize her biri oniki sıçandan oluşan dört gruba ayrıldı.

1. Grup (Kontrol grubu): Denekler priapism yapılmadan yalnızca taşıt çözücü uygulanarak fizyolojik parametreleri kaydedildikten sonra ketamin anestezi altında 5-6 cc intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen denekler penektomi edilerek penis doku örnekleri alındı.

2. Grup (Patoloji grubu): Deneklere priapism oluşturuldu ve reperfüzyondan 1 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen deneklerden penektomi yapılarak penis doku örnekleri alındı.

3. Grup (Dekspantenol grubu): Priapism oluşturulmadan Patoloji Dekspantenol grubundaki gibi eş zamanlı Dekspantenol (Bepanthen® 500 mg ampul) verilerek, 1 saat sonra ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen deneklerden penektomi yapılarak penis doku örnekleri alındı.

4. Grup (Priapism + Dekspantenol grubu): Priapism oluşturulduktan 30 dakika sonra, Dekspantenol 500 mg/kg dozunda intraperitoneal (i.p.) olarak verildi. Reperfüzyon sonrası 1. saatte ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilen deneklerden penektomi yapılarak penis doku örnekleri alındı.

3.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi

Deneyler esnasında tüm cerrahi girişimler anestezi altında gerçekleştirildi. Bu amaçla ratların cerrahi anestezi derinliğe ulaşılması beklenip işlem yeterli derinlik sağlandıktan sonra gerçekleştirildi. Düz kas gevşetici ve sedatif olarak ksilazin hidroklorid (Xylazinbio %2 enjeksiyonluk çözelti) 10 mg/kg (i.p.) dozunda uygulandı. Dissosiyatif anestetik olan ketamin hidroklorür (Ketasol %10 10ml enjeksiyonluk çözelti) 50-70 mg/kg (i.p.) dozunda uygulandı.

3.3. Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması

Priapizm oluşturulması gereken gruplara deneysel olarak iskemik priapizm modeli oluşturuldu. Bu modeli oluştururken vakum modeli uygulandı. Şanlı ve ark. tarafından tariflenen modifiye bir yöntemle gerçekleştirildi. Vakumlu ereksiyon cihazı yerine 50 cc'lik bir çam uçlu enjektör kullanıldı. ve penise vakum uygulanmadan önce, 16 Fr Foley kateter 2-3 mm'lik bantlar şeklinde kesilerek, enjektörün açık ucuna takılıp, bir konstriksiyon bandı olarak kullanıldı. Daha sonra ereksiyon oluşturmak için; enjektörün ucu penis köküne yerleştirildi ve nazıkçe geri çekildi ve vakum ereksiyon oluşturuldu. Yeterli derecede ereksiyon sağlandıktan sonra, venöz drenajın engelenip priapizmin gelişmesi için konstriksiyon bandı penisin tabanına yerleştirilerek priapizm modeli sağlandı(112).



Şekil 3.1. Konstriksiyon bandı ve bant yardımıyla oluşturulan priapizm modeli

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

3.4.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Kitler ve Cihazlar

Nitroblue tetrazolium (Sigma) Sığır serum albümin, sodyum hidroksit (NaOH, Sigma-Aldrich), 2-tiyobarbutirik asit (TBA, Sigma-Aldrich), dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4 , Sigma-Aldrich), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4 , Sigma-Aldrich), n-butanol (Fluka), Na-K-tartarat (Sigma-Aldrich), tri sodyum sitrat (Sigma-Aldrich), sodyum dihidrojen fosfat ($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, Riedel-de-Haen), sodyum klorür (NaCl, Merck), 5,5'-ditiyobis-2 nitrobenzoik asit (DTNB, Sigma-Aldrich), magnezyum klorür ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$, Sigma-Aldrich), kalsiyum klorür ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$, Sigma-Aldrich), disodyum hidrojen fosfat ($Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$, Riedel-de-Haen), triklor asetik asit (TCA, Sigma-Aldrich), (1,1,3,3, tetramethoksiopropan, Sigma-Aldrich), potasyum klorür (KCl, Merck), fosforik asit (H_3PO_4 , %85'lik, Riedel-de-Haen), etilendiamintetraasetik asit (EDTA, Sigma-Aldrich), hidrojen peroksit (H_2O_2 , Sigma-Aldrich), bakır sülfat ($CuSO_4$, Sigma-Aldrich) kimyasal malzemeleri kullanıldı.

Nitrik oksit (NO) Kolorimetrik Assay Kit (Elabscience, Cat.No: E-BC-K035-M, Lot:14WRTEN6KH), Total Oksidan Status (TOS) Kiti (Rel Assay Diagnostics, Lot: AS21132O, Ref: RL0024), Total Antioksidan Status (TAS) Kiti (Rel Assay Diagnostics, Lot: AS21120A, Ref: RL0017)

Ohaus marka hassas terazi, Hettich-zetrifugen marka 200 model masaüstü santrifüj cihazı, Hermle marka Z216MK model mikro santrifüj, Heidolph marka vorteks, Mettler Toledo marka EL20 model pH metre, Heidolph marka manyetik karıştırıcı, EpochBiotek marka spektrofotometre cihazı, Denver Instrument marka terazi, bazı kimyasal reaksiyonlar için Memmert marka su banyosu kullanıldı.

3.4.2. Malondialdehit Analizi (MDA)

Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA, Uchiyama ve Mihara'nın yöntemine göre çalışıldı(113). Sıçanlardan penektomi sonrası alınan doku numuneleri, %1,15'lik KCl çözeltisi içinde, % 10'luk çözelti oluşturacak şekilde, 1 dakika süreyle 15000 devirde, buz aküsü üzerinde homojenize edildi. Bu çözelti ve yine sıçanlardan alınan serum örnekleri doğrudan MDA analizinde kullanıldı (113).

Analizin yapılışı:

	Numune
Homojenat/Serum	250 µl
% 1'lik fosforik asit	1500 µl
% 0,6'lık TBA	1500 µl

Çözeltiler tüplere koyuldu, vortekslendi ve en az 95 derecedeki suda 1 saat bekletildi. Tüplere 2 ml n-butanol eklenerek 5 dakika boyunca karıştırıldı. Sonrasında numuneler 10 dakika boyunca 3000xg'de santrifüj edildi. Spektrofotometrede 535 nm ve 520 nm'de numunelerin absorbanas değerleri okunarak, MDA konsantrasyonları 1,1',3,3' tetrametoksipropan ile hazırlanan grafikten değerlendirilerek sonuçlar nmol/gram yaş doku olarak verildi.

3.4.3. Glutasyon Analizi (GSH)

GSH, Ellman'ın (114) yöntemine göre tayin edildi. Doku örnekleri, 15000 devirde 1 dakika, % 10'luk karışım oluşturacak şekilde buz üzerinde homojenize edildi. Daha sonra, serum örnekleri, +4 derecede 15 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen homojenata TCA çözeltisi eklendi, ve tekrar santrifüj edilerek örnekler GSH ölçümüne hazırlandı.

Analizin yapılışı:

	Numune	Kör
% 10'luk homojenat	500 µl	---
Na ₂ HPO ₄ (0,3 M)	4 ml	4 ml
DTNB	500 µl	500 µl
Distile su	-----	500 µl

Bu çözeltiler tüplere eklendi, vortekslendi ve 300 saniye sonra oluşan renk spektrofotometrede 410 nm'de okundu ve sonuçlar standartize glutasyon grafiğinde değerlendirilerek µmol /gram yaş doku olarak verildi (115).

3.4.4. Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz Analizi (Cu-Zn-SOD)

Doku ve serum SOD aktivitesi Sun ve ark. (116) yöntemine göre ölçüldü. Doku numuneleri %10'luk homojen çözelti oluşturacak şekilde, buz üzerinde 1 dakika boyunca 15000 devirde karıştırıldı. 20 dakika boyunca 10000 rpm'de bu homojenat santrifüj edildi. Bu supernatan üzerine 5 birim etanol ve 3 birim kloroformdan oluşan karışım eklendi. Daha sonra +4 derecede 15 dakika boyunca 5000 rpm'de örnekler santrifüj edildi. En üstte kalan açık beyaz kloroform fazlı tabaka pipetle alındı ve CuZn-SOD analizinde kullanıldı.

Analizin yapılışı:

	Kör (ml)	Numune (ml)
Assay reaktifi (0,3 mM/L ksantin, 0,6 mM/L Na ₂ EDTA, 150µmol/L NBT, 400 mmol/L Na ₂ CO ₃ , 1gr/L BSA)	2,45	2,45
Süpernatant	----	0,5
Bidistile su	0,5	-----
Ksantin oksidaz (167 Ü/L)	0,05	0,05

Hazırlanan tüpler 25 °C'de 20 dakika boyunca inkübe edildi. Daha sonra her iki tüpede 1 ml CuCl₂ ilave edildi ve reaksiyon durduruldu. Spektrofotometre distile su ile 560 nm'ye dalga boyuna ayarlanarak sıfırlandı. Kontrol ve numunelerin absorbansı kaydedildi ve enzim aktivitesi U/gr protein hesaplandı (116).

3.4.5. Nitrik Oksit (NO) Analizi

Nitrik oksit analizi kit (Elabscience-NO Assay) protokolüne uygun olarak yapılmıştır. Buna göre kit içeriğindeki 2 mmol/L sodyum nitrit standardı çift distile su ile dilüe edilip standart eğrisi için gradyent oluşturuldu. Doku numuneleri 60 saniye boyunca 15000 devirde buz üzerinde %10'luk homojenat oluşturacak şekilde, homojenize edildi. 20 dakika boyunca 10000 rpm'de bu homojenatlar santrifüj edildi. Doku süpernatanı ile serum örnekleri protokole uygun olarak 96'lık plate üzerine eklendi.

Analizin yapılışı:

	Standart (µl)	Numune (µl)
Sodyum nitrit standart solüsyonu (Farklı konsantrasyonlarda)	100-300	---
Süpernatant	----	100-300
Reagent 1 (Sülfat Solüsyonu)	200	200
Reagent 2 (Alkali ajan)	100	100

Karışım vortekslenip 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi ve 10 dakika 3100 g'de santrij edildi. Süpernatantlardan 160 µl alınıp üzerine 80 µl kromojenik ajan (Kromojenik ajan A/kromojenik ajan B/asit solüsyonu, 3:3:2 oranında karıştırılmış) eklenip 15 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Spektrofotometrede 550 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Standart solüsyonlarının absorbansı ile elde edilen grafikte örneklerin absorbans sonuçları hesaplandı (114).

3.4.6. Total Antioksidan Statü (TAS) Analizi

Total antioksidan durum analizi hazır alınan kit (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) protokolüne uygun olarak yapıldı. Sıçanlardan penektomi sonrası alınan doku numuneleri 60 saniye boyunca 15000 devirde buz üzerinde %10'luk homojenat oluşturacak şekilde, homojenize edildi. 10000 rpm'de bu homojenat örnekleri 20 dakika santrifuj edildi. Serum örnekleri direkt kullanıldı.

Analizin yapılışı:

	Standart (µl)	Numune (µl)
Reagent 1 (0,4 mol/L Asetat Solüsyonu)	300	300
Süpernatant	----	18
Standart/Su	18	---
Reagent 2 (Prokromojen solüsyon, 30 mmol/L ABTS)	45	45

Örnekler/standartlar reagent 1 ile karıştırılıp 30 saniye beklendikten sonra spektrofotometrede 660 nm dalga boyunda ilk absorbans ölçüldü. Ölçüm sonrası reagent 2 eklenip tekrar karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında beklendikten sonra ikinci

absorbans ölçümü yine 660 nm’de yapıldı. Örneklerin absorbans sonuçlarının farkıyla standardın absorbans sonuç farkı oranlanarak hesaplama yapıldı (117).

3.4.7. Total Oksidan Statü (TOS) Analizi

Total oksidan durum analizi hazır alınan kit (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) protokolüne uygun olarak yapıldı. . Sıçanlardan penektomi sonrası alınan doku numuneleri 60 saniye boyunca 15000 devirde buz üzerinde %10'luk homojenat oluşturacak şekilde, homojenize edildi. 10000 rpm’de bu homojenat örnekleri 20 dakika santrifuj edildi. Serum örnekleri direkt kullanıldı.

Analizin yapılışı:

	Standart (µl)	Numune (µl)
Reagent 1 (25 mM H ₂ SO ₄)	300	300
Süpernatant	----	45
Standart/Su	45	---
Reagent 2 (Substrat solüsyon, 25 mM H ₂ SO ₄ , 5 mM Ferröz iyonu, 10 nm O-dianisidin)	15	15

Örnekler/standartlar reagent 1 ile karıştırılıp 30 saniye beklendikten sonra spektrofotometrede 530 nm dalgaboyunda ilk absorbans ölçüldü. Ölçüm sonrası reagent 2 eklenip tekrar karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında beklendikten sonra ikinci absorbans ölçümü yine 530 nm’de yapıldı. Örneklerin absorbans sonuçlarının farkıyla standardın absorbans sonuç farkı oranlanarak hesaplama yapıldı (118).

3.4.8. Protein Tayini

Dokudaki protein ölçümü için, standart olarak sıgır serum albuminin kullanıldığı Biüret protein analizi ile yapıldı (119).

3.5. Histolojik Analiz

Histopatolojik değerlendirme için sıçanlardan penektomi sonrası alınan dokular parçalara ayrıldı. Daha sonra küçük parçalar, doku takip kasetlerine yerleştirilerek 1 gün süresi boyunca %10'luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Daha sonra bu doku parçaları 1 gün süresi boyunca çeşme suyunun altında yıkandılar. Dehidrate etmek için dereceli alkoller kullanıldı. Ksilende şeffaflaştırılıp paraffin bloklara gömüldüler. Bu bloklardan 5 mikronluk kesitler almak için Leica RM2145 marka mikrotom kullanıldı. Kesitlere

global histolojik yapıyı gözlemlemek ve kolajen artışını saptayabilmek için Masson trikrom boyama yöntemi uygulandı. Ayrıca kesitler FGF ve VEGF immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile boyandı. Histopatolojik skora ile penis doku hasarının (vasküler konjesyon, kolajen artışı) derecesi ve yaygınlığı belirlendi. Preparatlar Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q (Leica Micros Imaging solution Ltd, Cambridge, UK) görüntü analiz sistemi ile incelenerek fotoğrafları çekildi (120).

3.6. İmmünohistokimyasal Analizler

İmmünohistokimyasal analizler için parafinden arındırma ve tekrar hidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitler 2100 Antijen Retriever marka inkübatöre alındı. 20 dakika boyunca, pH:6 olan 0.01 M sitrat içinde kaynatıldı. Kesitlere %3'lük hidrojen peroksit 12 dakika boyunca, Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için uygulandı. PBS ile yıkanan kesitlere 5 dk boyunca protein ultra V blok uygulaması gerçekleştirildi. Sonrasında kesitler 60 dakika boyunca 37 °C'de primer antikor ile inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitlere 10 dakikak boyunca 37 °C'de biotinli ikincil antikor uygulandı. Bu işlemin ardından kesitler 10 dakika boyunca 37 °C'de streptavidin peroksidaz ile inkübe edildi. Ardından kesitlere kromojen uygulaması gerçekleştirildi. Daha sonra hematoksilin ile boyanarak su bazlı kapatıcı ile kapatıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirme dokulardaki pozitif boyanma yoğunluğuna göre 0-3 arasında puan verilerek yapıldı ve skorlandı. VEGF için; 0: Endotel hücreleri ve perivasküler düz kas hücrelerinde seyrek, zayıf boyanma <%10, 1: Endotel hücrelerinin yanısıra trabeküler fibroblastik hücrelerin %10-25' inde hafif- orta şiddette pozitif boyanma, 2: %25-50 yaygınlıkta endotel hücreleri ve fibroblastlarda orta-kuvvetli boyanma, 3: Yaygın (>%50) ve kuvvetli pozitiflik. FGF için; 0: %10 yaygınlıkta işi özellikteki fibroblastik hücrelerde pozitiflik, 1: %10-25 hafif - orta şiddette pozitiflik, 2: %25-50 yaygınlıkta pozitiflik, 3: Fibroblastların yarısından fazlasında kuvvetli pozitiflik

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılım programı (SPSS for Windows version 27) ile yapıldı. Çalışmada yer alan tüm gruplardaki ölçülebilir değişkenlerin normallik testlerine göre normal dağılım göstermediği saptandı ($p>0.05$). Bu nedenle, istatistiksel değerlendirmede parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis varyans analizi, tüm değişkenler yönünden grupların genel karşılaştırılmasında kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmesi yapılarak Mann-Whitney-U testi ile yapıldı.

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, dağılıma bağlı olarak medyan (min-maks), ortalama (standart sapma) ile verildi.



4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Hayvan serum örnekleriyle çalışılan MDA analizi sonuçlarına göre Dexpanthenol grubunda kontrol ve patoloji grubuna göre anlamlı bir artış gözlenirken, Patoloji+Dexpanthenol grubu Dexpanthenol grubuna göre anlamlı seviyede azalmıştır ($p<0,05$). SOD seviyesi kontrol grubunda Dex ve Patoloji+Dex grubuna oranla anlamlı seviyede artmış bulundu ($p<0,05$). Serum nitrik oksit seviyesi Patoloji grubunda kontrol ve Dex grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiş olarak bulundu ($p<0,05$). Serum total antioksidan sonuçlarına bakıldığında Patoloji grubu Dex ve Patoloji+Dex grubuna kıyasla yükselmiş ve kontrol grubu da Dex grubuna oranla yükselmiş bulundu ($p<0,05$). Serum GSH, TOS ve oksidatif stres indeksi sonuçlarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sıçan serum örneklerinin biyokimyasal analiz sonuçları

Değişken**	Gruplar*				P
	Kontrol	Patoloji	DEX	Patoloji+DEX	
MDA nmol/g yaş doku(535 nm)	2940 ^b (2520-3700)	3020 ^b (2760-3400)	3420 ^c (2920-3860)	2910 (2400-3740)	0.04209
SOD Ü/g protein	73.21054 ^{b,c} (32.54682-113.86268)	70.23546 (21.5975-102.55226)	51.57686 (24.82604-82.57613)	55.62497 (26.51352-73.14815)	0.0427
GSH nmol/g yaş doku	13.696 (12.091-14.9265)	13.91 (11.0745-15.087)	13.0005 (11.2885-15.6755)	13.91 (11.0745-14.873)	0.87157
NO (umol/L)	0.35967 ^a (0.33211-0.86955)	0.4102 ^b (0.35508-0.52503)	0.35508 (0.33211-0.46073)	0.38493 (0.3367-0.65825)	0.04111
TAS mmol Trolox/ L	0.87706 ^b (0.82345-1.005)	0.88635 ^{b,c} (0.75054-0.94353)	0.83274 (0.48606-0.88778)	0.85347 (0.70765-0.96926)	0.00715
TOS umol H2O2/ L	4.05914 (2.95699-6.98925)	5.45699 (3.49462-10.5914)	4.00538 (2.84946-11.66667)	4.35484 (3.06452-21.23656)	0.06584
Oksidatif stres indeksini (OSİ)	0.04612 (0.03288-0.08121)	0.06108 (0.03981-0.12008)	0.04955 (0.03436-0.13739)	0.05048 (0.03537-0.2191)	0.17781

*: a: 2 grubuna göre farklıdır, b: 3 grubuna göre farklıdır, c: 4 grubuna göre farklıdır.

** : Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

Sıçan doku örneklerinin nitrik oksit seviyeleri ölçüldüğünde kontrol grubu diğer tüm gruplara kıyasla düşük iken, Patoloji+Dex grubu NO seviyesi diğer tüm gruplara oranla yükselmiş olarak tespit edildi ($p<0,05$). Total antioksidan durum analiz sonuçlarına göre kontrol ve Patoloji grubu Dex grubuna oranla azalmış ve Dex grubu Patoloji+Dex grubuna oranla yükselmiş bulundu ($p<0,05$). Oksidatif stres indeks hesaplamasının sonuçlarına göre Dex ve Patoloji+Dex grubu OSI değerleri kontrol grubuna göre azalmış olarak tespit edildi ($p<0,05$). Doku örnekleriyle yapılan MDA, SOD, GSH ve TOS analizleri sonuçlarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 4.2).



Tablo 4.2. Sıçan doku örneklerinin biyokimyasal analiz sonuçları

Değişken**	Gruplar*				P
	Kontrol	Patoloji	DEX	Patoloji+DEX	
MDA nmol/g yaş doku(535 nm)	55.25 (44.54-71.74)	49.3 (42.5-53.72)	52.36 (42.84-56.78)	50.66 (47.94-53.04)	0.24011
SOD Ü/g protein	428.3675 (343.915-702.075)	453.805 (370.37-527.065)	415.14 (386.65-480.26)	474.155 (413.105-490.435)	0.52694
GSH nmol/g yaş doku	8724.85294 (6612.98799-10593.48562)	7584.68119 (5507.21154-11366.09687)	7851.8711 (5782.18695-12234.51327)	8250.57315 (4546.76259-10318.36735)	0.85424
NO (umol/L)	56.53626 ^{a,b,c} (53.09735-62.03366)	62.41823 ^c (56.84225-68.50546)	62.08938 ^c (56.69743-75.12906)	92.36227 (64.72698-134.24839)	0.00239
TAS mmol Trolox/L	1.08379 ^b (1.06044-1.12088)	1.10371 ^b (1.07692-1.12637)	1.1353 ^c (1.12225-1.16071)	1.10989 (1.09478-1.1511)	0.00617
TOS umol H2O2/L	16.703 (14.27793-18.31063)	15.3406 (10.84469-17.16621)	14.08719 (12.26158-14.98638)	13.56948 (12.31608-16.83924)	0.10366
Oksidatif stres indeksi (OSİ)	0.15331 ^{b,c} (0.13025-0.1709)	0.13889 (0.09832-0.15582)	0.12462 (0.10846-0.1324)	0.12087 (0.11236-0.15153)	0.049

*: a: 2 grubuna göre farklıdır, b: 3 grubuna göre farklıdır, c: 4 grubuna göre farklıdır.

**: Değişkenler, 'ortanca (min.-maks.)' şeklinde özetlenmiştir.

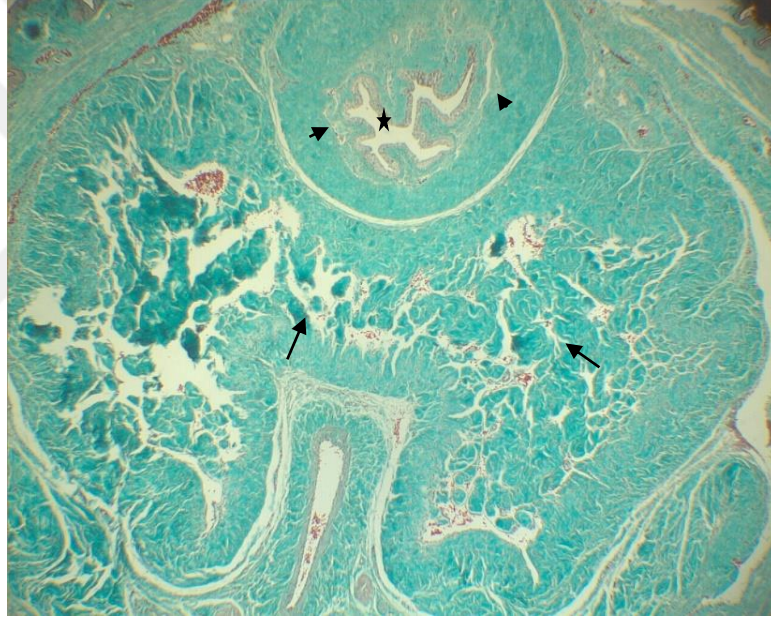
4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Kontrol Grubu

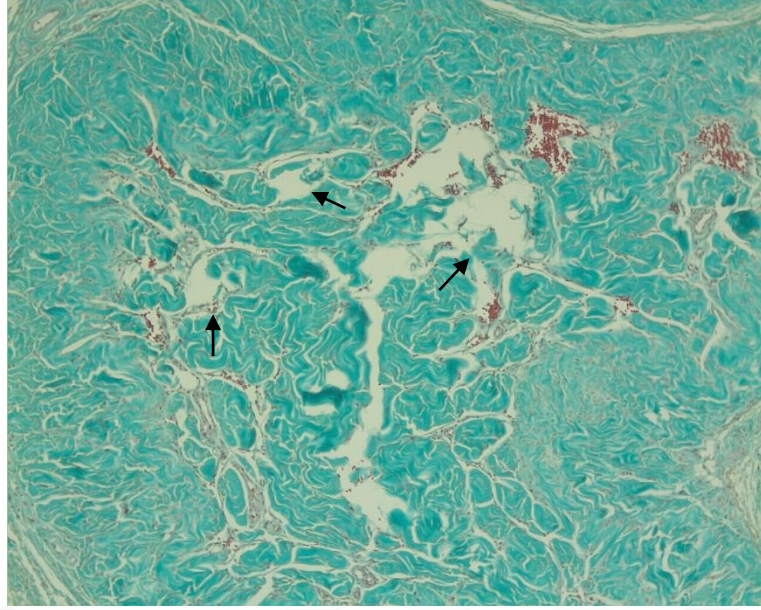
Masson trikrom boyama uygulanmış kesitlerde penis dokusunun normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi. Penis, içerisinde üretranın yer aldığı 1 adet corpus spongiosum, 2 adet corpus cavernosumdan ve bu corpusları çevreleyen tunika albugineadan oluşmaktaydı (Şekil 4.1, 4.2, 4.3).

FGF boyama metodu uygulanmış kesitlerde pozitif boyanma yoğunluğu gösteren alanlara rastlanmadı (Şekil 4.4).

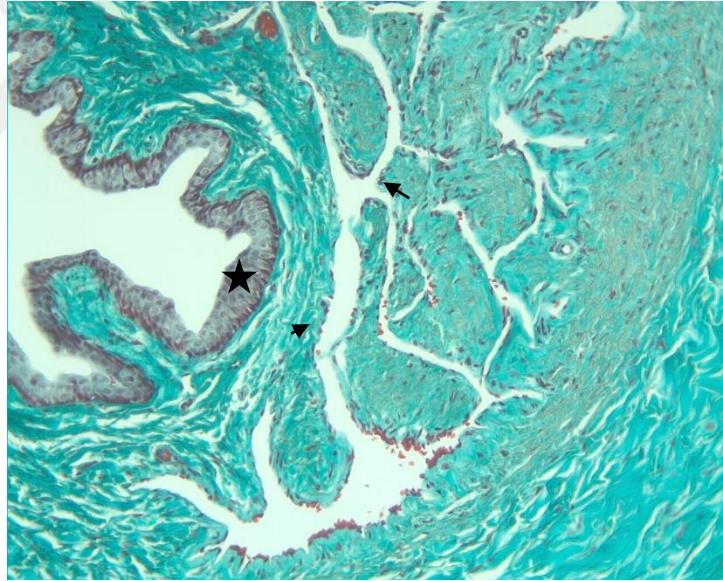
VEGF boyama metodu uygulanmış kesitlerin bazı yerlerinde pozitif boyanma özelliği gösteren alanlar gözlemlendi (Şekil 4.1).



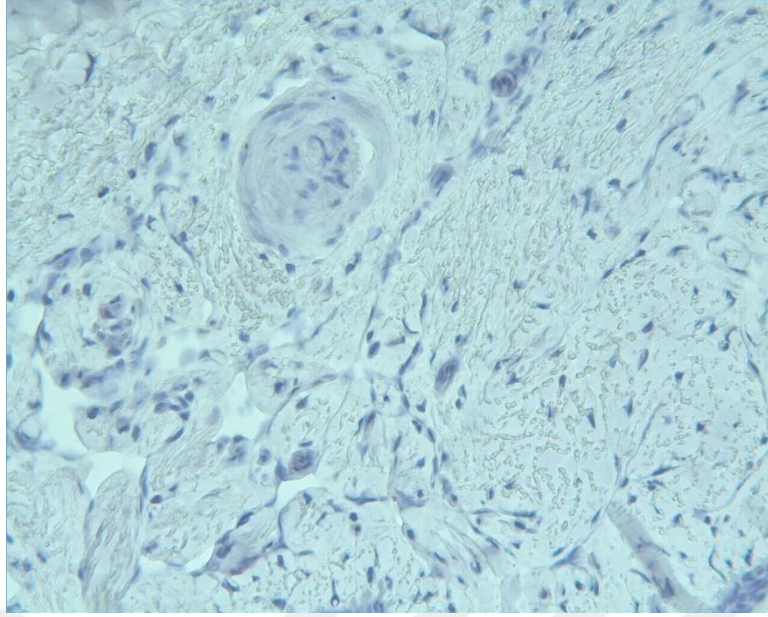
Şekil 4.1. Kontrol grubu. Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok), korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Masson Trikrom; X40).



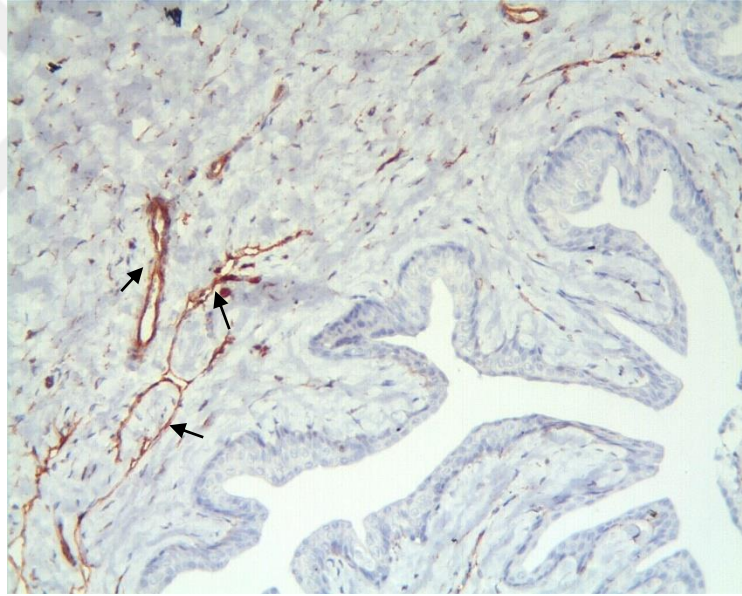
Şekil 4.2. Kontrol grubu. Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok). (Trikrom Masson; X200).



Şekil 4.3. Kontrol grubu. Korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Trikrom Masson; X200)



Şekil 4.4. Kontrol grubu FGF (+) hücreler izlenmedi. FGFX400

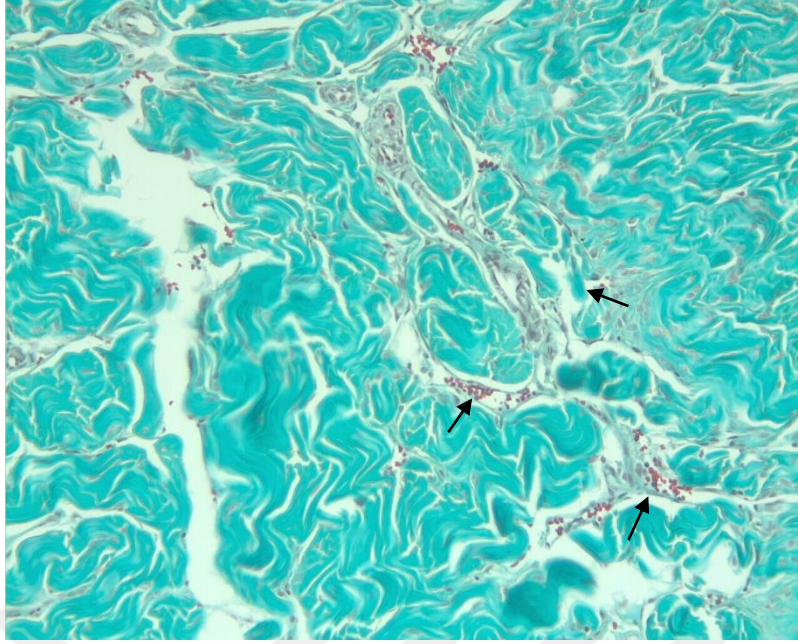


Şekil 4.5. Kontrol grubu. Düşük yoğunlukta sınırlı alanlarda VEGF pozitifliği (oklar) izlendi. VEGF X200

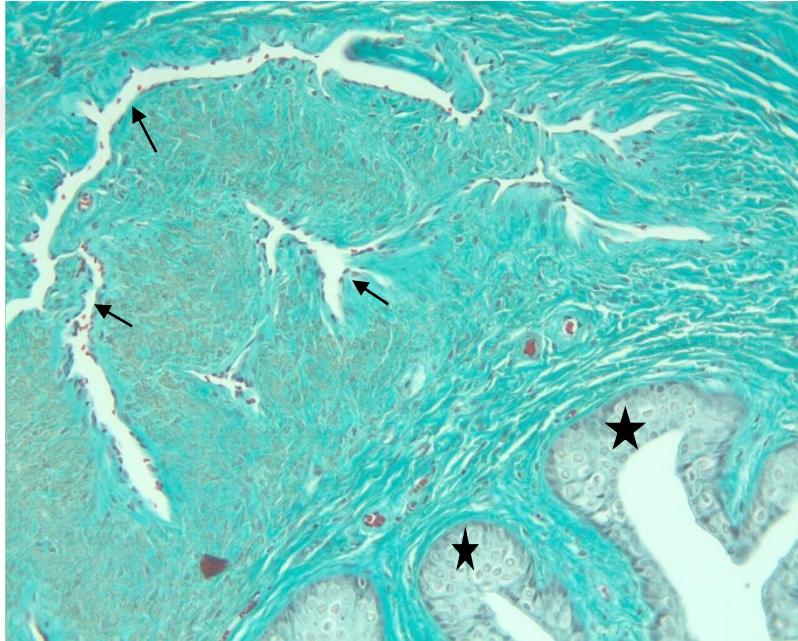
DEX Grubu

Masson trikrom boyama metodu uygulanmış kesitlerde penis dokusunun kontrol grubuna benzer şekilde normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 4.6, 4.7).

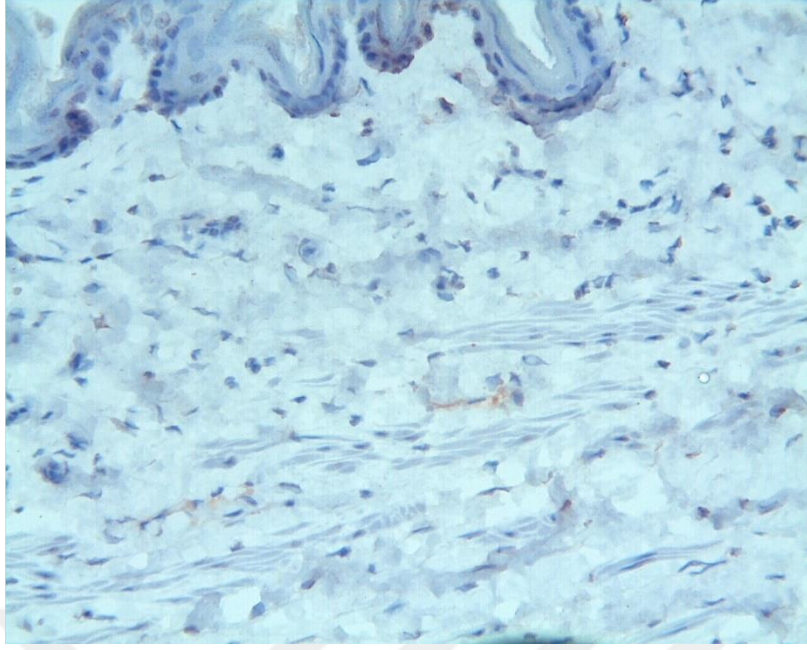
FGF boyama metodu uygulanmış kesitlerde pozitif boyanma yoğunluğu gösteren alanlara rastlanmadı (Şekil 4.8). VEGF boyama metodu uygulanmış kesitlerin bazı yerlerinde pozitif boyanma özelliği gösteren alanlar gözlemlendi (Şekil 4.9).



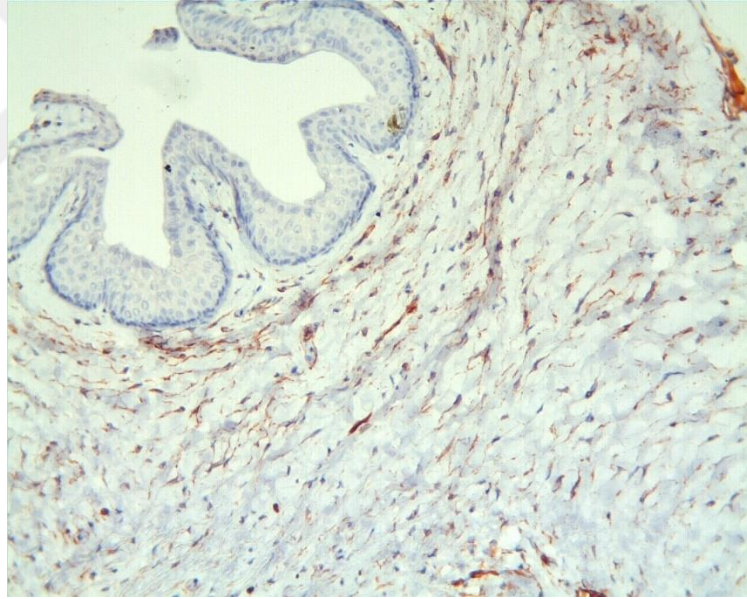
Şekil 4.6. Dex grubu. Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok).
(Trikrom Masson; X200).



Şekil 4.7. Dex grubu. Korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli
(yıldız). (Trikrom Masson; X200)



Şekil 4.8. Dex grubu. FGF (+) hücreler izlenmedi. FGFX400.



Şekil 4.9. Dex grubu. Düşük yoğunlukta sınırlı alanlarda VEGF pozitifliği (oklar) izlendi. VEGF X200

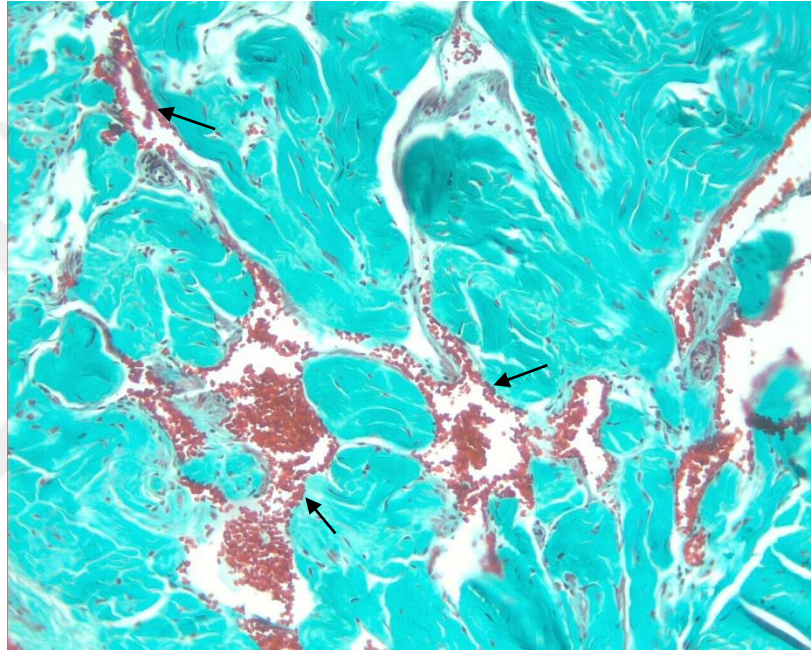
Priapizm Grubu

Masson trikrom boyama metodu uygulanmış kesitlerde korpus kavernozauma ait santral ve periferik kavernlerde yaygın vasküler konjesyon izlendi (Şekil 4.10). Ayrıca üretranın korpus spongiyozum bölümündeki kavernlerde vasküler konjesyon gözlemlendi.

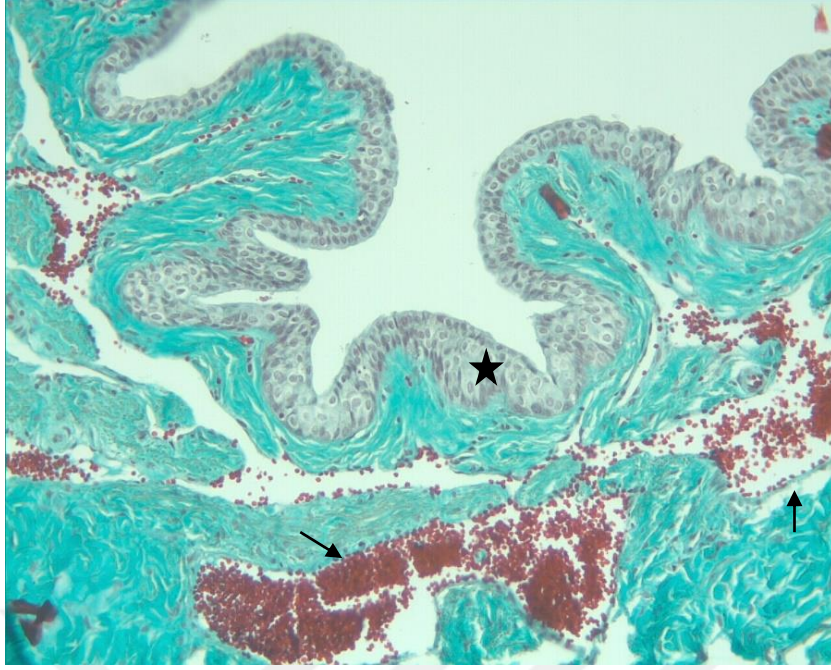
(Şekil 4.11). Histopatolojik skor kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasarın bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($p<0.0001$).

FGF boyama metodu uygulanan kesitlerde FGF pozitif boyanma yoğunluğu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta boyanma yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ($p<0.0001$) (Şekil 4.12).

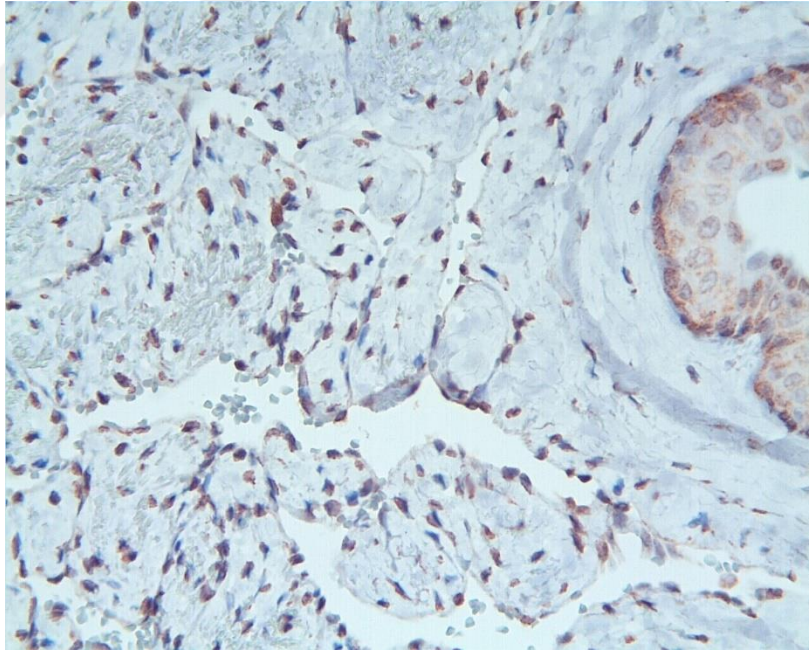
VEGF boyama metodu uygulanan kesitlerde VEGF pozitif boyanma yoğunluğu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta boyanma yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ($p<0.0001$) (Şekil 4.13).



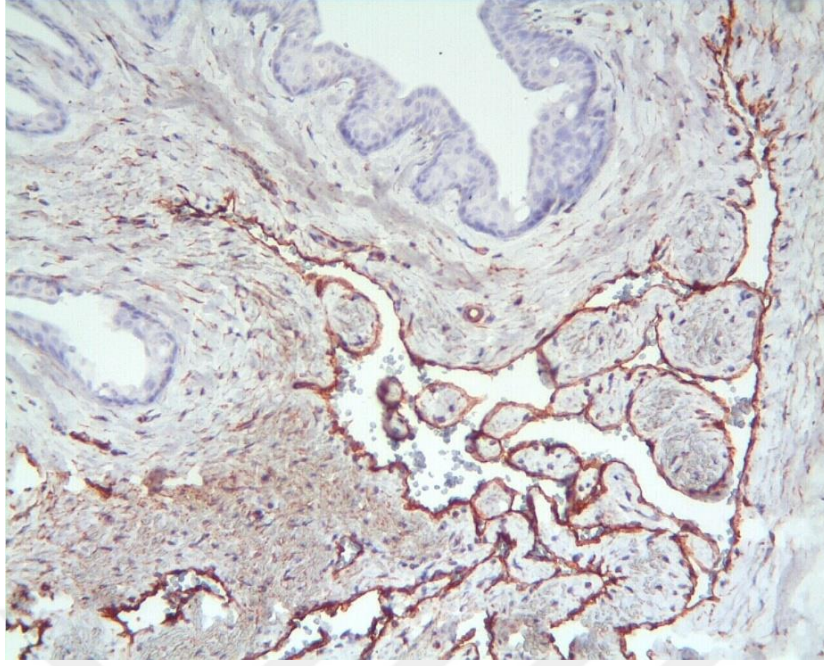
Şekil 4.10. Priapizm grubu Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok). (Trikrom Masson; X200)



Şekil 4.11. Priapizm grubu Korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Masson Trikrom; X200).



Şekil 4.12. Priapizm grubu FGF(+) hücreler. FGF X400



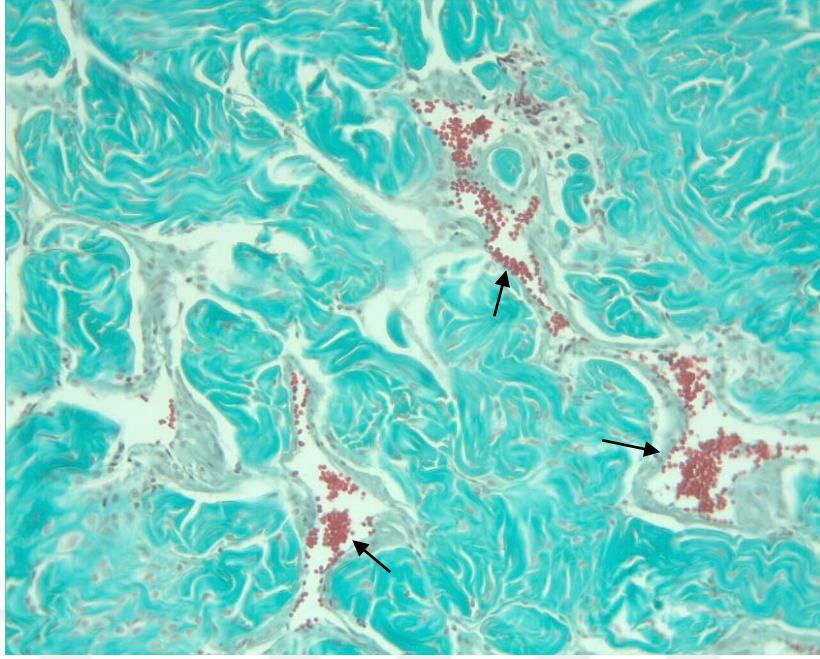
Şekil 4.13. Priapizm grubu VEGF (+) alanlar. VEGF X200

Priapizm+DEX Grubu

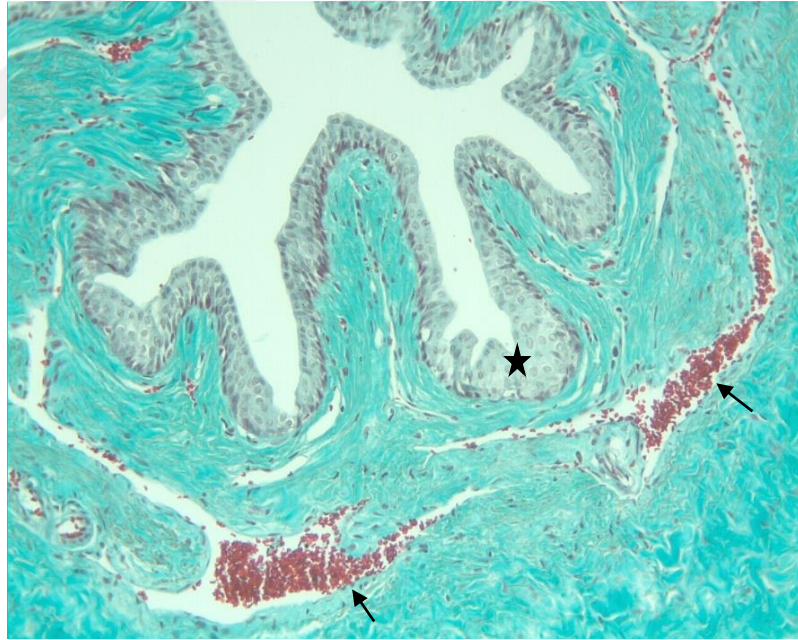
Masson trikrom boyama metodu uygulanmış kesitlerde priapizm grubuna göre daha az vasküler konjesyon izlendi (Şekil 4.14). Üretranın korpus spongiyozum bölümündeki kavernlerde vasküler konjesyon tespit edildi (Şekil 4.15). Histopatolojik skor Priapizm grubu ile karşılaştırıldığında hasarın bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0.0001$).

FGF boyama metodu uygulanan kesitlerde FGF pozitif boyanma yoğunluğu Priapizm grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta boyanma yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0.0001$) (Şekil 4.16).

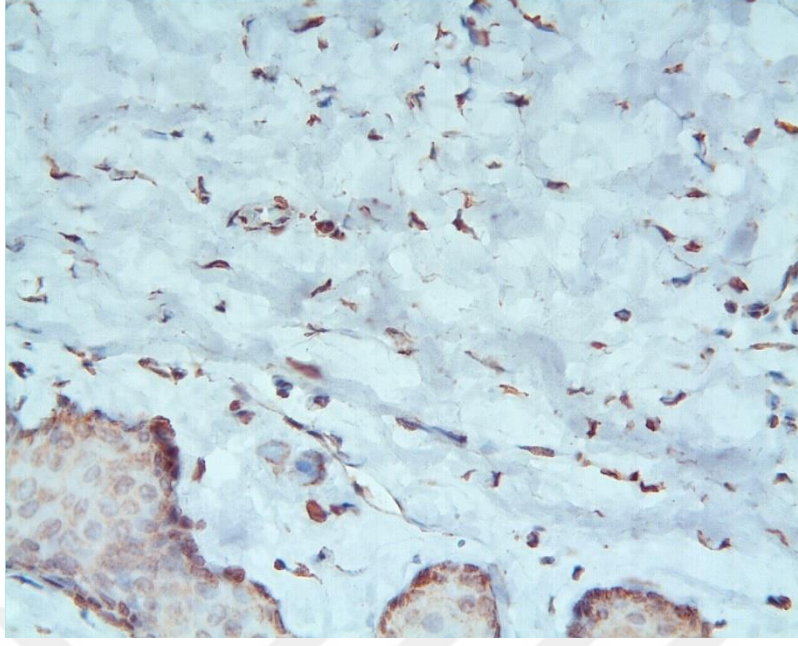
VEGF boyama metodu uygulanan kesitlerde VEGF pozitif boyanma yoğunluğu Priapizm grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta boyanma yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0.0001$) (Şekil 4.17).



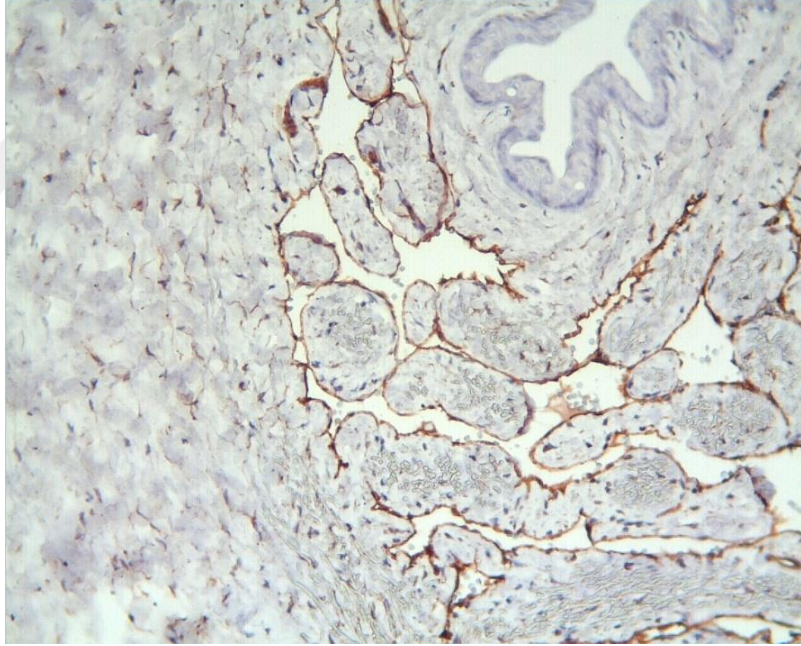
Şekil 4.14. Priapizm+DEX Grubu. Korpus kavernozum penise ait santral ve periferik kavernler (ok). (Masson Trikrom; X200).



Şekil 4.15. Priapizm+DEX Grubu Korpus spongiyozum penise ait kavernler (ok başı), üretra epiteli (yıldız). (Masson Trikrom; X200).



Şekil 4.16. Priapizm+DEX Grubu. FGF(+) hücreler FGF X400



Şekil 4.17. Priapizm+DEX Grubu. VEGF (+) alanlar. VEGF X200

Tablo 4.3. Histolojik değerlendirme sonuçları

Gruplar	Histopatolojik skor	FGF (+)	VEGF (+)
Kontrol	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)
DEX	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)
Priapizm	1 (1-2) ^a	2 (1-3) ^a	2 (2-3) ^a
Priapizm+DEX	1 (0-2) ^b	1 (1-2) ^b	1 (1-2) ^b

^aKontrol ile istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.0001)

^bPriapizm ile istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.0001)

5. TARTIŞMA

Priapizm seksüel uyarım sonucunda veya uyarım olmaksızın 4 saat ve üzerinde süregelen istemsiz tam veya yarı ereksiyon halidir. Acil müdahale gerektiren iskemik priapizm klinikte en sık karşılaşılan priapizm türüdür. Tekrarlayıcı (aralıklı) priapizm ve noniskemik priapizm nadir görülen 2 farklı priapizm çeşidini oluşturur. Ortalama 0.13-2.9/100000 arasında görülür. Başlıca etiyolojik faktörler oral ilaç kullanımı, travma, orak hücreli anemi, lösemi gibi hematolojik bozukluklar, amiloidozis, gut, primer veya metastatik tümörler ve intrakavenozal papaverin uygulamaları olarak bilinmektedir.(121)

Özellikle son yıllarda gerek kanser oranlarının tüm dünyada artması sonucu; oral ilaçların yaygın kullanımı, gerek tanı veya tedavi amacıyla tek veya kombine olarak intrakavernozal kullanılan papaverine bağlı olarak üroloji pratiğinde daha sık priapizm ile karşılaşılmaktadır. İskemik (düşük akımlı) priapizm, arteryel akımın az veya hiç olmadığı korpus kavernozum sertliğiyle olan kalıcı ereksiyon durumudur. İskemik priapizmde hipoksi, hiperkarbi ve asidozun olduğu corporal dokuda oluşan metabolik dengenin zamana bağımlı değişimleri vardır. (1) Acil olarak müdahale edilmezse penil korporal dokularda nekroz ve sonrasında ise fibrozis gelişebilir. Fibrozis süreci sonrası kişinin erektile fonksiyonlarda azalma görülebilmektedir. Fibrozis süreci başlamadan yapılan müdahaleler erektile disfonksiyon gelişimini azaltmakla birlikte engelleyebilmektedir.

Erektile disfonksiyon (ED), en az altı ay boyunca cinsel ilişkiye sağlayabilecek bir penil ereksiyon oluşturmama veya devamlılığını sağlayamama durumudur (122). Prevalansı 39-69 yaş arasında %31-52, 70 yaş üzerinde yüzde seksenlere kadar ulaştığı bildirilmiştir. ED'nin etiyolojisinde; psikolojik ve fizyolojik nedenler, hormonlar, ilaçlar, iyatrojenik nedenler, nörojenik rahatsızlıklar, sistemik ve kronik hastalıklar rol oynar. Örneğin; diyabet, kronik akciğer ve böbrek hastalıkları, kronik hepatit, sigara, hipertansiyon, behçet, multiple skleroz ED etiyolojisinde yer alabilmektedir (123). Referans niteliğindeki Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışmasına (MMAS) göre 40-70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve şiddetli ED'de %10 olarak bulunmuştur. Buna göre 2025 yılında dünyada 322 milyon ED'li olgu öngörülmektedir (124).

İskemik priapizm tedavisinde temel amaç; acil durumu ortadan kaldırarak, doku hasarını azaltmak veya engellemektir. Priapizmde; penil kan akımının ve venöz drenajın olmamasına bağlı saatler sonra hipoksi meydana gelmektedir. Hipoksi sonucunda diğer doku ve organlarda olduğu gibi kavernoza dokularda da fibroblast growth faktörler gibi mediatörler ortaya çıkmaktadır ve bu faktörlere bağlı fibrozis gelişmektedir. Fibrozis sonucunda kavernoza vasküler düz kaslardaki kollajen/elastin oranı artmaktadır. Azalan elastine bağlı olarak vasküler düz kasların relaksasyonu bozularak, penil kanlanmada bozulmaya neden olacaktır.

Tedavide penil aspirasyon ve aynı seansta adrenerjik ajanlar kullanılır. Invaziv bir işlem olması nedeniyle işleme bağlı cinsel işlev bozukluğunun meydana gelebileceği bilinmelidir.

Priapizm bir iskemik durumdur ve iskemik patolojilerde hücrel hasar oluşumunda oksidatif stresin etki ettiği gösterilmiştir. Testis, karaciğer, kardiyak yapılar, beyin ve bağırsak gibi organ ve sistemlerde iskemi sonucunda oluşan oksidatif stresin doku ve serumda belirli mediatörlerin artmasına bağlı olarak olumsuz etki oluşturduğu ortaya konulmuştur. Vücuttaki oksidanlar; fizyolojik açıdan günlük işlevlerin görülmesinde önemli bir yer tutar. Oksidan maddeler fizyolojik işlevlerini tamamladıktan sonra vücutta bulunan antioksidan enzim ve mekanizmalar aracılığıyla, oksidatif gücü daha az maddelere dönüştürülür veya ortamdan uzaklaştırılır. İskemi dışında; varikosel, diyabet, sigara, travma, enfeksiyonlar vb patolojilere bağlı oluşan bedensel stres; antioksidanların etki edemeyeceğinden fazla aşırı oksidan yapımıyla sonuçlanmaktadır. Bu duruma oksidatif stres denmektedir (125).

Serbest oksijen radikalleri (SOR); tüm hücre yapılarında, bir çok enzim tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır. Örneğin: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz, lipoksijenazlar vb. (126).

İsmine de anlaşılağı gibi oksijen radikalleri, serbest ve aktif halde hareket ederler. Hücrel düzeyde en çok lipidler, proteinler, nükleik asitler ile etkileşir ve zararlı etkileri bu yapıtaşları üzerindendir.

Proteinler üzerine etkisi; peptid bağları ve radikallerden kolay etkilenen lizin ve prolin gibi aminoasitler üzerindendir. Tirozin, histidin gibi aminoasitler karbonil grupları, sistein sülfidril grupları; bazı aminoasitler ile kovalent bağlar kurarak proteinlerde oksidasyon meydana gelir. Proteinlerin yapı ve fonksiyonları bozulur (127).

Nükleik asitler ve DNA üzerine etkisi; pirimidin ve pürin bazlarında parçalanma, zincir kırılmaları, denatürasyon sonucunda yapısal değişiklikler şeklindedir (126).

Lipidler üzerine etkisi; hücre zarındaki doymamış yağ asitleri üzerinden peroksidasyon şeklindedir. Hidroksil, peroksil, süperoksit; lipid peroksidasyonunu başlatan önemli serbest radikallerdir. Doymamış yağ asidi zincirindeki hidrojen atomunun ayrılmasıyla lipid peroksidasyonu başlar ve yağ asidi radikal özellik kazanır. Peroksidasyonu sonucu hücre membranlarının transportu etkilenir, hücre içinde ve dışında iyon dengeleri bozulur. Sonuçta hücre içi kalsiyum oranı artar ve proteazlar aktive olur. Proteazlar hücre hasarında önemli bir yer tutar (128). Ayrıca peroksidasyonun son ürünü aldehytler; proteinlerde çapraz bağlanmalar ve fragmentasyona neden olarak sitotoksik etkiler ortaya çıkarır (126).

Hücresel düzeydeki oksidatif stresi göstermek için bir çok yöntem mevcuttur. Protein hasarını göstermek için protein karbonil, lipid hasarı için malondialdehid (MDA), DNA hasarı için 8-hidroksi-deoksiguanosin seviyeleri ölçümleri kullanılır.

İskemik priapizmde semptomimetik farmakoterapötikler (fenilefrin, etilefrin, efedrin, epinefrin, norepinefrin, metaraminol) ile tıbbi tedavi standarttır (60). Bunların dışında birçok yeni ve geleneksel tedavi protokolleri (sildenafil, pentoksifilin, TGF beta nötralize eden antikorlar, ketamin, dipiridamol, kurkumin, likopen, hidroksiüre, adenosin deaminaz ve hiperbarik oksijen) priapizmin doku hasarını azaltmak için denenmiş ve başarılı olunmuştur.

Dekspantenol (B₅ vitamini), B grubu vitaminlerinin bir üyesi olan pantotenik asidin alkollü bir türevidir (3). Pantotenik asidin, dekstrorotatör izomeri biyolojik aktiviteye sahiptir. Dekspantenol, karaciğerde gerçekleşen fosforilasyonlar sonucunda D-pantotenik aside dönüşür (3).

PA, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında, enerji dönüşüm reaksiyonlarında yer alan koenzim A prekürsörüdür. Koenzim A, asetil-Coenzim A olarak karbonhidrat yapım ve yıkımında, kolesterol metabolizmasında, adrenal bez korteksinden salgılanan steroid yapıdaki hormonların metabolizmasında, ilaç ve diğer birçok antibiyotiklerin metabolizmasında ve karaciğerdeki primer asetilasyonunda, süksinil koenzim A'ya dönüşerek sitrik asid siklusunda önemli görevler alır. Nörotransmitter olan asetil kolinin sentezinde yer alır (108).

Yapılan çalışmalar sonucunda PA antioksidan ve antienflamatuar özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Serbest oksijen radikallerin oluşturduğu hücrel hasara karşı koruma sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4). PA; ATP, CoA ve GSH sentezinde artışa neden olur (4). Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisi; Koenzim A artışının yanı sıra, fosfolipid üretimini artırarak da göstermektedir. Antiinflamatuar etkinliğini de, myeloperoksidaz enziminin nötrofillerden salınımını azaltarak yaptığı düşünülmektedir (111). Ayrıca fosfolipid yapımını artırarak, lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu diğer etkisini göstermektedir.

Dekspanthenolün, FDA tarafından insanlarda kullanım onayı uzun yıllardır mevcuttur (5). Ratlarda iskemi–reperfüzyon veya ilaçlara bağlı toksik hasar oluşturulan deneysel çalışmalarda, dekspanthenol kullanımı ile oluşan hasarı azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Rat testis, rat ösefagus, rat ince bağırsak, rat böbrek deneysel modellerinde oluşan iskemi–reperfüzyon hasarının önlenmesi için çabalar halen sürmektedir.

Biz de bu çalışmamızda iskemik priapizm de daha önce kullanımı olmamış, başka doku ve organlarda antioksidan ve antiinflamatuar özellikleri açısından yararlı etkileri bulunmuş dekspanthenolün iskemi reperfüzyon üzerine olan etkilerini araştırdık.

Kavernöz dokularda iskemi reperfüzyonu(I/R) ile ilgili çalışmalarda kavernöz dokularda I/R hasarı oluşturmak için 60 dakikanın yeterli olduğu gösterilmiştir (129). Bu çalışmamızda; literatürle uyumlu olarak, 60 dakika iskemi ve 30 dakika reperfüzyon uygulaması yapıldı. Literatürde bir deney hayvanında priapizm modeli oluşturmak için iki farklı model tanımlanmıştır. Priapizm, farmakolojik bir ajan (papaverin, Prostaglandin E1) veya penis köküne yerleştirilen bir daraltma bandı kullanılarak geliştirilebilir (130). Çalışmamızda ucuz olması, sıçan gibi küçük hayvanlarda kolay uygulanabilmesi ve priapizmin istenilen süre boyunca devam ettirilebilmesi gibi avantajları olan konstriksiyon bandı uygulanarak priapizm modeli oluşturulmuştur. Çalışmamız; kontrol, dex, pat, pat+dex olmak üzere 4 grup şeklinde oluşturuldu. Deney protokolüne uygun olarak işlemler yapıldıktan sonra kan ve doku örnekleri alındı.

Dekspanthenolün; oksidatif strese karşı koruyucu etkinliği ile ilgili yapılmış bir çok çalışma mevcuttur.

Akut akciğer hasarı oluşturulan bir çalışmada; dekspantenolün antioksidan aktiviteyi artırdığını, MDA seviyesini azaltarak, lipid peroksidasyonunu ise engellediğini belirtilmiştir (131).

Altıntaş ve ark. (132) I/R bağlı böbrek hasarı oluşturduğu ratlarda dekspantenolü kullanmış ve iskemi sırasında verilen dekspantenolün oksidatif parametrelerde iyileştirici etkisi olduğunu öne sürmüştür. Çalışmada, I/R uygulanan grupta doku MDA düzeyi yüksek olup anlamlı bulunmuştur. Verilen dekspantenol tedavisinin yüksek MDA seviyelerini kontrol seviyelerine yakın seviyelere düşürdüğü tespit edilmiştir. Ayrıca; I/R gruplarında kontrol grubuna göre antioksidatif etkisi olan enzimlerden; SOD, CAT, GPx düşük bulunmuş. Dekspantenol tedavisi verilen grupta kontrol grubuna göre. SOD, CAT, GPx yüksek bulunmuş.

Yildirim ve ark. (133) yaptığı çalışmada dekspantenolün deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan testis I/R hasarında lipid peroksidasyonunu ve testiste meydana gelen hasarı hem erken dönemde hem de 60 günlük izlemde azalttığını göstermişlerdir. Dekspantenol verilen grupta, MDA düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

Başka bir çalışmada; testis torsiyonu ile 4 saat süren I/R modeli oluşturulan ratlarda dekspanthenolün, lipid peroksidasyonunu azaltarak serum MDA düzeylerini düşürdüğünü saptamışlardır. Ancak doku MDA düzeylerinde artış görülmüştür. Bu yüzden testis I/R hasarı için MDA'nın iyi bir belirteç olamayabileceği fikri öne sürülmüştür (134).

Bizim çalışmamızda; kan MDA düzeyleri; patoloji grubunda(P), kontrol grubuna(K) göre arttığı izlenmiştir. Patoloji+Dekspantenol grubunda (P+D) ise P grubuna göre MDA düzeylerinde azalma görülürken, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak doku MDA düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Kan ve dokudaki iki farklı MDA düzeyi sonuçları kavernosal I/R hasarı için iyi bir belirteç olamayabileceğini düşündürmektedir.

Redükte glutatyon (GSH), endojen antioksidan sistemin önemli bir bileşenidir. GSH'nin ana işlevi, hücre içi üretilen peroksitleri azaltmak için glutatyon peroksidazın bir kosubstratı olarak hareket etmektir. GSH, I/R hasarında görülen oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonuna karşı önemli defans mekanizmadır. (98-100).

Zakaria mm ve ark. (135) çalışmasında, ratlarda yapılan beyin iskemi reperfüzyon çalışmasında dekspantenolün faydalı etkileri gösterilmiştir. GSH düzeyleri iskemi reperfüzyon + dekspantenol verilen grupta, iskemi reperfüzyon grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Antioksidatif etkiden dolayı MDA düzeyi ise daha düşük bulunmuştur.

Çiftçi ve ark. (112) yaptığı 1 saatlik deneysel priapizm ve yarım saat reperfüzyon çalışmasında; patoloji grubu ile likopen tedavisi verilen patoloji grubu arasında, hem doku hem kan GSH düzeylerinde, tedavi grubu lehine artış izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda; doku GSH düzeyleri; patoloji grubunda kontrol grubuna göre azaldığı izlendi. Dex+patoloji grubundaki GSH düzeylerinin patoloji grubuna göre arttığı görüldü. Dekspantenolün; GSH'ın düzeyini arttırarak I/R hasarında protektif etkili olabileceği ve GSH düzeylerinin I/R hasarında penil dokuda kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Süperoksit Dismutaz (SOD), endojen ve hücreler için zaruri bir enzimdir. SOD, süperoksit radikallerini etkisizleştirerek, hücreleri radikallerin zararlı etkilerinden korur. SOD, aktif oksijen radikallerinden süperokside bir elektron vererek hidrojen peroksite (H_2O_2) indirger (136).

Chen ve ark. (137) yaptığı karaciğer çalışmasında; dekspantenolün SOD üzerinden etki göstererek takralimusun I/R hasarı üzerinde olumlu katkıları olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.

Toplu ve ark.(138) yapmış oldukları sisplatin ile oluşturulan ototoksitite çalışmasında; dekspantenolün antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Analizlerde patoloji grubunda kontrol grubuna göre; MDA, total oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stress indeksi (OSİ) düzeylerinde artış görülürken, SOD, CAT, GPx, total antioksidan seviyesi (TAS) düzeylerinde azalma görülmüştür. Dekspantenol verilen tedavi grubunda SOD, CAT, GPx, TAS düzeylerinde artış tespit edilmiştir.

Küçükdurmaz ve ark.(139) yaptığı silibinin iskemik priapizmde oksidatif stress ve antioksidan enzim düzeylerinin 12 saatlik ve 24 saatlik iskemi sonrası karşılaştırılmasında; kontrol grubuna göre priapizm oluşturulan gruplarda SOD, GPx düzeylerinde artış izlenmiştir.

Uluocak ve ark. (130) yaptığı melatonin penil dokudaki I/R hasarına etkisi çalışmasında; hem serum, hem doku SOD düzeylerinde, kontrol grubuna göre priapizm

grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Tedavi gruplarında ise serum SOD düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış görülmüştür. Doku SOD düzeyleri; patoloji grubu, kontrol grubuna, kontrol grubu ise tedavi grubuna göre artmış izlendi.

Çalışmamızda doku SOD düzeyleri; kontrol grubuna göre patoloji grubunda artmış izlendi. Tedavi edilen patoloji grubu ise; hem kontrol hem de patoloji grubuna göre düzeyi artmış izlendi. SOD'un oksidatif hasarı azaltmak için endojen antioksidan mekanizmada görev aldığı ve deksantenolün SOD düzeyini arttırarak koruyucu etki yaratacağını düşünmekteyiz.

Total antioksidan seviyesi (TAS); plazma antioksidan durumunu dolayısıyla antioksidatif etkiyi yansıtır. Bu nedenle oksidatif metabolizma ve hastalıklar arasında belirli bir ilişki ararken TOS ve TAS değerlendirilmesi esastır (140). Sonuçta, oksidatif stres DNA fragmantasyonları, hücre apoptozisleri gibi doku ve organlara zarar verecek sonuçlara neden olur. Bu yüzden oksidatif etkinin oluşmaması veya indirgenmesi için endojen veya ekzojen oksidanlar ve antioksidanlar arasında denge sağlanmalıdır(141).

Yılmaz ve ark. (142) yaptığı kurkuminin koruyucu etkisinin araştırıldığı priapizm çalışmasında; doku hasarı ve tedaviyi değerlendirmek için kolay ve ucuz bir yöntem olan TAS ve TOS düzeyi araştırılmıştır. Ve bu çalışma, erektil dokularda I/R modelinde TAS, TOS'u araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. TOS düzeylerinin I/R grubunda önemli ölçüde arttığı ve TAS düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü gözlenmiştir. Ancak kurkumin grubunda TAS ve TOS düzeylerinin kontrol grubuna yakın olduğu saptanmıştır.

Başka bir priapizm çalışmasında; histolojik olarak iskemik değişiklikler görülmesine rağmen, serum MDA ve diğer biyokimyasal parametrelerin (TAS, TOS, OSI) düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır (143).

Bizim çalışmamızda; dokuda TAS analiz sonuçlarına göre; Dex grubu, Kontrol ve Patoloji grubuna göre TAS düzeyleri artmış bulundu. Pat+Dex grubu, Patoloji grubuna göre TAS düzeyleri artmış bulundu. Oksidatif stres indeks hesaplamasının sonuçlarına göre; Dex ve Patoloji+Dex grubu OSI değerleri, kontrol grubuna göre azalmış olarak tespit edildi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. TOS analizinde Dex ve Pat+Dex grubu, kontrol grubuna göre azalmış izlenip istatistiksel olarak anlamlı değildi. TAS düzeyindeki artış, TOS ve OSI düzeylerindeki azalmalar ile deksantenolün oksidatif hasarı azaltabileceği ve koruyucu etkinliğinin olabileceğini düşünmekteyiz

Yapılan priapizm hayvan modeli araştırmalarının sonuçları değerlendirildiğinde I/R süresinin oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) miktarıyla doğrudan bağlantılı olduğu görölmüştür (144). Çalışmamızda serum ve doku örneklerinde SOD, GSH ve total oksidasyon durumunda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasının nedeni, iskemi süresinin yeterli olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Serumda antioksidan ölçümünün kontrol ve patoloji gruplarında dekspanthenol uygulanan gruplara göre yüksek olması ilacın doğal antioksidan sistemlerin yerine dolaşımda aktif olarak işlev gördüğü söylenebilir. Ancak dokuda; kontrol ve patoloji gruplarında azalan antioksidan ölçümünün, dekspanthenol grubunda artmış olması bölgesel iskemi alanında, ilacın ROT temizliği için aktive edici bir özelliği olduğu ifade edilebilir.

Nitrik Oksit (NO), damar endotelinde NOS enzimi ile L-arjinininden sentezlenir. iftleşmemiş elektron vererek bir azot ile bir oksijen atomunun birleşmesiyle oluşur. Bu yüzden radikal tanımına uymaktadır. NO'nun yarı ömrü 10-20 saniyedir. Damar düz kaslarında gevşemeyi cGMP sentezini arttırarak sağlar. NO, vücuttaki birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer alan önemli bir haberci moleküldür (145). Önceki alışmalar, nöronal nitrik oksit (nNO) düzeylerinin priapizm sırasında arttığını belirtmişlerdir. Yüksek NO düzeylerinin doku üzerine oksidatif hasara yol açan reaktif oksijen substratlarının (ROS) oluşumuna neden olabileceği gösterilmiştir. NO, serbest radikallerin artmasına neden olan peroksinitritlerin üretimine neden olur (146).

Astım modeli yapılan bir hayvan çalışmasında, astım grubunda MDA, TOS, OSI, NO değerleri kontrol grubuna göre artmış. Dekspantenol verilen astım grubunda bu değerlerde anlamlı şekilde azalma izlenmiştir (147).

Uluocak ve ark. (130) yaptığı deneysel priapizm çalışmasında, I/R sonrası NO düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir. Melatonin tedavisi sonrası NO düzeyleri kontrol grubuna yakın değerlere inmiştir.

Çiftçi ve ark. (112) yaptığı deneysel priapizm modelinde likopenin oksidatif strese karşı koruyuculuğunu araştıran çalışmada; önceki çalışmalara benzer şekilde, I/R grubunda kontrol grubuna göre artan NO düzeyleri mevcutmuş. NO düzeyinin likopen tedavisi sonrası kontrol grubuna yakın düzeylere indiği görölmüştür.

Bizim çalışmamızda; serumda NO düzeyi, patoloji grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derece arttığı görüldü. Dekspantenol tedavisi sonrası patoloji grubunda NO düzeyleri kontrol grubuna yakın değerlere indiği görüldü.

Patoloji grubunun kanında NO seviyesinin artması histolojik bulguları destekleyerek modelin başarılı olduğunu göstermektedir. Dexpanthenolün NO seviyesine kanda etki etmesi tedaviye yönelik umut verici olarak değerlendirilebilir, ancak insanlardaki doz ayarlanması ve sıçanların deney sonunda ötenazi yapılmadan uygulamanın devamındaki başarısının incelenmesi gerekmektedir.

Tüm biyokimyasal parametrelerde gruplar arası belirgin fark gözlenememesi I/R süresinin ve dekspantenol dozunun yeterli olmamasıyla ilişkili olabilir. Bununla birlikte NO, TAS ve serum MDA seviyelerindeki anlamlı farklılıklar, dekspantenolün priapizm oksidatif stresi için tedavi protokolüne dahil edilebilecek gelecek çalışmalarla desteklenmesi gereken bir madde olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda, iskemi reperfüzyon hasarının penil doku üzerindeki etkisini analiz etmek için birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Çevik ve ark. (148) korpus kavernozumda iskemi-reperfüzyon hasarından sonra düzenli ürotelyum morfolojisinde bozulma, kas yoğunluğunda azalma ve nötrofil birikimi olduğunu bildirmişlerdir.

Histolojik olarak priapizmin 12. saatin bitiminde kavernoza kesitlere bakıldığında interstisyel ödem ve dokuda kalınlık artışı, 24. saatin bitiminde bazal membran etkilenir ve sinuzoidal endotele trombosit adezyonu başlar, endotel yıkıma doğru ilerler. 48 saat sonra sinuzoidal boşluklarda fibroblast benzeri hücrelerin proliferasyonu ve trombüsler sonucunda kavernosol düz kas nekrozu başlar (143).

Yılmaz ve ark. yaptığı bir saatlik iskemi yarım saatlik reperfüzyonu içeren priapizm çalışmada, ödem, hemoraji nekroz açısından histolojik inceleme sonrasında, I/R grubunda, kontrol grubuna göre bu bulgularda artış izlenmiştir. Tedavi edilen patoloji grubunda ise I/R grubuna göre bu bulgularda azalma görülmüştür (142).

Histopatolojik sonuçlarımıza baktığımızda; yapılan boyama ve histopatolojik skorlama sonucunda patoloji grubunda, vasküler konjesyonda ve skorlamada kontrol grubuna göre anlamlı olan bir artış gözlemlendi.

Pat+Dex grubu ile patoloji grubunun karşılaştırmasında; priapizm grubuna göre daha az vasküler konjesyon ve skorlama sonucunda hasarın, Pat+Dex grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi.

Vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotelial hücreler için spesifik bir mitojendir ve vasküler geçirgenliği artırma potansiyeline sahiptir (149). VEGF gen ekspresyonu bazı dokuların temelinde olmasına rağmen, çeşitli hücre tiplerinde iskemi tarafından da indüklenir (150). İnsan ve rat penis dokusunda bir dizi VEGF mRNA tipleri, yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (151). Ratlarda yapılan bir çalışmada korpus kavernozumda VEGFR-1 ve VEGFR-2 tipleri tespit edilmiş ancak fonksiyonları açısından detaylı bir açıklama yapılamamıştır (152). VEGF; biyokimyasal bir molekül olarak ereksiyonda görev aldığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada; ereksiyonu stimüle edilen farelerde, kontrol grubuna göre VEGF düzeyi yüksek bulunmuştur (153).

Genç ratlarda VEGF ekspresyonu yaşlılara göre artmış izlenmiş ve bu artışın kavernöz düz kasların proliferasyonu arttırdığı görülmüştür(154).

VEGF vaskülarizasyon artışına neden olan temel faktörlerdendir. Vaskülarizasyon temel olarak hipertrofiye ve/veya hiperplaziye gidilen durumlarda, tümör büyümesi sırasında, hipoksik ve/veya iskemik durumlarda ve sonrasında reperfüzyon sürecinde fibrotik süreçlere karşı olarak indüklenir. Bu yüzden VEGF inhibitörleri birçok kanser türünde kullanılmakta veya kullanımı için çalışmalar devam etmektedir (155).

Van Bruggen ve ark. (156) çalışmasında; fare beyinde iskemi ve reperfüzyon hasarından sonra artan VEGF düzeylerine bağlı beyin ödemi ve doku hasarı olduğu ve anti-VEGF tedavisi ile bu hasarın azaldığını göstermişlerdir.

Neoplazi ile ilişkili serebral ödem tedavisinde kullanılan deksametazonun VEGF'nin biyolojik aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (157).

Hayashi ve ark. (158) yaptıkları ekzojen VEGF uygulamasının, endotel üzerindeki koruyucu etkisine bağlı olarak geçici orta serebral arter oklüzyonuna bağlı gelişen iskemik atakta; beyin enfarktüsü boyutunu, ödem oluşumunu ve kan-beyin bariyeri yıkımını azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca, iskeminin neden olduğu nöronal hücre hasarını da azalttığını gösterilmiştir.

Banai ve ark. (159) yaptıkları miyokardiyal dokuda iskemi çalışmasında VEGF ekspresyonunda artış izlenmiştir. VEGF'nin anjiogenezi artırıcı rolünden dolayı aterosklerotik kalp hastalıklarında kollateralleri arttıracığı için faydalı olacağı düşünülmüştür.

Lopez ve ark. (160) yaptıkları kronik miyokardiyal iskemi modelinde VEGF tedavisinin başlatılmasının ardından miyokardiyal kan akışında ve bölgesel miyokard işlevinde önemli gelişmeler gözlemlemişlerdir.

Zhu ve ark. (161) yaptıkları bir antioksidan olan N-asetilsisteinin(NAC) diyabetik retinopati üzerine olan etkisini araştıran çalışmasında, dislipidemi ve hiperglisemiye bağlı oluşan reaktif oksijen radikalleri (ROS) patogenezinde rol aldığını göstermişlerdir. Oksidatif stress ile artan VEGF düzeyleri tespit edilmiştir. NAC tedavisi ile oksidatif stres ve VEGF düzeylerinde azalma saptanarak koruyucu etki saptanmıştır.

Tunçkiran ve ark. (162) yaptıkları deneysel testis torsiyonu çalışmasında, ekzojen VEGF uygulamasının hem anjiogenez hem de tam anlaşılamayan anti-apoptotik özellikleri ile uzun vadede histolojik olarak hasarı azaltmada etkili olduğunu savunmuşlardır.

Kaya ve ark. (163) yaptıkları çalışmada, penil turnike yapıldıktan 24 saat sonra ratlarda corpus kavernozumlardaki VEGF düzeylerinde azalma saptanmıştır.

VEGF sekresyonunu stimüle eden başlıca faktörler; hipoksi, interlökin-1, endotelin-1, cAMP, kalsiyum iyonu, sitokinler (PDGF, TGF- α , TGF- β , FGF), steroid hormonları ve ağır metallerdir. Hipoksi potent bir VEGF stimülanıdır. Çalışmalarda hasarlı miyokartta VEGF düzeyinin hipoksi başlangıcından 24 saat sonra belirgin şekilde yükselmiş olduğu ve normal oksijen sunumundan 24 saat sonra başlangıç değerlerine döndüğü gösterilmiştir. Bu bulgular VEGF'nin doku oksijenizasyonu ile kontrol edilen fizyolojik bir anjiyogenez regülatörü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca VEGF, vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinir ve I/R hasarında dokuda konjesyon ve ödemlere neden olur. Iskemik beyin hasarı sonucu gelişen beyin ödeminde anti-VEGF tedavisi ile hasarın azaldığı görülmüştür. Priapizm bir iskemi kliniğidir, reperfüzyon ile birlikte doku hasarı gelişir. Bizim çalışmamızda VEGF boyama metodu uygulanan kesitlerde VEGF pozitif boyanma yoğunluğu patoloji grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta boyanma yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı ve patoloji grubunda histolojik değerlendirmede; kavernlerde konjesyon ve histopatolojik skor kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasarın bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü.

Başka çalışmalarda artan oksidatif stres ve oksijen radikallerine bağlı VEGF düzeyinin arttığı belirtilmiştir. Koruyucu etki için antioksidan veya anti-VEGF tedavileri

sonucunda, VEGF ve oksidatif strese azalma görülmüştür. Çalışmamızda da; Pat+Dex grubunda; VEGF pozitif boyanma yoğunluğu patoloji grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta boyanma yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ve histopatolojik skor olarak da hasarın azaldığı görülmüştür.

Yapılan iskemik çalışmalarda uzun vadede azalan VEGF düzeyleri ve anjigenезisi artırıcı etkisinden dolayı VEGF tedavisi kullanılmış ve koruyucu bulunmuştur. VEGF, eNOS'un fosforilasyonuna (ve dolayısıyla aktivasyonuna) yol açar ve vasküler endotelial büyüme faktörünün neden olduğu penil ereksiyona aracılık ettiği gösterilmiştir (164)

Genç ratlarda VEGF düzeyleri yüksek olup, düz kas proliferasyonundan sorumludur. Bu yüzden artan VEGF düzeyleri erektil fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olacağı düşünülür.

Bizim çalışmamızda; patoloji grubunda artan VEGF pozitif boyanma yoğunluğu, Dex+Pat grubunda anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Bu durum, erken dönemde VEGF boyanma yoğunluğunun azalmasıyla, dekspantenolün koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca dekspantenolün, histopatolojik değerlendirmesinde anlamlı bir şekilde doku hasarını azaltması bu sonuçlarımızı desteklemektedir. Ancak kronik dönemde VEGF düzeyi, doku hasarı ve erektil fonksiyonlar üzerine etkileri için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinin; gelişme, hücre çoğalması, göç ve farklılaşmada işlevleri vardır. FGF-2 fibrozu indüklerken, FGF-1'in inflamasyon ve fibrozdaki rolü daha az tanımlanmıştır. FGF'nin 4 tane reseptörü, 22 tane alt tipi bulunmaktadır. Proanjiotik, profibrotik olabileceği, hatta bazı çalışmalarda antifibrotik olabileceklerini belirten çalışmalar mevcuttur.

Yapılan bazı çalışmalarda; FGF1'in ekspresyonu ile renal fibrozis ilişkisi (165) ve FGF2 ekspresyonu ile pulmoner fibrozis (166) ilişkili olduğu saptanmıştır.

FGF-1'in akciğerde antifibrotik etkisi üzerine yapılan çalışmada, fibroblastların büyümesini azaltabileceği, miyofibroblastlara dönüşümü engelleyebileceğini, apoptozisi başlatabileceği düşünülerek pulmoner fibroziste kullanılabileceği bulunmuştur (167).

DeneySEL erektil disfonksiyon oluşturulan ratlarda; FGF enjeksiyonunun, düz kas atrofisini önlediği, intrakavernöz basıncı arttırdığı erektil fonksiyonlarda koruyucu etki yaptığı tespit edilmiştir (168).

Yang ve ark. (169) yaptıkları çalışmada, yaşlı ratlarda genç ratlara göre intrakavernosal basınç ve bazik FGF (FGF-2) düzeyleri düşük izlenmiş olup, bFGF düzeyindeki düşüşün kavernosal düz kaslardaki azalma ile alakalı olduğu düşünülmüştür.

Hiperkolesterolemik tavşanlarda yapılan bir çalışmada, intrakavernozal rekombinant bazik fibroblast büyüme faktörü (rbFGF-2) 'nın korpus kavernozuma enjeksiyonu sonrası FGF ile birlikte VEGF düzeyi ve NOS düzeyinde artış görülmüştür (170). FGF düşük dozda diğer dokularda fibrozis veya aortta plak oluşumunu arttırmamıştır.

VEGF endotelial hücreler için spesifik iken, FGF'ler düz kas hücreleri gibi diğer hücre tipleri için de güçlü büyüme faktörleridir. Hem uygulama yolu hem de kullanılan anjiyojenik büyüme faktörünün türü, diğer sistemlerde farklı etkiler üretebilir (171).

Akciğerde antifibrotik etkisi olan nintedanib ile yapılan iskemik priapizm deney çalışmasında, akut ve kronik dönemde artmış FGF-1 düzeyleri saptanmış. Tedavi grubunda da yine aynı şekilde FGF-1 düzeylerinde artış izlenmiş. Ve bu FGF-1 artışları ile fibrotik süreçte yer aldığı bilinen MDA'nın, histolojik değerlendirilmeler sonucunda fibrozis ile pozitif yönlü korelasyon saptanmış. FGF'nin muhtemelen fibrotik mekanizmada yer aldığı düşünülmüştür. Priapizm sonrası kronik dönemde FGF-2 düzeylerinde azalma saptanmış ve bu durumun profibrotik süreçte rol alabileceği düşünülmüştür. (172)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (FGF) dahil olmak üzere endojen anjiyojenik faktörler, doku hipoksisine yanıt olarak ve yara iyileşmesi sırasında doğal olarak üretilir (173).

Çalışmamızda; iskemi ile birlikte dokuda FGF pozitif boyanmış alanlarda artış izlendi. Tedavi ile birlikte bu alanlarda patoloji grubuna göre anlamlı düzeyde azalma izlendi. Doku histopatolojik skora göre hasarın azalmış olması ve azalan FGF pozitif boyanma alanları anlamlı bulunmuştur. FGF'nin düşük dozlarda kavernosal enjeksiyonun diğer dokularda fibrozis oluşturmada, erektil fonksiyonlara koruyucu etkisi gösterilmiş. Akut dönemde yükselen FGF düzeylerinin dekspantenol ile azalması sonrası, profibrotik süreçler için koruyucu etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Penil iskemi reperfüzyon hasarında FGF düzeyleri ile alakalı çalışma eksikliği mevcuttur. Mevcut çalışmamız erken dönem sonuçları olduğu için kronik dönem düzeyleri ve erektil fonksiyonlar açısından başka çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İskemik priapizm, hipoksi ve asidoz ile karakterize corporal fibrosis ile sonuçlanabilecek acil bir durumdur. İskemi ile meydana gelen oksidatif stresle radikal oksijen türevleri miktarında artış görülürken ve nörojenik, arteriojenik, venooklüziv veya kavernozaal yetersizlik de beraberinde gözlenir. Dekspantenolün oksidatif strese karşı etkili olduğunu gösteren çalışmalar, iskemik priapizm koşullarında etkinliğinin de incelenmesini gerektirmektedir. Araştırma sonuçlarımız; dekspantenolün 1 saat süren penil I/R hasarı oluşturulan sıçan modelinde oksidasyon parametrelerinde iyileştirici yönde etkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca histolojik analizlerde iskemik priapizmde yeni bir tedavi alanı olan büyüme faktörlerinden VEGF ve FGF gibi başlıca etkilenen protein gruplarında olumlu yönde değişim gözlenmiştir.

Dekspantenolün oksidatif stresi azaltması ve büyüme faktörlerinin miktarına etki etmesi sonucunda iskemik priapizm tedavisi için umut verici bir madde olduğu yönünde kanaatimizi kuvvetlendirmektedir. Bununla birlikte I/R süresi tamamlandıktan sonra, hayvanlara ötenazi yapıldığı için reperfüzyon sonrası yaşamları devam ettiğinde erektil fonksiyon durumunun nasıl olacağına dair bilgi eksikliği mevcuttur. Klinik ve ilerleyen sürelerdeki kullanımının incelenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(1):476-500.
2. Phillips L, Toledo AH, Lopez-Neblina F, Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *Journal of Investigative Surgery*. 2009;22(1):46-55.
3. Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *American journal of clinical dermatology*. 2002;3(6):427-33.
4. Slyshenkov VS, Dymkowska D, Wojtczak L. Pantothenic acid and pantothenol increase biosynthesis of glutathione by boosting cell energetics. *FEBS letters*. 2004;569(1-3):169-72.
5. Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Nelson RA, Shoemaker JD, Sandborn WJ, Phillips SF, et al., editors. *Dexpanthenol enemas in ulcerative colitis: a pilot study*. Mayo Clinic Proceedings; 1997: Elsevier.
6. Slyshenkov VS, Rakowska M, Moiseenok AG, Wojtczak L. Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich ascites tumor cells against lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995;19(6):767-72.
7. Hinman F. Priapism: report of cases and a clinical study of the literature with reference to its pathogenesis and surgical treatment. *Annals of surgery*. 1914;60(6):689.
8. Hinman F. Priapism; reasons for failure of therapy. *The Journal of urology*. 1960;83(4):420-8.
9. Hauri D, Spycher M, Brühlmann W. Erection and priapism: a new physiopathological concept. *Urologia internationalis*. 1983;38(3):138-45.
10. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Archives of Internal Medicine*. 1980;140(11):1434-7.

11. Serjeant GR, De Ceulaer K, Maude GH. Stilboestrol and stuttering priapism in homozygous sickle-cell disease. *The Lancet*. 1985;326(8467):1274-6.
12. Burt FB, Schirmer HK, Scott WW. A new concept in the management of priapism. *The Journal of urology*. 1960;83(1):60-1.
13. Papadopoulos I, Kelâmi A. Priapus and priapism: from mythology to medicine. *Urology (Ridgewood, NJ)*. 1988;32(4):385-6.
14. Lue T, Giuliano F, Khoury S, Rosen R. Clinical manual of sexual medicine sexual dysfunctions in men. Based on The Report of The. 2003;2.
15. Mundy A, Healy J. Muscles and fasciae of the perineum: true pelvis, pelvic floor and perineum. *Gray's Anatomy 39th ed* London: Elsevier Churchill Livingstone. 2005:p1365-71.
16. Bookstein JJ, Lang EV. Penile magnification pharacoarteriography: details of intrapenile arterial anatomy. *American Journal of Roentgenology*. 1987;148(5):883-8.
17. Lee J, Singh B, Kravets FG, Trocchia A, Waltzer WC, Khan SA. Sexually acquired vascular injuries of the penis: a review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2000;49(2):351-8.
18. Angermeier KW. Surgical anatomy of the penis. *Operative Urology at the Cleveland Clinic*: Springer; 2006. p. 376-83.
19. Angermeier K, Devine C. Anatomy of the penis and male perineum. Part II AUA Update Series. 1994;13.
20. Andersson K-E, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiological reviews*. 1995;75(1):191-236.
21. Simonsen U, García-Sacristán A, Prieto D. Penile arteries and erection. *Journal of vascular research*. 2002;39(4):283-303.
22. Montorsi F, Sarteschi M, Maga T, Guazzoni G, Fabris GFM, Rigatti P, et al. Functional anatomy of cavernous helicine arterioles in potent subjects. *The Journal of urology*. 1998;159(3):808-10.
23. Redman J. Anatomy of the genitourinary system. *Adult and Pediatric urology*. 1996;1.

24. Prieto D. Physiological regulation of penile arteries and veins. *International journal of impotence research*. 2008;20(1):17-29.
25. TF. L. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Erektile Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: AJ W, editor. *Campbell-Walsh Üroloji*. ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 692.
26. ARINCI K, KARAHAN S. Penis' in Damar Sistemi Ve İnervasyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1991;11(2):81-6.
27. TF. L. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Erektile Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: AJ W, editor. *Campbell-Walsh Üroloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 694.
28. de Tejada IS, Goldstein I, Krone RJ. Local control of penile erection: Nerves, smooth muscle, and endothelium. *Urologic Clinics of North America*. 1988;15(1):9-15.
29. Ö. AKG. Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu. In: Anafarta K, Arıkan N BY, editors. *Temel Üroloji Kitabı*. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2011. p. 1099-101.
30. Ralph DJ. Normal erectile function. *Clinical cornerstone*. 2005;7(1):13-7.
31. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's urology*. 1998;1157-79.
32. Rand M. Nitrgic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1992;19(3):147-69.
33. Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biology of reproduction*. 1995;52(3):485-9.
34. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *The Journal of urology*. 1993;150(1):73-6.
35. Spycher M, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *The Journal of urology*. 1986;135(1):142-7.
36. Muneer A, Minhas S, Freeman A, Kumar P, Ralph DJ. Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(9):2152-9.
37. El-Bahnasawy M, Dawood A, Farouk A. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU international*. 2002;89(3):285-90.

38. Pohl J, Pott B, Kleinhans G. Priapism: A three-phase concept of management according to aetiology and prognosis. *British journal of urology*. 1986;58(2-4):113-8.
39. Hoover NG, Fortenberry JD. Use of antivenin to treat priapism after a black widow spider bite. *Pediatrics*. 2004;114(1):e128-e9.
40. Junemann K, Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction/Persson-Junemann C, *Sem. Urol* 2. 2010:80.
41. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *The Journal of urology*. 1996;155(3):802-15.
42. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU international*. 2012;110(11):1787-91.
43. Lagoda G, Sezen SF, Cabrini MR, Musicki B, Burnett AL. Molecular analysis of erection regulatory factors in sickle cell disease associated priapism in the human penis. *The Journal of urology*. 2013;189(2):762-8.
44. Hakim LS, Kulaksizoglu H, Mulligan R, Greenfield A, Goldstein I. Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism. *The Journal of urology*. 1996;155(2):541-8.
45. Hatzichristou D, Salpiggidis G, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Tzortzis V, Bekos A, et al. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. *The Journal of urology*. 2002;168(5):2074-7.
46. Kuefer R, Bartsch G, Herkommer K, Krämer S, Kleinschmidt K, Volkmer B. Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism. *International journal of impotence research*. 2005;17(2):109-13.
47. Witt MA, Goldstein I, de Tejada IS, Greenfield A, Krane RJ. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. *The Journal of urology*. 1990;143(1):129-32.
48. Steers WD, Selby Jr JB. Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. *The Journal of urology*. 1991;146(5):1361-3.

49. Fowler Jr JE, Koshy M, Strub M, Chinn SK. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *The Journal of urology*. 1991;145(1):65-8.
50. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1999;21(6):518-22.
51. Adeyolu A, Olujohungbe A, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications—an international multicentre study. *BJU international*. 2002;90(9):898-902.
52. Broderick G, Harkaway R. Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. *International journal of impotence research*. 1994;6(1):9-16.
53. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: new concepts in medical and surgical management. *Urologic Clinics*. 2011;38(2):185-94.
54. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebre T, Levine L, et al. Priapism. *The journal of sexual medicine*. 2004;1(1):116-20.
55. Bertolotto M, Quaia E, Mucelli FP, Ciampalini S, Forgács B, Gattuccio I. Color Doppler imaging of posttraumatic priapism before and after selective embolization. *Radiographics*. 2003;23(2):495-503.
56. Bertolotto M, Zappetti R, Pizzolato R, Liguori G. Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism. *Acta Radiologica*. 2008;49(6):710-4.
57. Kolbenstvedt A, Egge T, Schultz A. Arterial high flow priapism role of radiology in diagnosis and treatment. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1996;179:143-6.
58. Kang B, Lee D, Byun J, Baek S, Lee S, Kim K. Post-traumatic arterial priapism: colour Doppler examination and superselective arterial embolization. *Clinical radiology*. 1998;53(11):830-4.
59. Ateyah A, El-Nashar AR, Zohdy W, Arafa M, El-Den HS. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. *The journal of sexual medicine*. 2005;2(2):248-53.

60. Montague D. American Urological Association Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. *J Urol*. 2003;170:1318-24.
61. Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. *The Journal of urology*. 1994;151(1):259-62.
62. Moon D, Lee D, Kim J. Altered contractile response of penis under hypoxia with metabolic acidosis. *International journal of impotence research*. 1999;11(5):265-71.
63. Wen CC, Munarriz R, McAuley I, Goldstein I, Traish A, Kim N. Management of ischemic priapism with high-dose intracavernosal phenylephrine: From bench to bedside. *The journal of sexual medicine*. 2006;3(5):918-22.
64. Levey HR, Kutlu O, Bivalacqua TJ. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian journal of andrology*. 2012;14(1):156.
65. Bartolucci P, Galactéros F. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Current opinion in hematology*. 2012;19(3):149-55.
66. Burnett AL, Sharlip ID. Standard operating procedures for priapism. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(1):180-94.
67. Burnett AL. Surgical management of ischemic priapism. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(1):114-20.
68. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Part 1):1318-24.
69. Upadhyay J, Shekarriz B, Dhabuwala C. Penile implant for intractable priapism associated with sickle cell disease. *Urology*. 1998;51(4):638-9.
70. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, Freeman A, Rees R, Christopher AN, et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *European urology*. 2009;56(6):1033-8.
71. Arango O, Castro R, Dominguez J, Gelabert A. Complete resolution of post-traumatic high-flow priapism with conservative treatment. *International journal of impotence research*. 1999;11(2):115-7.

72. Corbetta JP, Durán V, Burek C, Sager C, Weller S, Paz E, et al. High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. *Pediatric surgery international*. 2011;27(11):1217-21.
73. Numan F, Cantasdemir M, Ozbayrak M, Sanli O, Kadioglu A, Hasanefendioglu A, et al. Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(1):173-9.
74. Liu B-x, Xin Z-c, Zou Y-h, Tian L, Wu Y-g, Wu X-j, et al. High-flow priapism: superselective cavernous artery embolization with microcoils. *Urology*. 2008;72(3):571-3.
75. Numan F, Çakirer S, Işlak C, Ögüt G, Kadioğlu A, Cayan S, et al. Posttraumatic high-flow priapism treated by N-butyl-cyanoacrylate embolization. *Cardiovascular and interventional radiology*. 1996;19(4):278-80.
76. Savoca G, Pietropaolo F, Scieri F, Bertolotto M, Mucelli FP, Belgrano E. Sexual function after highly selective embolization of cavernous artery in patients with high flow priapism: long-term followup. *The Journal of urology*. 2004;172(2):644-7.
77. Shapiro RH, Berger RE. Post-traumatic priapism treated with selective cavernosal artery ligation. *Urology*. 1997;49(4):638-43.
78. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(1):79-87.
79. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Current urology reports*. 2012;13(4):268-76.
80. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *The Journal of urology*. 1993;150(2):475-7.
81. Yamashita N, Hisasue S-i, Kato R, Masumori N, Takahashi A, Itoh N, et al. Idiopathic stuttering priapism: recovery of detumescence mechanism with temporal use of antiandrogen. *Urology*. 2004;63(6):1182-4.
82. Shamloul R, el Nashaar A. Idiopathic stuttering priapism treated successfully with low-dose ethinyl estradiol: A single case report. *The journal of sexual medicine*. 2005;2(5):732-4.

83. Rachid-Filho D, Cavalcanti AG, Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. *Urology*. 2009;74(5):1054-7.
84. Mocniak M, Durkin CM, Early K. The use of sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *Journal of pediatric nursing*. 2012;27(1):82-4.
85. Okpala I, Westerdale N, Jegede T, Cheung B. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *British journal of haematology*. 2002;118(3):918-21.
86. GUPTA S, SALIMPOUR P, DE TEJADA IS, DALEY J, GHOLAMI S, DALLER M, et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *The Journal of urology*. 1998;159(5):1529-36.
87. Lowe FC, Jarow JP. Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E1-induced prolonged erections. *Urology*. 1993;42(1):51-3.
88. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *International journal of impotence research*. 2004;16(5):424-6.
89. Perimenis P, Athanasopoulos A, Papathanasopoulos P, Barbalias G. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *International journal of impotence research*. 2004;16(1):84-5.
90. Vaidyanathan S, Watt J, Singh G, Hughes P, Selmi F, Oo T, et al. Management of recurrent priapism in a cervical spinal cord injury patient with oral baclofen therapy. *Spinal Cord*. 2004;42(2):134-5.
91. Saad ST, Lajolo C, Gilli S, Marques Jr JFC, Lima CS, Costa FF, et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. *American journal of hematology*. 2004;77(1):45-9.
92. Bivalacqua TJ, Musicki B, Hsu LL, Gladwin MT, Burnett AL, Champion HC. Establishment of a transgenic sickle-cell mouse model to study the pathophysiology of priapism. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(9):2494-504.
93. MERCAN U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2004;15(1):91-6.

94. Glantzounis GK, Salacinski HJ, Yang W, Davidson BR, Seifalian AM. The contemporary role of antioxidant therapy in attenuating liver ischemia-reperfusion injury: A review. *Liver Transplantation*. 2005;11(9):1031-47.
95. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 1995;41(12):1819-28.
96. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*. 1997;82(2):291-5.
97. Blumberg J. Use of biomarkers of oxidative stress in research studies. *The Journal of nutrition*. 2004;134(11):3188S-9S.
98. Bilzer M, Paumgartner G, Gerbes AL. Glutathione protects the rat liver against reperfusion injury after hypothermic preservation. *Gastroenterology*. 1999;117(1):200-10.
99. Hanna PM, Mason RP. Direct evidence for inhibition of free radical formation from Cu (I) and hydrogen peroxide by glutathione and other potential ligands using the EPR spin-trapping technique. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1992; 295 (1):205-13.
100. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford university press, USA; 2015.
101. Dufaure J-P, Lareyre J-J, Schwaab V, Mattei M-G, Drevet JR. Structural organization, chromosomal localization, expression and phylogenetic evaluation of mouse glutathione peroxidase encoding genes. *Comptes rendus de l'Academie des sciences Serie III, Sciences de la vie*. 1996;319(7):559-68.
102. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annual review of nutrition*. 1996;16(1):33-50.
103. Shah PC, Brolin RE, Amenta PS, Deshmukh DR. Effect of aging on intestinal ischemia and reperfusion injury. *Mechanisms of ageing and development*. 1999;107(1):37-50.
104. Aruoma OI, Kaur H, Halliwell B. Oxygen free radicals and human diseases. *Journal of the Royal Society of Health*. 1991;111(5):172-7.

105. Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *The Journal of dermatological treatment*. 2017;28(8):766-73.
106. Sistla R, Tata V, Kashyap Y, Chandrasekar D, Diwan P. Development and validation of a reversed-phase HPLC method for the determination of ezetimibe in pharmaceutical dosage forms. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2005;39(3-4):517-22.
107. Budavari S, O'neil M, Smith A, Heckelman P, Obenchain Jr J, Gallipeau J, et al. *The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc. 1996;450:1674.
108. Akdeniz Y, Tarhan OR, Barut İ. Can dexpanthenol prevent peritoneal adhesion formation? An experimental study. *Uluslararası travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*. 2007;13(2):94-100.
109. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji: Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2005.
110. Biro K, ThaÇi D, Ochsendorf FR, Kaufmann R, Boehncke WH. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact dermatitis*. 2003;49(2):80-4.
111. Jessop CE, Bulleid NJ. Glutathione directly reduces an oxidoreductase in the endoplasmic reticulum of mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(53):55341-7.
112. Ciftci O, Oguz F, Beytur A, Polat F, Altıntaş R, Oguzturk H. Lycopene prevents experimental priapism against oxidative and nitrosative damage. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(16):5070-.
113. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical biochemistry*. 1978;86(1):271-8.
114. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1959;82(1):70-7.
115. Hiller A, Greif RL, Beckman WW. Determination of protein in urine by the biuret method. *J Biol Chem*. 1948;176(3):1421-9.

116. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*. 1988;34(3):497-500.
117. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*. 1968;25:192-205.
118. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
119. Hiller A, Greif RL, Beckman WW. Determination of protein in urine by the biuret method. *Journal of Biological Chemistry*. 1948;176(3):1421-9.
120. Jones ML, Bancroft JD, Gamble M. *Connective tissues and stains. Theory and practice of histological techniques*. 2008;6:135-60.
121. Van der Horst C, Stuebinger H, Seif C, Melchior D, Martínez-Portillo F, Juenemann K. Priapism: etiology, pathophysiology and management. *International braz j urol*. 2003;29:391-400.
122. Gürbüz N, Taşcı A. Dünya ve Türkiye'deki erektil disfonksiyonun epidemiyolojisi. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı Edit: A Kadioğlu, Türk Androloji Derneği Yayını*. 2004:57-74.
123. Hidalgo-Tamola J, Chitaley K. Type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*. 2009;6(4):916-26.
124. Leungwattanakij S. Erectile Dysfunction. *The Bangkok Medical Journal*. 2016;11:57-.
125. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox report*. 2004;9(3):145-52.
126. Spiteller G. Linoleic acid peroxidation—the dominant lipid peroxidation process in low density lipoprotein—and its relationship to chronic diseases. *Chemistry and physics of lipids*. 1998;95(2):105-62.
127. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1990;280(1):1-8.

128. Chang YH, Abdalla DS, Sevanian A. Characterization of cholesterol oxidation products formed by oxidative modification of low density lipoprotein. *Free Radical Biology and Medicine*. 1997;23(2):202-14.
129. Dickinson DA, Iles KE, Zhang H, Blank V, Forman HJ. Curcumin alters EpRE and AP-1 binding complexes and elevates glutamate-cysteine ligase gene expression. *The FASEB journal*. 2003;17(3):1-26.
130. Uluocak N, Atılgan D, Erdemir F, Parlaktas BS, Yasar A, Erkorkmaz U, et al. An animal model of ischemic priapism and the effects of melatonin on antioxidant enzymes and oxidative injury parameters in rat penis. *International urology and nephrology*. 2010;42(4):889-95.
131. Ersungur E. DENEYSEL AKUT RESPIRATUAR DISTRES MODELİNDE DEXPANTHENOL'ÜN ANTIİNFLAMATUAR VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı; 2019.
132. Altıntaş R, Parlakpınar H, Beytur A, Vardi N, Polat A, Sagır M, et al. Protective effect of dexpanthenol on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012;36(1):220-30.
133. Yildirim S, Tok H, Köksal H, Erdem L, Baykan A. Allopurinol plus pentoxifylline in hepatic ischaemia/reperfusion injury. *Asian journal of surgery*. 2002;25(2):149-53.
134. Etensel B, Özkısacık S, Özkara E, Karul A, Öztan O, Gürsoy H. Dexpanthenol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury. *Pediatric surgery international*. 2007;23(2):177-81.
135. Zakaria MMH, Hajipour B, Khodadadi A, Afshari F. Ameliorating effects of dexpanthenol in cerebral ischaemia reperfusion induced injury in rat brain. *JPMAS- Journal of the Pakistan Medical Association*. 2011;61(9):889.
136. Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2011;9(1):73-83.
137. Chen F, Zhang Y-m, Wang J-t, Wang J, Cui Z-l, Liu Z-r. Pre-treatment with FK506 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2019;43(2):161-70.

138. Toplu Y, Sapmaz E, Parlakpınar H, Kelles M, Kalcioglu MT, Tanbek K, et al. The effect of dexpanthenol on ototoxicity induced by cisplatin. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2016;9(1):14.
139. Küçükduymaz F, Efe E, Ergün Y, Kılıç M, Resim S. The effects of silibinin on corporal oxidative stress and antioxidant enzymes in ischemic priapism Silibininin iskemik priapizmde korporal oksidatif stres ve antioksidan enzimler üzerine etkileri. *J Clin Anal Med*. 2017;8:266-70.
140. Aydın M, Selcoki Y, Nazlı Y, Çolak N, Serkan Yalçın K, Canbal M, et al. Relationship between total antioxidant capacity and the severity of coronary artery disease. *Journal of Clinical & Experimental Investigations*. 2012;3(1).
141. Yağci R, Özyurt H, Akbaş A, Aydın B, Özlük E, Ekşioğlu M, et al. Behçet Hastalığında Toplam Antioksidan Kapasite, Toplam Oksidan Durum ve Dehidroepiandrosteron Sülfat Düzeyleri. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*. 2007;15(4).
142. Yılmaz Y, Taken K, Atar M, Ergun M, Soylemez H. Protective effect of curcumin on priapism and ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(23):4664-70.
143. Karaguzel E, Bayraktar C, Kutlu O, Yulug E, Mentese A, Okatan AE, et al. The possible protective effects of dipyridamole on ischemic reperfusion injury of priapism. *International braz j urol*. 2016;42:146-53.
144. Evliyaoglu Y, Kayrin L, Kaya B. Effect of allopurinol on lipid peroxidation induced in corporeal tissue by veno-occlusive priapism in a rat model. *British Journal of Urology*. 1997;80(3):476-9.
145. Hou Y, Janczuk A, Wang P. Current trends in the development of nitric oxide donors. *Current pharmaceutical design*. 1999;5(6):417-42.
146. Kanika ND, Tar M, Tong Y, Kuppam DSR, Melman A, Davies KP. The mechanism of opiorphin-induced experimental priapism in rats involves activation of the polyamine synthetic pathway. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2009;297(4):C916-C27.
147. Kurt A. Astım modeli oluşturulan farelerde dekspantenolün antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri. 2016.

148. Çevik Ö, Çadırcı S, Şener T, Tinay I, Akbal C, Tavukçu H, et al. Quercetin treatment against ischemia/reperfusion injury in rat corpus cavernosum tissue: a role on apoptosis and oxidative stress. *Free radical research*. 2013;47(9):683-91.
149. Connolly D, Olander JV, Heuvelman D, Nelson R, Monsell R, Siegel N, Haymore BL, Leimgruber R, and Feder J. Human vascular permeability factor Isolation from U937 cells *J Biol Chem*. 1989;264:20017-24.
150. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith L. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(3):905-9.
151. Burchardt M, Burchardt T, Chen M-W, Shabsigh A, de la Taille A, Buttyan R, et al. Expression of messenger ribonucleic acid splice variants for vascular endothelial growth factor in the penis of adult rats and humans. *Biology of reproduction*. 1999;60(2):398-404.
152. Neves D, Santos J, Tomada N, Almeida H, Vendeira P. Aging and orchidectomy modulate expression of VEGF receptors (Flt-1 and Flk-1) on corpus cavernosum of the rat. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1067(1):164-72.
153. Kwon MH, Park SH, Song KM, Ghatak K, Limanjaya A, Ryu DS, et al. Penile erection induces angiogenic, survival, and antifibrotic signals: molecular events associated with penile erection induced by cavernous nerve stimulation in mice. *International Journal of Urology*. 2016;23(7):614-22.
154. LIU X, LIN C-S, GRAZIOTTIN T, RESPLANDE J, LUE TF. Vascular endothelial growth factor promotes proliferation and migration of cavernous smooth muscle cells. *The Journal of urology*. 2001;166(1):354-60.
155. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.
156. van Bruggen N, Thibodeaux H, Palmer JT, Lee WP, Fu L, Cairns B, et al. VEGF antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(11):1613-20.

157. Bruce JN, Criscuolo GR, Merrill MJ, Moquin RR, Blacklock JB, Oldfield EH. Vascular permeability induced by protein product of malignant brain tumors: inhibition by dexamethasone. *Journal of neurosurgery*. 1987;67(6):880-4.
158. Hayashi T, Abe K, Itoyama Y. Reduction of ischemic damage by application of vascular endothelial growth factor in rat brain after transient ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1998;18(8):887-95.
159. Banai S, Shweiki D, Pinson A, Chandra M, Lazarovici G, Keshet E. Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischaemia: implications for coronary angiogenesis. *Cardiovascular research*. 1994;28(8):1176-9.
160. Lopez JJ, Laham R, Stamler A, Pearlman JD, Bunting S, Kaplan A, et al. VEGF administration in chronic myocardial ischemia in pigs. *Cardiovascular research*. 1998;40(2):272-81.
161. Zhu Y, Zhang X-L, Zhu B-F, Ding Y-N. Effect of antioxidant N-acetylcysteine on diabetic retinopathy and expression of VEGF and ICAM-1 from retinal blood vessels of diabetic rats. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(4):3727-35.
162. Tunçkıran A, Çayan S, Bozlu M, Yılmaz N, Acar D, Akbay E. Protective effect of vascular endothelial growth factor on histologic changes in testicular ischemia-reperfusion injury. *Fertility and sterility*. 2005;84(2):468-73.
163. Kaya M, Soyer T, Ayva S, Çakmak M. Effect of penile tourniquet on growth factors in rat penile tissue. *European journal of pediatric surgery*. 2009;19(04):236-40.
164. Musicki B, Palese MA, Crone JK, Burnett AL. Phosphorylated endothelial nitric oxide synthase mediates vascular endothelial growth factor-induced penile erection. *Biology of reproduction*. 2004;70(2):282-9.
165. Rossini M, Cheunsuchon B, Donnert E, Ma L-J, Thomas JW, Neilson EG, et al. Immunolocalization of fibroblast growth factor-1 (FGF-1), its receptor (FGFR-1), and fibroblast-specific protein-1 (FSP-1) in inflammatory renal disease. *Kidney international*. 2005;68(6):2621-8.
166. Li L, Zhang S, Wei L, Wang Z, Ma W, Liu F, et al. FGF2 and FGFR2 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. *Oncology letters*. 2018;16(2):2490-4.

167. Ramos C, Montaña M, Becerril C, Cisneros-Lira J, Barrera L, Ruiz V, et al. Acidic fibroblast growth factor decreases α -smooth muscle actin expression and induces apoptosis in human normal lung fibroblasts. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006;291(5):L871-L9.
168. Bae JH, Shrestha KR, Park YH, Kim IG, Piao S, Jung AR, et al. Comparison between subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor-hydrogel and intracavernous injection of adipose-derived stem cells in a rat model of cavernous nerve injury. *Urology*. 2014;84(5):1248. e1-. e7.
169. Yang J, Wang T, Zhang Y, Xu H, Wang S, Liu J, et al. Concentration of basic fibroblast growth factor in plasma and cavernous corpus of aged rat. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Peking University Health Sciences*. 2015;47(4):582-5.
170. Xie D, Phippen AM, Odrion SI, Annex BH, Donatucci CF. BASIC SCIENCE: Intracavernosal Basic Fibroblast Growth Factor Improves Vasoreactivity in the Hypercholesterolemic Rabbit. *The journal of sexual medicine*. 2006;3(2):223-32.
171. Bauters C, Six I, Meurice T, Van Belle E. Growth factors and endothelial dysfunction. *Drugs*. 1999;59:11-5.
172. Ceker G. ANTİFİBROTİK AJAN NİNTEDANİBİN SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN PİRİAPİZM MODELİ ÜZERİNE ETKİLERİ. Zonguldak: Bülent Ecevit; 2020.
173. Walgenbach KJ, Gratas C, Shestak KC, Becker D. Ischaemia-induced expression of bFGF in normal skeletal muscle: a potential paracrine mechanism for mediating angiogenesis in ischaemic skeletal muscle. *Nature medicine*. 1995;1(5):453-9.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS NO	BAŞVURU SAHİBİ
11.02.2021	2021/3-1	11243	Prof. Dr. Fatih OĞUZ

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü	: Sıçan	Araştırmacılar
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soy	: <i>Wistar Albino</i>	1. Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti	: Erkek	2. Prof. Dr. Yılmaz ÇİĞREMİŞ
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı	: 48	3. Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı	: 3 Aylık / 250 Gr.	4. Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN
		5. Arş. Gör. Hakan KARAKAŞ
		6. Doktora Öğrencisi Merve DURHAN

KARAR: "Deneysel Priapizm Modelinde Dekspantenol'ün İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Olası Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanım etiği ilkelerine" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmanın Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurallarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

BAŞKAN	Doç. Dr. Suat TEKİN	
---------------	---------------------	--

ÜYELER

Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE Başkan Vekili	Katılmadı	Prof. Dr. Şengül YÜKSEL Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN Üye	Katılmadı	Veteriner Hekim Engin KORKMAZ Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa CANBOLAT Üye		Öğretmen Kaan Akın ÖZ Sivil Üye	
Avukat Mustafa Umut YALÇIN Sivil Üye			