



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK PRİAPİZM MODELİNDE HİPERBARİK OKSİJEN
TEDAVİSİNİN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA ETKİLERİ
:DENEYSEL ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET YILDIRIM BALIK

DÜZCE-2022



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK PRİAPİZM MODELİNDE HİPERBARİK OKSİJEN
TEDAVİSİNİN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA ETKİLERİ
:DENEYSEL ÇALIŞMA**

DR. AHMET YILDIRIM BALIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ ALPASLAN YÜKSEL

(TEZ DANIŞMANI)

DÜZCE-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve cerrahi tecrübelerini bizimle paylaşan, fikir ve görüşleriyle mesleki ve sosyal olarak gelişmemizde çok büyük payı olan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ali TEKİN'e;

Tezimin hazırlanması aşamasında her kademede desteğini hissettiğim ve üzerimde emeği olan tez danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan YÜKSEL'e;

Uzmanlığım süresince iyi bir üroloji doktoru olabilmemiz için bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, desteğini bizden esirgemeyen ve bize her zaman bir dost olarak davranıp, bize yol gösteren, emek veren değerli hocalarım Prof. Dr. Muhammet Ali KAYIKÇI ,Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ŞENOĞLU ,Dr. Öğr. Üyesi Dursun BABA hocalarıma;

Tezimin biyokimya, istatistik ve patolojik değerlendirme aşamalarında destekleri olan hocalarım Doç. Dr. Merve ALPAY, Doç. Dr. Şengül CANGÜR, Dr. Öğr. Üyesi Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN 'a ;

Birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum her zaman desteklerini hissettiğim kıdemlilerim Uzm. Dr Ekrem BAŞARAN, Uzm. Dr Hasan DANIŞ, Uzm. Dr. Arda Taşkın TAŞKIRAN'a;

Asistanlığım süresince bana bir aile ortamında bulunmanın mutluluğunu ve gururunu yaşatan çok kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Mustafa Kemal KAYA ,Dr İsmail Eyüp DİLEK, Dr. Necati EKİCİ ,Dr .Emre EDİZ'e ;

Yıllardır birlikte çalıştığım ve desteklerini her zaman hissettiğimi Üroloji servisi, polikliniği ve ameliyathanesi hemşire, teknisyen, personel ve tüm Düzce Üniversitesi Hastanesi ve Düzce Üniversitesi çalışanlarına ;

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip ,beni seven, büyüten, yetiştiren sevgili annem ve babama, bana desteklerini esirgemeyen kardeşlerime ;

Her türlü fedakarlığa katlanarak beni destekleyen ,her daim yanımda olan ve bana güç veren sevgili eşim Ebru'ya ve hayatıma anlam katan biricik kızım Seher Sare'ye;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Biz bu çalışmada ratlarda deneysel bir iskemik priapizm modeli oluşturarak hiperbarik oksijen tedavisinin (HBO) histopatolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki etkisini gözlemlemeyi ve iskemik priapizm hastalığında bir tedavi alternatifini kullanarak kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 4 grup olmak üzere toplam 34 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Grup 1 (n:7) sham grubu olarak belirlendi. Grup 2 (I/R) 'de (n:10) priapizm modeli oluşturularak 4.saatın sonunda konstrüktör bant çıkarıldı ve reperfüzyon aşamasında ratlar 1 hafta boyunca bekletildi. Grup 3 (I/R+HBO) 'te (n:10) yine priapizm modeli oluşturulan ratlara reperfüzyon aşamasında denek hayvanları için özel olarak yapılmış oksijen tankında 7 gün boyunca günde 1 seans HBO tedavisi verildi. Grup 4 (HBO) 'te (n:7) ise model oluşturulmadan sağlıklı ratlara 7 gün HBO tedavisi verildi. Tüm gruplara işlemler sonunda penektomi yapıldı ve abdominal aortadan 3ml kan alındı. Penil doku örneklerinin yarısı histopatolojik olarak incelendi. Diğer yarısı homojenize edilerek biyokimyasal incelemeye alındı. Alınan homojenize doku ve kan örneklerinden katalaz (CAT) , glutatyon peroksidaz (GPX), endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1a (HIF1A) çalışıldı. Gruplardan elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 2 'de polimorf nüveli lokositlerin (PMNL) aktivasyonu ve kronik inflamasyon açısından Grup 1 ve 4'e göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı. Ayrıca Grup 3 'teki kronik inflamasyon seviyeleri Grup 2 'ye göre istatistiksel anlamlı daha düşük saptandı.($p<0,05$) Grup 2 ile Grup 3 arasında hem sistemik kanda hem de penil dokuda eNOS, GPX, CAT ve HIF1A seviyeleri bakımından anlamlı fark saptanmadı. Tüm bulgulara bakıldığında HBO tedavisinin; priapizme bağlı oluşan kavernoza dokudaki iskemi reperfüzyon hasarında ne biyokimyasal ne de histopatolojik olarak hiçbir parametrede hasarı arttırmadığı saptandı.

Sonuçlar: HBO tedavisi; kronik inflamasyonu azaltarak priapizm hastalığının özellikle kronik sürecindeki etkilerini azaltmada alternatif ya da yardımcı bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak bu konuda neredeyse hiç hayvan deneyinin olmamasından dolayı daha fazla denek sayısı ile yapılan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:Priapizm, iskemi reperfüzyon hasarı , hiperbarik oksijen

ABSTRACT

Objective: We aimed to create an experimental ischemic priapism model in rats, to observe the effect of hyperbaric oxygen therapy (HBO) on histopathological and biochemical parameters and to investigate whether it can be used as a treatment alternative in ischemic priapism disease.

Materials and Methods: In this study, a total of 34 male Wistar-Albino rats were used in 4 groups. Group 1 (n:7) was determined as the sham group. In Group 2 (I/R) (n:10), a priapism model was created, and the constrictor band was removed at the end of the 4th hour, and the rats were kept for 1 week during the reperfusion phase. In Group 3 (I/R+HBO) (n:10), rats with a priapism model were given 1 session of HBO treatment per day for 7 days in an oxygen tank specially made for the experimental animals during the reperfusion phase. In Group 4 (HBO) (n:7), HBO treatment was given to healthy rats for 7 days without creating a model. Penectomy was performed in all groups at the end of the procedures and 3 ml of blood was taken from the abdominal aorta. Half of the penile tissue samples were examined histopathologically. Catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) and hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1A) were studied from homogenized tissue and blood samples. The data obtained from the groups were compared with appropriate statistical methods.

Results: A statistically significant increase was found in Group 2 in terms of activation of polymorph nuclear leukocytes (PMNL) and chronic inflammation compared to Group 1 and Group 4. In addition, the chronic inflammation levels in Group 3 were found to be statistically significantly lower than those in Group 2. ($p < 0.05$) There was no significant difference between Group 2 and Group 3 in terms of eNOS, GPX, CAT and HIF1A levels in both systemic blood and penile tissue. Considering all the findings, it was determined that HBO treatment did not increase the damage in any parameter, neither biochemically nor histopathologically, in ischemia-reperfusion injury in the cavernosal tissue due to priapism.

Conclusions: HBO therapy may be an alternative or adjunctive treatment option to reduce the effects of priapism in the chronic process of priapism by reducing chronic inflammation.

Key Words: Priapism, ischemic reperfusion injury, hyperbaric oxygen

İçindekiler

ÖNSÖZ	1
ÖZET	2
KISALTMALAR	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Penis Anatomisi	9
2.1.1. Penisin arteryel dolaşımı	11
2.1.2. Penisin Venöz dolaşımı	12
2.1.3. Penisin İnnervasyonu	13
2.1.4. Penisin Lenfatik Drenajı	13
2.2. Ereksiyon Fizyolojisi	13
2.3. Priapizm	16
2.3.1. Tanım ,epidemiyoloji ve etiyoloji	16
2.3.2. Patofizyolojisi	18
2.3.2.1. Düşük akımlı Priapizm (İskemik) (Venooklüziv)	19
2.3.2.2. Yüksek akımlı (Non-iskemik) (Arteryel)	19
2.3.2.3. Tekrarlayan (Stuttering)(Kekeme) (Rekürren)	19
2.3.3. Priapizm Tanısı	20
2.3.4. Priapizm Tedavisi	22
2.3.4.1. Düşük akımlı Priapizm (İskemik) (Venooklüziv) Tedavisi	22
2.3.4.2. Yüksek akımlı (Arteryel) Priapizm Tedavisi	24
2.3.4.3. Tekrarlayan (Stuttering) Priapizm Tedavisi	24
2.4. İskemi- Reperfüzyon Hasarı	25
2.4.1. Tanım	25
2.4.2. İskemi Reperfüzyon Hasarında mekanizmalar	25
2.4.2.1. Reaktif Oksijen Türlerinin oluşumu	25

2.4.2.2.	İskemi reperfüzyon hasarında polimorf nüveli lokositlerin (PMNL) ve komplemanların rolü	27
2.4.2.3.	İskemi reperfüzyon hasarında endotel hücrenin, Nitrik oksit (NO) ve eNOS' un rolü	27
2.4.2.4.	İskemi - reperfüzyon hasarı ve HIF1A	29
2.5.	Hiperbarik Oksijen Tedavisi	30
2.5.1.	Tarihçesi	30
2.5.2.	Tanım ve teknik	30
2.5.3.	Hiperbarik oksijenin tedavisinin etki mekanizmaları	32
2.5.3.1.	Hiperbarik oksijen tedavisinin fizyolojisi	32
2.5.3.2.	Hiperbarik oksijen tedavisinin fizyolojik olarak etkileri	33
2.5.3.2.1.	Hiperbarik oksijenin basınç etkisi	33
2.5.3.2.2.	Hiperbarik oksijenin antibakteriyel ve antitoksik etkisi	34
2.5.3.2.3.	Hiperbarik oksijenin yara yeri iyileşmesi üzerine etkisi	34
2.5.3.3.	Hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları	34
2.5.3.4.	Hiperbarik oksijen tedavisinin kontraendikasyonları	37
2.5.3.5.	Hiperbarik oksijen tedavisinin komplikasyonları ve yan etkileri	37
2.5.4.	Hiperbarik oksijen tedavisi ve iskemi reperfüzyon hasarı	38
3.	MATERYAL VE METOD	39
3.1.	Deney Hayvanlarının özellikleri	39
3.2.	Anestezi Uygulanması	40
3.3.	Çalışmadaki deney grupları ve priapizm modeli	40
3.4.	Ratlara Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması	45
3.5.	Histopatolojik inceleme	47
3.6.	Biyokimyasal inceleme	48
3.7.	İstatistiksel Değerlendirme	52
4.	BULGULAR	53
4.1.	Biyokimyasal Bulgular	53

4.2. Histopatolojik Bulgular	63
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	80
7. KAYNAKLAR	81
8. EKLER	89
8.1. ŞEKİL LİSTESİ	89
8.2. TABLO LİSTESİ	91



KISALTMALAR

HBO: Hiperbarik oksijen tedavisi

I/R: İskemi reperfüzyon hasarı

CAT: Katalaz

GPX: Glutasyon peroksidaz

eNOS: endotelyal nitrik oksit sentetaz

HIF1A: Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1a

PMNL: Polimorf nüveli lokositler

NO: Nitrik oksit

nNOS: Nöronal nitrik oksit sentetaz

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz

mNOS: mitokondri

NO-cGMP: Nitrik oksit siklik guanozin mono fosfat

HO1-CO: hemoksijenaz 1 karbonmonoksit

PDE 5: fosfodiesteraz tip 5

SOD: Superoksit dizmutaz

ETZ: Elektorn taşıma zinciri

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

PBS: Phosphate-buffered saline

MDA: Maloniladehit

PC: Protein karbonil

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yunan mitolojisindeki inanişaya göre Afrodite'nin oğlu Priapus çok büyük bir penisle doğmuş ve bereket tanrısı olarak görülmektedir. Priapizm kavramı da mitolojide erkekliğinin sembolü olarak görülen Priapus'tan köken almaktadır. (1, 2) Priapizm seksüel uyarı ve orgazm olmadan 4 saati aşkın devam eden kısmi ya da tam ereksiyon halidir. İskemik priapizm ; kavernoza kan akımının hiç olmaması veya çok az olması ile beraber hipoksi, hiperkapni ve asidoz ile karakterize bir durumdur. Priapizmin iskemik (veno-oklüsiv- düşük akımlı), non-iskemik (arteriyel- yüksek akımlı) ve stuttering (tekrarlayan, kekeme) priapizm şeklinde formları vardır. İskemik priapizm tüm olguların yaklaşık %95 ini oluşturmaktadır. İskemik priapizm, acil olarak tedavi edilemezse penil dokuda nekroz ve dolayısıyla fibrozis gelişebilir. İskemik priapizmde venöz dönüşte bozulma ile oluşan hipoksi ve asidoz meydana gelmektedir. Priapizm sonlandıktan sonra yeniden kanlanma ile penil dokuda iskemi reperfüzyon hasarı meydana gelmektedir. Reperfüzyon aslında bu dokunun korunması için gerekli olmasına karşın reperfüzyon ile hasar oluşmakta ve bunun sonucunda biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikler oluşmaktadır.(3)

Hiperbarik oksijen tedavisi, son yıllarda popülerliği ve kullanıma alanları giderek artan ve yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiş bir tedavi yöntemidir. Ürolojide de günümüzde radyoterapiye bağlı hemorajik sistitlerde, travma sonrası iskemik doku yaralanmalarında, nekrotizan fasiitli hastalarda ve daha deneysel aşamalarda olan interstisyel sistit modellerinde de hiperbarik oksijen tedavisi kullanılabilmektedir.(4, 5) Literatürde bir çok İskemi reperfüzyon hasarı modelinde HBO tedavisi kullanılmış olup bu tedavinin yararlı olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir.(6-8) Birkaç vaka sunumunda da priapizmde hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmış ve yararlı sonuçlar elde edilmiştir ancak bu konuda yeterli veri ve yayın bulunmamaktadır. Literatürde hayvanlarda deneysel olarak priapizm modeli oluşturulup hiperbarik oksijen tedavisinin uygulandığı hiçbir çalışma yoktur

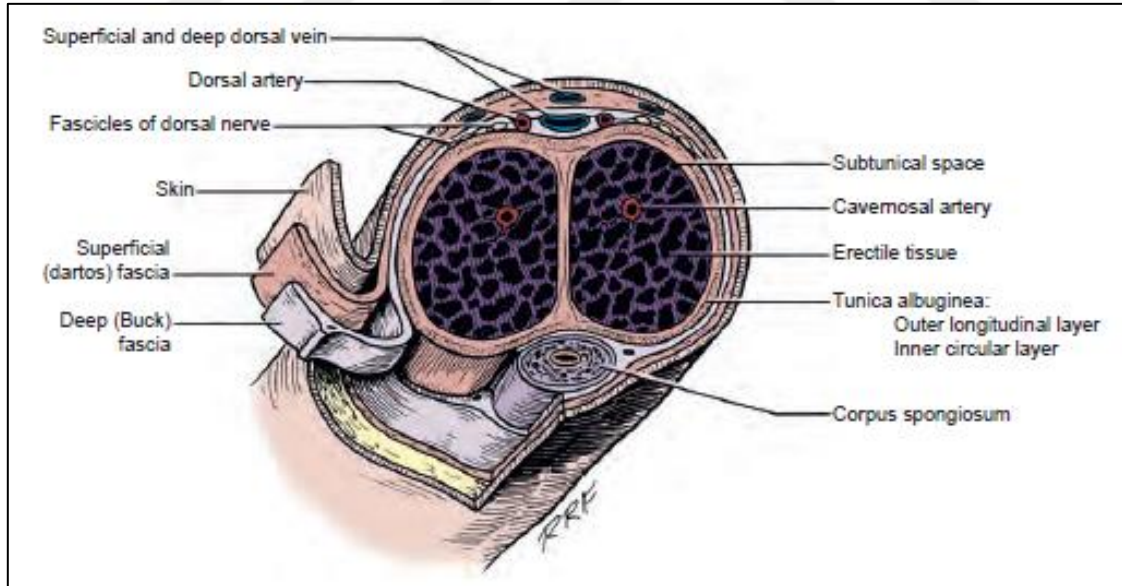
Bu çalışmada ratlarda iskemik priapizm modeli oluşturarak hiperbarik oksijen tedavisinin histopatolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki etkisini gözlemlemeyi ve priapizm hastalığında bir tedavi alternatifi olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Penis Anatomisi

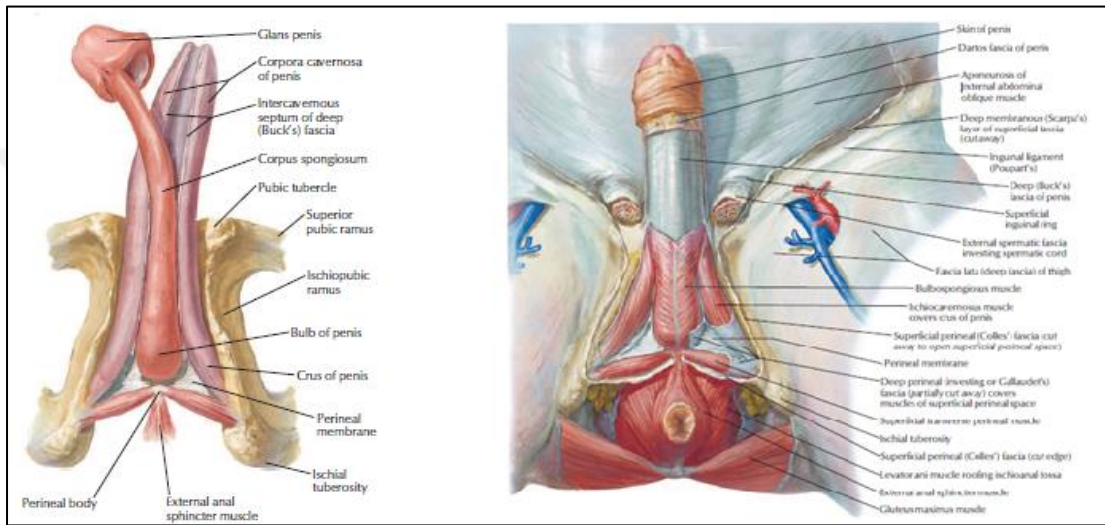
Penis iki adet korpus kavernozum ve üretrayı içeren 1 adet korpus spongiozumdan oluşur. Her korpus tunica albuginea içindedir ve bu üç korpusu da dıştan saran buck fasyası mevcuttur. Tunica albuginea penise esneklik ve dayanıklılık sağlar. Kavernöz cisimlerin proksimal kısımları pelvise tutunur. Proksimal korpus kavernozumdaki tunica albugineanın yan yüzeyine de iskiyokavernoza kaslar tutunur. Korpus kavernozumları iki yana ayıran bir septum vardır. Bu septal yapı distalde tarak şeklinde olması nedeniyle iki korpus kavernozum da yakın ilişki içindedir. Penis ventralinde olan korpus spongiozumda da üretra bulunur ve korpus spongiozum distalde genişleyerek glans penis meydana getirir. (9, 10) (Şekil 1)

S



Şekil 1 Penil fasyalar, korporal yapılar,arterler,venler ve sinirlerin ortak görüldüğü penisin enine kesiti .(11)

Penis shaftının derisi; smegma üreteten glandlar dışında glandüler yapılar ve kıl içermez ve bu bölgede yağ miktarı çok azdır. Skrotuma yüzeysel fasya olarak devam eden superfisyal fasya ile derin fasya (Buck fasyası) olacak şekilde iki fasyadan oluşur. Buck fasyasının görevi penisin hareketli kısmını desteklemekte tunica albugineayı pubik kemiğe tutturmaktır. (Şekil 2)



A

B

Şekil 2 A)Korpus kavernozum ve korpus spongiozum

B)Buck fasyasının görünüşü (12)

Pubisten gelen derin lifler ligamentum suspensorium penisi oluşturur. Rektus kılıfından gelen lifler ile buck fasyası birleşerek ise ligamentum fundiforme penisi oluşturur. Buck fasyası ve tunica albuginea perinede erektil yapı kaslarının derininde birleşir.(13)

2.1.1. Penisin arteriyel dolaşımı

Penisin erektil ve nutrisyonel kanlanması internal iliak arterin pudendal dalından sağlanır. Pudendal arter perineal ve penil arter dallarını verir ve penil arter alcock kanalında devam eder. Penil arter sonrasında üçe ayrılır;

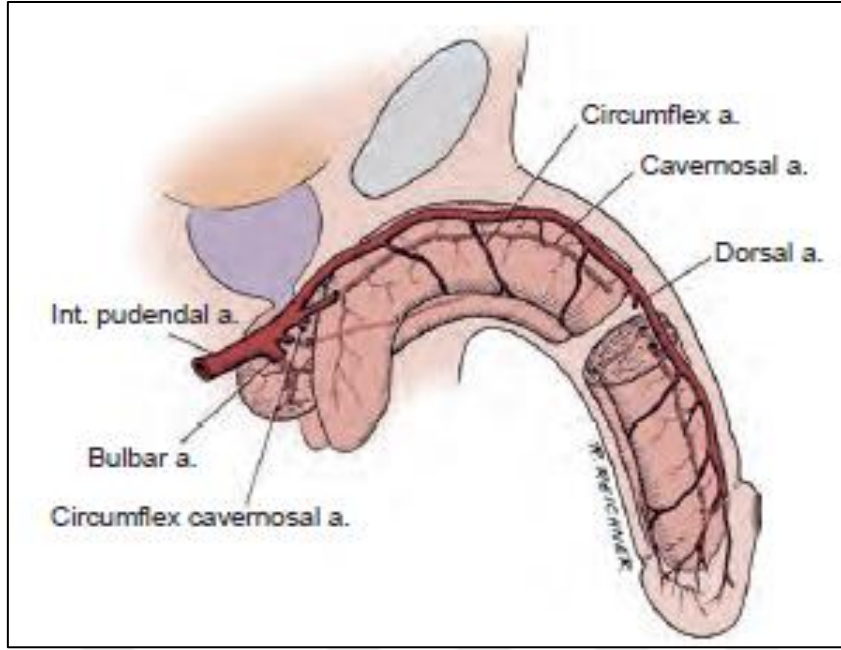
1-Bulbo- üretral arterler

2-Kavernozal arterler

3-Dorsal arter

Penil arter önce bulber ve üretral dallarını verir. Bu dallar üretra, korpus spongiosum ve glansı besler. Sonrasında kavernozal arter dalı ayrılır ve derin dorsal arter olarak glans penisine kadar uzanır. Dorsal arter glansa doğru ilerlerken dorsal ven ve dorsal penil sinir arasında seyreder ve buck fasyasına yapışır. Böylece nörovasküler bandı oluşturur. Dorsal arter seyri sırasında kavernozal ve sirkumferensiyal dallar verir. Kavernozal arterler penisin orta bölgesine yakın bir noktada korporal yapıyı delerek gittikçe incilir ve helisin arter dalını verir. Bu dallar kavernoöz sinüsleri besler. (9, 14) (Şekil 3)

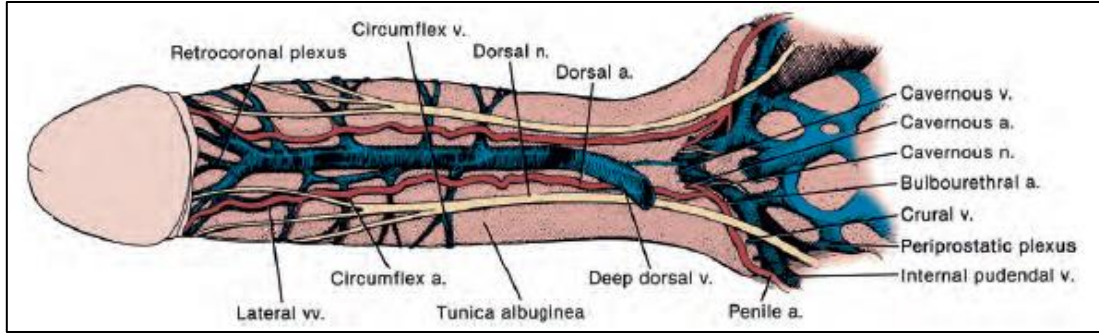
Korpus kavernozumuna sağlanan kanın yüzde 70 'i kavernozal arterlerden ,yüzde 30' u derin dorsal arterden gelir. Bu yüzden gençlerde derin dorsal arter yaralanmasında; kavernozal arterlerle de ereksiyon destekleneceğinden ereksiyon devam eder ancak yaşlılarda kavernozal arterler ereksiyon için yeterli olmayabilir.(14)



Şekil 3 Penisin arteriyel dolaşımı

2.1.2. Penisin Venöz dolaşımı

Korpus kavernozumların venöz drenajı derin dorsal vene ; sirkumfleks venler ve emisser venler aracılığıyla sağlanır. Derin dorsal ven ise retropubik venöz pleksusa dökülür. Kavernoza venler ; korpus spongiosumu drene eden üretral venlerle birleşir ve internal pudendal vene dökülür. Penisin cilt ve ciltaltı dokularını drene eden yüzeysel dorsal ven ise eksternal pudendal vene dökülür. Özellikle derin dorsal ve kavernoza ven ile üretral venler arasında olmak üzere tüm ven sistemi arasında anastomozlar vardır.(14, 15) (Şekil 4)



Şekil 4 Dorsal penil arterler ,venler ve sinirler.(16)

2.1.3. Penisin İnnervasyonu

Penisin innervasyonu hem otonomik hem de somatik olarak sağlanır. Glans penis ve penil deriden gelen duyu alan sinir lifleri; dorsal penil sinir yolağı ile nervus pudendus katılır. Kökeni S2-S4 olan ve glans penisin parasempatik innervasyonunu oluşturan lifler nervus erigentes ile pelvik pleksusa varırlar. Bu lifler aracılığıyla da ereksiyon sağlanır. Ejekülasyon ise L1-2 spinal segmentlerden köken alan sempatik lifler aracılığıyla sağlanır.(15, 17)

2.1.4. Penisin Lenfatik Drenajı

Glans penisin ve distal üretranın lenfatik drenajı derin inguinal lenf nodlarına giderken; penis cildinin, skortumun ve perine derisinin lenfatik drenajı ise yüzeysel inguinal lenf nodlarına gider. Yüzeysel inguinal lenf nodlarının bir kısmı derin inguinal lenf nodlarına açılır ve derin inguinal lenf nodları ise hipogastrik lenf nodlarına ve ana iliak lenf nodlarına drene olurlar.(18-20)

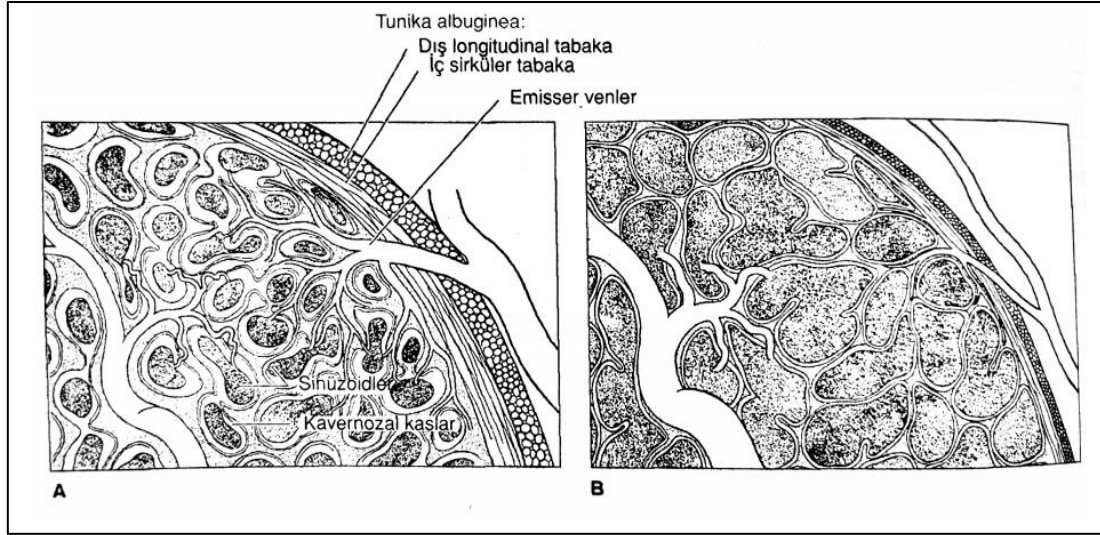
2.2.Ereksiyon Fizyolojisi

Ereksiyon ; merkezi ,periferik ve spinal sinir sistemi ile sinusodial dokular,düz kaslar ve endotel dokusunun birbirleriyle etkileşimi sonrası oluşan kompleks bir olaydır. Flask

peniste bazal alfa adrenerjik uyarı; korporal sinüzoidlerin d s kaslarını kontrakte halde tutar. İçeriye doğru rezistans artmış olmasına rağmen venöz dönüş yine de devam eder. Sin zodileri drene eden venüller ; korpus kavernozumun dış tunikasının altındaki pleksusta toplanır. Flask haldeyken sadece bazal metabolik ihtiyaç için gerekli olan kan akımı vardır.(21)

Nörofizyolojik olarak ereksiyon; refleks,noktürnal ve psikojenik olmak üzere 3 ana başlık altında değerlendirilebilir. Psikojenik ereksiyon;cinsel uyarı ile medial preoptik alan,paraventriküler çekirdek ve hipokampusun uyarılması ile gerçekleşir.Refleks ereksiyon; penisin temas etmesi ile deri,korpus kavernozum ve glanstaki sensoriyal uyarılar ;pudendal sinir ile S2-S4 teki ereksiyon merkezine ulaşıp kavernoza sinir aracılığıyla refleks arkının inhibe olması sonucunda meydana gelir. Nokturnal ereksiyon ise ponda retiküler formasyondan kaynak olarak ,cinsel uyarıansız sürede penil ereksiyonun fonksiyonu korumak amacıyla REM uykusu sırasında gerçekleşir.(22)

Ereksiyon evrelerinden ilki *latent (dolum) evresidir*. Bu evrede arteriyollerin dilatasyonu ile kan akımı hem diastol hem sistolde artar ama penis de aynı şekilde büyümeye başladığı için intrakavernoza basınç artmaz. Bu faz genelde 30 sn-1 dk arasında sürer. İkinci evre olan *t mesans evresinde* ; sin soidlere kan dolarken tunika albuginea altındaki venler arada sıkışarak kapanmaya başlar. Tunika albuginey  delen emisser (perforan) venler ise tunika albuginea içinde sıkışarak kapanır ve bu da sirkumfleks venlerin buck fasyası ile tunika albuginea arasında sıkışmasına neden olur. Bu adımlar pasif veno kl zyonun 3 aşamasını meydana getirmiş olur. Bu sırada sinüzoidlerin venöz kısmında aktif bir veno kl zyon oluşur. Bu aktif veno kl zyon Nöropeptit Y etkisi ile kasılma ve trombosit tıkaçlarının oluşmasıyla meydana gelir. T mesans evresinde kavernoöz içi basınç gittikçe artar ve diastolik basınç geçince artık sadece sistolde penise kan girer . Böylece intrakavernoza basınç 100 mm Hg ye ulaşarak koitus için yeterli sertlik oluşmuş olur ve bu faza *tam ereksiyon* fazı denir. İskiokavernoza kasın da kasılmasıyla sistolik basının üzerine (birkaç yüz mm Hg)  ıkan kavernoöz içi basınç, kavernoza arterin kan akışını engeller ve *rijid ereksiyon* fazı başlar. Bu faz priapizmin bir modelidir. Ejekülasyon sonrası uyarı kaybolur ve tüm hemodinamik olaylar tersine döner ve *det mans* meydana gelir. (14, 21)(şekil 5)



Şekil 5 Penil ereksiyon mekanizması **A:** Flask Penis Dokusu **B:** Tam Ereksiyon Fazı(10)

Ereksiyon nörolojik olarak ; kolinerjik ,adrenerjik ve non adrenerjik –non kolinerjik nöroeffektör sistemlerin ortaklaşa kontrolündedir. Adrenerjik nöronlar intrakavernozal düz kasları kasarak penisin flask halde kalmasını sağlar. Bu kasılmayı postsinaptik $\alpha 1A$ ve $\alpha 1D$ reseptörlerinin aktivasyonu ile sağlar.(23) Kolinerjik nöronlar ise asetilkolin aracılığıyla nitrik oksitin endotelden salınması yoluyla ereksiyon oluşumuna katkıda bulunur.(24)

İndükleyenler	İnhibitörler
Fentolamin	Epinefrin
Alprostadil	Fenilefrin
Fosfodiesteraz inhibitörleri	Norepinefrin
Papaverin	Efedrin
Kalsitonin gen ile ilişkili peptit(CGRP)	Metaraminol
Vazoaktif bağırsak polipeptidi(VIP)	Endotelin
Rho kinaz inhibitörleri	Anjiotensin 2
Kalsitonin	Tromboksan A2
Guanilat siklaz aktivatörü	Prostaglandin I2

Tablo 1 Ereksiyonun indüksiyon ve inhibisyonunda rol oynayan ajanlar (10)

Ereksiyonu sağlayan ana mediatör NO ‘dur. Kolinerjik ve non adrenerjik –non kolinerjik nöron terminallerinden de salınır. (10) L-Arjinin; Nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin katalizörlüğünde L-Sitrüline dönüşürken Nitrik Oksit (NO) meydana gelir. Bu işlem için oksijen gereklidir.NO ; hücre içindeki reseptörü olan soluble guanilat siklaz enzimini aktive eder ve siklik guanozin monofosfat (c GMP) üretimini arttırır. Böylece kavernoza ve arteriyel düz kaslarda dilatasyon oluşur ve ereksiyon meydana gelir. (25) (14)

NOS (Nitrik oksit sentetaz)’un 3 farklı izoformu vardır;

1-NOS tip1 : nNOS (Nöronal NOS)

2-NOS tip2 : iNOS (İndüklenebilir NOS)

3-NOS tip3 : eNOS (Endotelyal NOS)

Yakın zamanda mitokondrial NOS (mNOS) da tanımlanmıştır. NOS tip 1 ve3 temel (constitutive)(cNOS) olarak da tanımlanır. Arteriyel dilatasyon oluşturmamasından ötürü bu formlar arasında ereksiyonda en önemli rolü eNOS oynamaktadır. nNOS ereksiyonun başlangıcından, eNOS ise devam etirilmesinden sorumludur.(25) (26)

2.3.Priapizm

2.3.1. Tanım ,epidemiyoloji ve etiyoloji

Priapizm ; herhangi bir cinsel uyarı olmadan 4 saati aşan kısmi ya da tam ereksiyon halidir. Priapizm insidansı 1.5/ 100.000 dir.(27) Büyük çoğunluğu idyopatiktir. (28) Genelde seksüel yönden aktif yetişkinlerde görülür ama yenidoğan bebekler de dahil tüm yaş gruplarında görülebilmekte hatta kadınlarda klitoris priapizmi de bildirilmiştir.(14) 5-10 yaş arasında ve 20-50 yaş arasında pik şeklinde daha fazladır. Erişkinde en sık farmakolojik nedenlerden dolayı priapizm gelişirken çocuklarda en sık orak hücreli anemi nedeni gelişir.(29) Literatürde yenidoğanlarda bile çok nadiren de olsa bildirilen priapizm vakaları vardır.(30) Etiyolojik olarak priapizm hastalarında ortak nokta ; ereksiyona seksüel uyarı ya

da uyarının eşlik etmemesidir. Priapizm etyolojisinde rol oynayan faktörler tablo 2 de bahsedilmiştir.

Antipsikotik ve Antideprasan ilaçlar Trazodon, sertraline , bupripion, fluoxetine, lithium, klozapin, risperidone, thioridazine ,olanzapine, chlorpromazine
α -Adrenerjik Antagonistleri İlaçlar tamsulosin, terazosin, pirazosin ,doksazosin
Anksiyolitikler İlaçlar Hidroksizin
Antihipertansifler İlaçlar guanethidine, propranolol,hidralazin
Alkol,kannabinoidler, esrar
Hormonlar Testesteron ,GnRH
Vazoaktif Ajanlar Fentolamin,Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri,papaverin,prostoglandin E1,
Genitoüriner Nedenler Koitus sırasında yaralanma, pelvik yaralanma , ata biner tarzda yaralanma , travma , üriner retansiyon
Hematolojik Nedenler Orak hücreli anemi hastalığı , granülositik ve myeloid lösemi, talasemi, multipl myelom, hemodiyaliz, glukoz-6

fosfat dehidrogenaz eksikliği
Metabolik nedenler Amiloidoz,Gut hastalığı ,Fabry hastalığı
Tümöral nedenler Mesane,Prostat,Böbrek ,rektum,akciğer
Nörojenik Nedenler Spinal kord hasarı,sifiliz,otonomik disrefleksi,lomber disk herniasyonu,Kauda equina sendromu,spinal anestezi
Enfeksiyöz nedenler (Toksinlere bağlı olarak) Örümcek ısırığı, kuduz, sıtma, akrep sokması

Tablo 2 Priapizm Etyolojileri (21)

Priapizm ; etyolojik olarak primer,sekonder,idyopatik ;oluş nedenine göre spontan veya iatrojenik ; patofizyolojik olarak ise iskemik (düşük akımlı) veya non-iskemik (yüksek akımlı) olarak sınıflanır. Günümüzde ise genel olarak 3 ayrı şekilde sınıflanır.;

- 1- Düşük akımlı Priapizm (İskemik) (Venooklüziv)
- 2- Yüksek akımlı (Non-iskemik) (Arteryel)
- 3-Tekrarlayan (Stuttering)(Kekeme) (Rekürren)

2.3.2. Patofizyolojisi

İnsan vücudundaki düz kasların penis hariç neredeyse tamamında; düz kaslar dinlenirken relaksasyon halindedir ve fonksiyon durumunda kontrakte haldedir. Penis düz kasları ise bir günde 23 saat boyunca kontrakte halde bulunur. Ancak penis ereksiyonunda düz kaslar gevşer. Bu yüzden düz kaslarda gevşemenin artması priapizme ,kontraksiyon durumunun artması ise erektil disfonksiyona yol açar.(31)

Priapizimin fizyopatolojisi tam olarak ayrıntılarıyla açıklanamamıştır. Ancak ereksiyonda rol oynayan bazı mekanizmaların etkisinin olduğu gösterilmiştir. Kavernöz düz kasların relaksasyonunda adenosin yolağı, NO-cGMP (Nitrik oksit siklik guanozin mono fosfat) yolağı ve HO1-CO (hemoksijenaz 1 karbonmonoksit) yolağı rol oynar.Kavernözal düz

kasların kontraksiyonunda ise endotelin -1 ,nörepinefrin ,PDE 5 (fosfodiesteraz tip 5) enziminin aktivitesi ve Rho-kinaz yolağı rol oynar.(32, 33)

2.3.2.1. Düşük akımlı Priapizm (İskemik) (Venooklüziv)

Yıllık 100.000 erkekte 5.34 görülme insidansı ile en sık görülen priapizm türüdür.(28) İskemik priapizmde veno-oklüziv mekanizmada oluşan bozukluktan dolayı penise dolan arteriyel kan durur ve venöz staz gelişir. Sonrasında penis dokusunda iskemi ,düz kaslarda bozulma,endotel hasarı ve fibrozis gelişir. Düz kastaki ultrastrüktürel değişiklikler 12.saatten sonra,fokal nekroz 24.saatten sonra , fibroblast benzeri hücrelerin transformasyonu ve geniş alanların nekrozu ise 48.saatten sonra görülür. Bu yüzden iskemik priapizm ürolojik bir acildir.(34) Orak hücreli anemi gibi hiperviskosite meydana getiren durumlar da iskemik priapizme neden olabilir. (33, 35) Ama iskemik priapizmin en sık nedeni idyopatiktir.(36) Diğer nedenleri arasında; intrakavernozal papaverin veya prostoglandin uygulamaları, alfa blokerler, malignansiler sayılabilir.(Tablo 2)

2.3.2.2. Yüksek akımlı (Non-iskemik) (Arteriyel)

İskemik priapizme göre daha nadirdir ve irregüler artan kavernoözal arter akımı ile oluşan kalıcı bir ereksiyon durumudur. Genelde penise veya perineye olan travma sonrası meydana gelir ve kavernoözal veya helisin arterlerin hasarıyla arteriyokavernozal şant oluşur .En yaygın olan nedeni kruraya olan ata biner tarzdaki yaralanmalardır. Arteriyel kan akımının artması nedeniyle genelde iskemi olmaz ve bundan dolayı ağrı da nadir olur. Veno-oklüziv mekanizmalarda hasar olmadığından dolayı penisin ereksiyonu tam rijidite değil biraz daha yumuşak ve elastik kıvamdadır. Diğer nedenleri arasında; travma, konjenital vasküler anomaliler, arteriyovenöz fistüller, korpoya olan metastatik infiltrasyonların vasküler hasarı, intrakavernozal medikal uygulamalar ve penisteki cerrahi işlemler (Nesbitt korporoplastisi , derin dorsal ven arterizasyonu, soğuk bıçak internal üretrotomi) sayılabilir. (37-41)

2.3.2.3. Tekrarlayan (Stuttering, Kekeme, Rekürren)

Periyotlar halinde gelen ,tekrarlayan iskemik ataklara yol açabilen nadir görülen bir priapizm türüdür. Tam olarak fizyopatolojisi aydınlanılamamıştır ancak iskemik priapizme benzerdir.Yetişkinlerde neden en sık idyopatik iken çocuklarda ise orak hücreli anemi başta olmak üzere hematolojik hastalıklardır. Orak hücreli anemide ; orak hücreli eritrositlerin staz

yaparak mikrovasküler oklüzyon oluşturmasıyla priapizm oluşturduğu düşünülmektedir. (42, 43) Genelde uykuda başlar ve dehidratasyon, ateş, soğuk ve tekrarlayan sabah ereksiyonları kekeme priapizimini tetikler. Progresyon gösterirlerse iskemik priapizme dönerler. İskemik priapizm yaşayan her hasta tekrarlayan (kekeme) priapizmi için risk altındadır. Orak hücreli anemisi olan kişilerin hayatı boyunca priapizm olma ihtimali %42 olarak saptanmıştır ve bu hastaların %30 unda da erektil disfonksiyon gelişmektedir. (44-46)

2.3.3. Priapizm Tanısı

Priapizm tanısı genelde klinik olarak koyulur. Etyolojiyi araştırmada fizik muayene, anamnez, labaratuvar testleri ve radyolojik görüntülemeler de kullanılır. Anamnezde en değerli bilgi priapizmin süresidir çünkü priapizmin süresi arttıkça kavernoöz dokuda hasarın derecesi de artmaktadır. Anamnezde ağrı olup olmaması , daha önceden priapizm atağı olup olmaması ,kullanılan ilaçlar,uyuşturucu maddeler ya da bitkisel karışımlar, hematolojik hastalık (orak hücreli anemi, hiperkoagulopatiler ve hemoglobinopatiler) ve perineye travmalar detaylı sorgulanmalıdır.(47)

Ağrı düşük akımlı ile yüksek akımlı priapizm ayırımında faydalıdır. Düşük akımlı (iskemik) priapizmde genelde iskemiye de bağlı olara ağrı vardır ve genelde tam bir rijidite mevcuttur. Yüksek akımlı priapizmde ise genelde ağrısız ve semi-rijit korpus kavernozum ile karakterize bir priapizm tablosu mevcuttur.Yine ayırmda korporal kan gazı örneği yol göstericidir.İskemik priapizm olan hastaların korpus kavernozumundan alın aspirattan bakılan kan gazında genelde Ph <7,25 ,Po2 >30 Pco2 >60 olarak saptanır. (Tablo 3, Şekil 6)

Radyolojik olarak ise penil doppler ayırmda korporal aspiratın tamamlayıcısı olarak görev alabilir. İskemik priapizmde dopplerde korpus kavernozumda kan akımı neredeyse yok iken yüksek akımlı priapizmde kan akımı azalmamıştır hatta aksine artmış olarak izlenebilir ve doppler ile bu hastalarda psödoanevrizma ve arterio-venöz fistül gibi vasküler patolojiler de değerlendirilmiş olur. Selektif pudental arteriografi de ayırmda kullanılabilir ancak invaziv bir işlem olduğu için günümüzde yüksek akımlı priapizmin tedavisi amaçlı embolizasyon planlandığında kullanılır. (9, 22, 36) Son yıllarda bazı yayınlarda MR 'ın priapizmde arteriolo-sinozoidal fistül görüntülenmesinde,korporeal metastaz tanımlamada ve korporal trombüs saptamada faydalı olabileceğine dair bilgiler elde edilmiştir.(48)

Örnek	PH	PO2 (mmHg)	PCo2 mm(Hg)
Normal Venöz kan gazı	7,35	40	50
Normal arter kan gazı	7,4	>90	<40
İskemik Priapizm	<7,25	<30	>60

Tablo 3 Priapizmde korporal aspirattan alınan kan gazının yaklaşık değerleri(33)

(İskemik olmayan priapizmde ,normal arter kan gazında olan değerlere benzer değerlen bulunur.)

TEST ADI SONUÇ
LAKTAT 15 0,5 - 1,6
pH 6,889 7,35 - 7,45
Ca++ 1,24 1,12 - 1,32
cBase(Ecf,ox) -15.3 -
Glu 2 70 - 105
HCO3- ?9.3 -
K+ 4,1 3,4 - 5,5
Na+ 139 135 - 146
pCO2 88,0 35 - 48
p50(act) ?35.12 24 - 28
sO2 ?43.5 95 - 99
tHb ?15.5 12 - 17,5
ctCO2(B)c ?37.5 -
pO2 31,8 83 - 108
F02Hbe ?40.9 -
FHHbe ?53.2 -
ctO2e ?8.9 -
FCOHb ?3.2 -
FMetHb ?2.7 0 - 1,5

Şekil 6 Kliniğimize tekrarlayan priapizm atakları ile başvuran hastanın iskemik priapizm atağı sırasında korporeal aspirasyon ile alınan kan gazı örneği

2.3.4. Priapizm Tedavisi

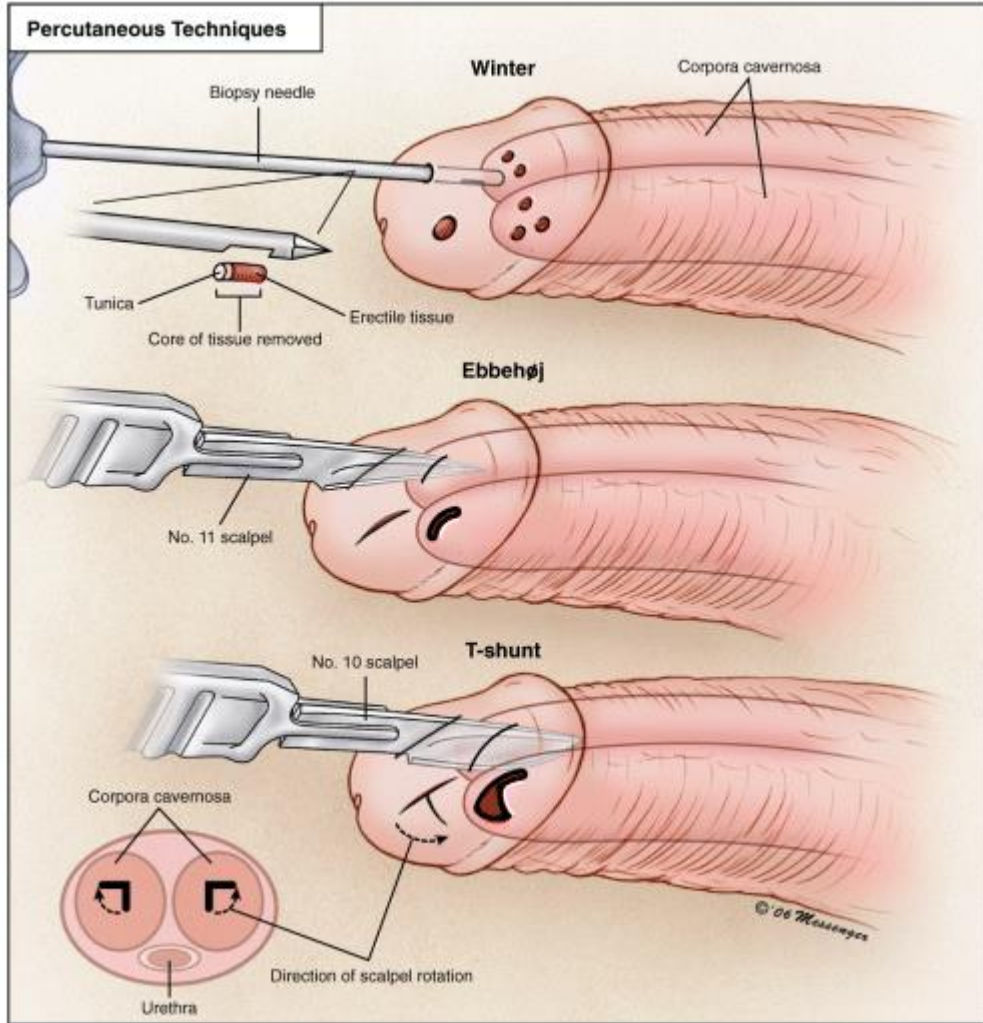
2.3.4.1.Düşük akımlı Priapizm (İskemik) (Venooklüziv) Tedavisi

Düşük akımlı priapizm ürolojik acil olduğundan dolayı hemen tedavisine başlamak gerekir. 19 Gauge kelebek iğne ile nörovasküler bandı delmemek için penisin 3 ya da 9 yönünden korpus kavernoza delinir ve aspirasyona başlanır. Korpus kavernoza'dan gelen kan koyu renkten açık renge dönünceye kadar aspirasyona devam edilir. Aspirasyon ile basınç azalır ve tekrar oksijenizasyon sağlanmış olur. Korporal aspirasyon ile %36 'ya varan rahatlama sağlar. Aspirasyon başarılı olmazsa alfa adrenerjik ajanlar veya irrigasyon tedavisine geçilir. Montague ve ark yaptığı çalışmada intrakavernozal salin solusyonu enjeksiyonunun etkili olacağına dair yeterli veri saptanamamıştır.(33) Ancak Ateyah ve ark yaptığı çalışmada soğuk salin irrigasyonu ve aspirasyonun (%66) , sadece aspirasyona (%24) oranla daha etkili olduğunu saptamışlardır.(49)

Intrakavernozal semptomimetik ajanlardan kardiyak yan etkileri daha az olan selektif alfa-1a reseptör agonisti olan fenilefrin önerilir. Epinefrin, etilefrin, norepinefrin ve metilen mavisi de intrakavernozal kullanılabilir. Fenilefrin 5-10 dakikada 1 ,salin içinde 200 µg / ml ye kadar konsantrasyon edilerek 0,5-1 ml uygulanabilir.Maksimal 1 saate 1mg dozu geçmemek gerekir.(33) Literatürde daha önce fenilefrine bağlı subaraknoid kanama ve epinefrine bağlı kardiyak arrest vakaları da bildirilmiştir.(50) İntrakavernozal semptomimetik enjeksiyonları sırasında mutlaka hastanın kardiyak monitörizasyonu yapılmalıdır ve vitalleri takip edilmelidir. Priapizmde intrakavernozal uygulanan semptomimetiklerin etkinlik ya da doz karşılaştırmalarının yapıldığı çalışmalar çok kısıtlıdır. Oral tedaviler ise iskemik priapizmde önerilmez.(36)

Kavernozal aspirasyon ve semptomimetik enjeksiyonlara rağmen detümesans sağlanamazsa cerrahi tedaviler değerlendirilir. Priapizmde yapılan cerrahilerin amacı korpus kavernoza ile glans penis,korpus spongioza ya da dorsal ven arasında bir şant oluşturarak düz kasın tekrar oksijenizasyonu sağlamaktır.(36) Perkütan olarak Winter, T –Shunt veya Ebbehøj yöntemleri kullanılarak glans penis ile kavernoza doku arasında şant oluşturulabilir.Perkütan şantlar başarısız olduğunda açık distal (Al-Ghorab) şant ya da açık proksimal şant (Quackles) gibi yöntemler de tercih edilir . Grayhack (1964) , Barry (1976)

ve Sacher (1972) gibi cerrahların da tanımladığı prosedürler literatürde mevcuttur. (51-55). (Şekil 7) Şant ameliyatları ile priapizmin tedavi başarısı yaklaşık. %75 'tir .Şant cerrahileri sonrası pıhtılaşma kaskadının oluşması ile şant kapanabilir bu yüzden şant cerrahileri öncesi antikoagülasyon önerilir. Lue ve ark yaptığı çalışmada perioperatif 325 mg asetilsalisilik asit ile 5000 ünite heparin , postoperatif te en az 5 gün boyunca 325 mg asetilsalisik asit ile klopidoğrel 75 mg alımının cerrahinin başarısını arttırdığı gösterilmiştir.(33, 56)



Şekil 7 Priapizm cerrahisinde kullanılan ve korpus kavernosum ile glans penis arasında şant oluşturma amacı taşıyan perkütan yöntemler: Winter ,Ebbehøj ve T-Shunt prosedürleri

36-48 saatten uzun süren veya tedavi edilememiş iskemik priapizmi olan hastalara; ileride priapizmin penil fibrozis ve erektil disfonksiyona yol açabileceği de düşünülerek acil penil protez implantasyonu önerilmelidir.(47, 57) Penis boyunun uzunluğunun korunması ,cerrahinin sonraki dönemlere göre daha kolay yapılabilir olması, ve hasta memnuniyetinin daha yüksek olması acil penil protez implantasyonun avantajlarındandır.(58)

2.3.4.2.Yüksek akımlı (Arteriyel) Priapizm Tedavisi

Arteriyel priapizm acil bir priapizm türü değildir bu yüzden ilk tedavi gözlemdir. Özellikle çocuklarda perineye baskı ya da buz uygulaması etkili olabilmektedir.Konservatif tedavilerle ya da kendiliğinden düzelmenin %62 oranında gerçekleşebileceği belirtilmiştir.(33) Korporeal aspirasyonun tanıyı desteklemek dışında arteriyel priapizmde yeri yoktur. Mwamukonda ve ark yaptığı çalışmada 1-3 ay süreyle androjen deprivasyonunun kavernozaal arter hasarı nedeniyle oluşan arteriyel priapizmde etkili olduğu saptanmıştır.(38) Gerilemeyen arteriyel priapizmde jel, köpük, koil veya otolog pıhtı ile selektif arteriyel embolizasyon yapılabilir. Embolizasyona cevap vermeyen veya kontraendike olduğu vakalarda cerrahi olarak pudendal veya kavernozaal arter ligasyonu da akılda tutulmalıdır.(59)

(36)

2.3.4.3.Tekrarlayan (Stuttering) Priapizm Tedavisi

Tekrarlan priapizmlerin süre ve sıklığının artması iskemik priapizm oluşma ihtimalini artırır ve bu yüzden tekrarlayan priapizmlerin 4 saatten uzun süren ve iskemik priapizm tablosu oluşturan durumları ürolojik acil kabul edilip iskemik priapizm tedavisi uygulanır. Tekralayan priapizmin patofizyolojisi ve mekanizması tam olarak aydınlatılamadığı için etkili ve güvenli tedaviler ile ilgili yayınlar yeterli değildir. Terbutalin, östrojen, GnRh analogları , baklofen , antiandrojenler, enjeksiyon formunda veya oral formda a –adrenerjik agonistler ve etilefrin gibi ajanlar tekrarlayan priapizmde tedavisinde bir seçenek olarak tanımlanmıştır. (60) Orak hücreli anemi hastalarında düşük doz PDE5 inhibitörlerinin günlük kullanımının tekrarlayan priapizm ataklarını azaltabildiği gösterilmiştir.Ancak ilacın sadece penis flask durumdayken alınması önerilmiştir.(47, 61)

2.4.İskemi- Reperfüzyon Hasarı

2.4.1. Tanım

Arteriyel veya venöz kandanki azalmaya bağlı dokularda oluşan yetersiz perfüzyon ve hipoksi durumuna iskemi denir.İskemi sonucunda dokularda oluşan metabolitlerden dolayı geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olarak hasar oluşabilir.İskemi sonrası tekrar oluşan kan akımı ile hücre içine oksijenin tekrar girmesi beraberinde dokuda bir reperfüzyon oluşturmakta, dolayısıyla belli mekanizmalarla doku hasarı olmasına ve bir takım metabolitlerin (serbest oksijen radikalleri , proteinler vb.) hücre içinde birikerek hücreye zarar vermesine neden olmaktadır. Bu hasar mekanizmasının tamamına iskemi reperfüzyon hasarı denir.(62)

2.4.2. İskemi Reperfüzyon Hasarında mekanizmalar

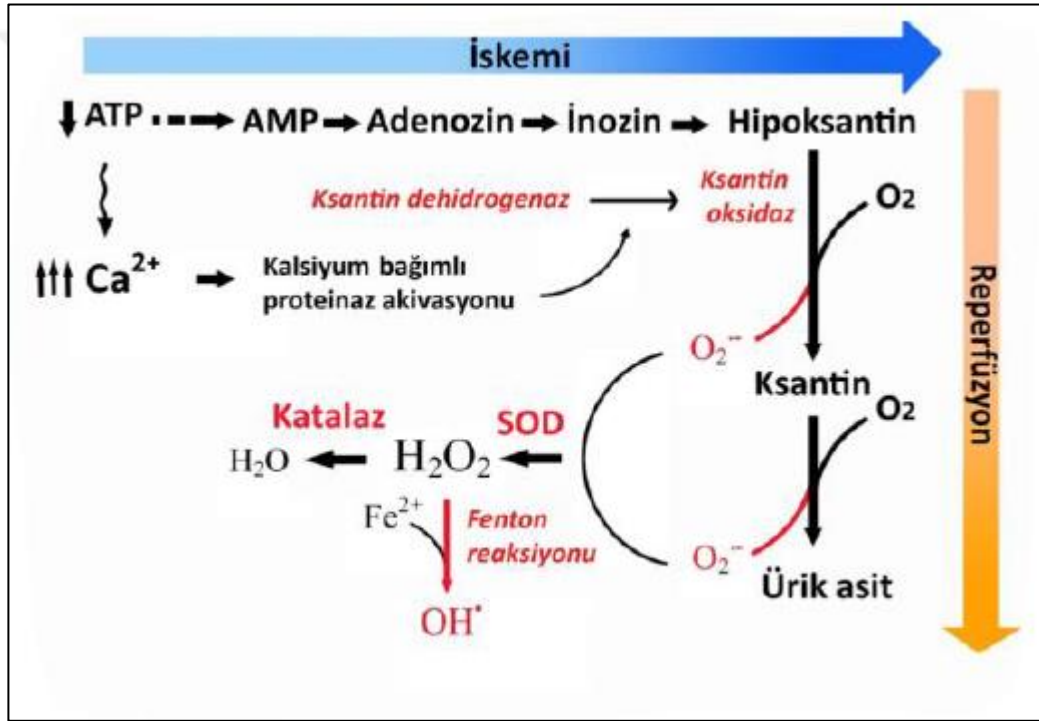
İskemi reperfüzyon hasarı;serbest oksijen radikallerinin ,komplemanların ,endotel hücrelerinde salgılanan mediatörlerin ve polimorf nüveli lokostilerin (PMNL) etkisi ile oluşan kompleks hücresel olaylar zinciridir.(63) Bu mekanizmalar birkaç başlık altında toplanabilir.

2.4.2.1.Reaktif Oksijen Türlerinin oluşumu

İskemi durumunda hücre metabolizması için gereken oksijen olmadığı için mitokondride üretilen ATP ve fosfokreatin gibi enerji kaynakları azalır, hücre aneorobik solunuma yönelir ve asidoz oluşur. ATP ye bağımlı olan Na^+/K^+ -ATPaz pompası işlevini yerine getiremez. Hücre içinde Na^+ ve Ca^{++} artar ve hücre içi kalsiyum artar .Artan kalsiyum hücre içindeki birçok enzimi inhibe eder , asidoz gelişir.İskemi süresi arttıkça hücre ve doku kaybı artar.(64, 65) İskemi sırasında kalan ATP 'ler (adenozin tri fosfat) kullanımlaya devam edeceği için yıkım ürünleri olan adenozin ve AMP birikir.

Artan kalsiyum bazı sitozolik proteazları aktive eder. Bu proteazlar hipoksantin dehidrogenaz enzimini ksantin oksidaz enzimine çevirir. Reperfüzyonla birlikte gelen oksijeni ksantin oksidaz; oksidan olarak kullanarak hipoksantinden ksantin, ksantinden de ürik asit metabolitlerinin oluşumunu sağlar ve bu mekanizmalar sonunda süperoksit anyonu oluşur.

Süperoksit (O_2^-) bir reaktif oksijen türüdür ve normalde antioksidan bir enzim olan süperoksit dizmutaz (SOD) ile hidrojen peroksit (H_2O_2) indirgenir. Eşlenmemiş elektron içermediğinden tek başına bir radikal olmayan Hidrojen peroksit de katalazın (CAT) ya da glutatyon peroksidaz (GSHPx) etkisi ile toksik olmayan metabolitlere dönüştürülür. Ama iskemi sonrası reperfüzyonla gelen oksijeni kullanan ksantin oksidaz nedeniyle süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) artar. Artan hidrojen peroksit de (H_2O_2) geçiş metallerinin (Fe^{+2}) etkisiyle Fenton reaksiyonuyla en toksik ve reaktif olan hidroksil ($OH^\bullet$) molekülüne dönüşür. Böylece artan reaktif oksijen türleri nedeniyle DNA’ da, hücre duvar lipid yapılarında ve hücre içi protein yapılarda bozulmaya yol açarak hücre oksidatif hasara neden olur. (66-69) (şekil 8)



Şekil 8 İskemi reperfüzyon hasarında ksantin oksidaz aracılığıyla meydana gelen reaktif oksijen türlerinin oluşumu (70)

Normal koşullarda süperoksit (O_2^-) ‘in hücre içindeki en büyük kaynağı mitokondridir ve burda süperoksitler süperoksit dizmutaz (SOD) aracılığıyla indirgenir. Ancak iskemi durumunda ETZ ‘de elektron akışı durur ve süperoksit oluşumu artar. Reperfüzyonda ise moleküler oksijen gelir ve ETZ ‘den elektron sızıntısı derinleşir. Böylece süperoksit ve membran yapılarının bozulmasıyla da oluşan serbest radikaller artar. Oksidatif denge reaktif oksijen türleri (ROS) tarafına kayar ve doku hasarı meydana gelir. (70, 71)

2.4.2.2. İskemi reperfüzyon hasarında polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) ve komplemanların rolü

Serbest oksijen radikalleri nedeniyle dokuda oluşan hasarla polimorf nüveli lökositler aktive olur, kemotaksis ve endotel hücre ile lökosit adhezyonu oluşur. Hasar bölgesine ulaşan nötrofil ve makrofaj gibi fagositik hücreler de serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırır. Reperfüzyonda mikrovasküler geçirgenliğin ana sorumlusun bu lökositlerin olduğu gösterilmiştir. Kollajenaz, elastaz başta olmak üzere proteazlar ve IL-12, IL-6, TNF α , IFN γ , IL-1, PAF gibi mediatörler de polimorf nüveli lökositler aracılığıyla serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırır.(72-74)

Kompleman sisteminin iskemi reperfüzyon hasarına etkisi tam olarak aydınlatılmasa da ; C5a, C3b, C3a ve C5b-9 proinflatuar komponentleri kompleman sisteminde asıl rolü oynadığı düşünülmektedir. C5a ve C3a lökositlerin aktivasyonunu sağlayarak ICAM-1, PECAM -1, E-selektin ve P-selektin aracılığıyla kemotaksiye ve sonrasında da serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur.(75, 76)

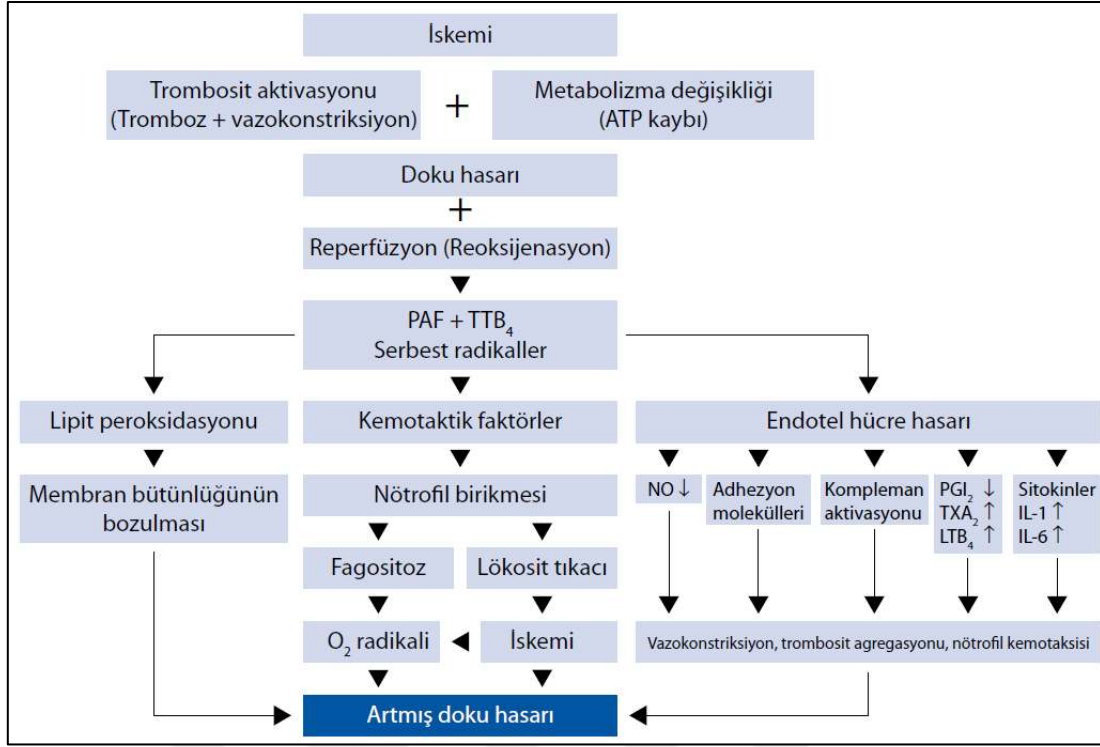
Polimorf nüveli lökositler (PMNL) ; kırmızı kan hücrelerine kıyasla yaklaşık 2000 kat daha vizkoz bir yapıdadır ve 2 kat daha büyüktür. Aktive olan PMNL aracılığıyla trombosit, lökosit ve endotel arasında adhezyon ve bu moleküllerin oluşturduğu tıkaçlar mikrovasküler tıkanıklığa neden olur. “No-reflow” fenomeni olarak da adlandırılan bu süreç; endotel, lökositler ve diğer mediatörlerinin ortak olarak görev yaptığı bir hasar mekanizması olarak iskemi reperfüzyon hasarında büyük rol oynar.(77, 78)

2.4.2.3. İskemi reperfüzyon hasarında endotel hücresinin, Nitrik oksitin (NO) ve eNOS' un rolü

Endotel hücreleri iskemi reperfüzyon hasarında kritik bir yer teşkil etmektedir. Çünkü endotel hücreleri hasarın hem nedeni hem de hedefi konumundadır. Endotel; serbest oksijen radikallerinin de etkisiyle prostoglandinler , büyüme faktörleri , endotelin , nitrik oksit , GM-CSF , PAF , tromboksan a2 ve IL-1 gibi mediatörler salgılar. Kendi salgıladığı kollajenazlar ile de endotel hücresinin bazal membranını hasarlayarak aynı zamanda iskemi reperfüzyon

hasarı için hedef konumunda olur. Endotelde üretilen iki önemli molekül olan Nitrik oksit ve Endotelinin dengesi mikrovasküler hemostazda önemli rol oynar. Nitrik oksitin arteriyel dilatasyon ve venöz vazokonstriktör etkisinin tam antagonist etkisinde görev yapan endotelin; iskemi reperfüzyon hasarında dengeyi kendi yönüne kaydırarak arteriyel vazokonstrisyon ve venöz vazodilatasyon gerçekleştirir.(79, 80)

Nitrik oksitin immün sistemi güçlendirme, vasküler geçirgenliğin düzenlenmesi, serbest oksijen radikallerini uzaklaştırma, lökosit ile endotelin etkileşmesini engelleme ve vazodilatasyon gibi etkileri vardır. Nitrik oksit oluşumunda görevli olan Nitrik oksit sentetaz ' ın (NOS) 3 formundan biri olan endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS); normalde endotel hücrelerinde nitrik oksit üretir. eNOS ; Nitrik oksit oluşumunda önem arz eden L-Arjinin veya tetrahidrobiopterin yokluğunda superoksit ve serbest oksijen radikallerinin yapımına yönelir ve bu durum “ eNOS uncoupling “ olarak adlandırılır. İskemi reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikalleri artar ve artmış olan superoksit Nitrik oksit ile reaksiyona girerek peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit (ONOO-) çok toksik bir serbest oksijen radikalidir ve iskemi reperfüzyon hasarını daha da artırır. Serbest oksijen radikallerinin de artmasıyla Nitrik oksit de azalır. Böylece nitrik oksitin endotel hücrendeki koruyucu etkisi ortadan kalkarak iskemi reperfüzyon hasarı da derinleşir.(66, 81-84) Şekil 9 da iskemi reperfüzyon hasarındaki aşamalar özetlenmiştir.(85)



Şekil 9 İskemi reperfüzyon hasarında mekanizmaların özet hali(85)

2.4.2.4.İskemi - reperfüzyon hasarı ve HIF1A

HIF-1 transkripsiyon faktörü hipoksi durumunda dokunun hayatta kalmasını sağlayan genlerin uyarılmasına öncülük eder. HIF1A ve HIF-1 β olmak üzere iki alt birimden meydana gelir . HIF-1 β yapısal bir alt birimken HIF-1 α ise hipoksiye yanıtta görev alan oksijen duyarlı bir alt birimdir. HIF1A ‘nın yarı ömrü normal şartlar altında 5 dakikadır ve çabuk yıkılır fakat hipoksi durumunda bir dizi sinyal aktivasyonu ile etkisi artar. HIF1A hipoksi sırasında oksijenin taşınması ve kullanımını, glikolitik metabolizmayı, mitokondriyal fonksiyonu, oksidatif strese karşı savunmayı ve hücrenin hayatta kalmasını etkileyebilecek genlerin ekspresyonunu tetikler. HIF1A’ nın ekspresyonunun artmasının yaptığı etkiyi kullanan bilimsel çalışmalar, iskemik reperfüzyon hasarının tedavisinde veya önlenmesinde etkili bir modalite olabileceğini düşündürmektedir .(86-88)

2.5.Hiperbarik Oksijen Tedavisi

2.5.1. Tarihçesi

1662 tarihinde Henshaw tarafından körüklü ve kapaklı olarak tasarlanan *domicilium* adı verilen , yüksek ve düşük basınç verilebilen bir kapalı odada ilk hiperbarik sistem tanımlanmıştır. 1775 te oksijenin varlığı Priestly tarafından keşfedilmiş ancak toksik olduğu düşünülerek yeterince kullanılamamıştır. 1868 de karbonmonoksit toksikasyonunda kullanılabileceği gösterildikten sonra 1870 de Bert tarafından fizyolojik olarak oksijenin faydaları raporlanmıştır. İngiliz donanması 1930’lu yılların sonlarına doğru oksijeni dekompresyon hastalığında kullanmaya başlamıştır. Long ve End 1942’de hayvan çalışmalarında karbomonoksit toksikasyonunu hiperbarik oksijen tedavisi ile tedavi etmişlerdir. Kan ve doku fizyolojisinin de daha aydınlanması ile 1960 da Sharp tarafından karbonmonoksit toksikasyonun ve 1961 ‘ de Boemre ve Brummelkamp tarafından gazlı gangrenin tedavavisinde etkili olduğunu saptanmıştır. Amsterdamda ilk uluslararası Hiperbarik oksijen kongresi 1963 ‘te yapılmış ve sonrasında sürekli gelişmiş ve birçok endikasyonda daha kullanılmıştır.Türkiye ‘de de 1984’te GATA Haydarpaşa Hastanesinde ilk Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim dalı kurularak hiperbarik oksijen tedavisinin Türkiye’de öncüsü olmuştur.(89-91)

Hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği ile birçok hastalıkta kullanılmasının akabinde; Avrupa Su altı ve Baromedikal Topluluğu (EUBS) ve Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (ECHM) tarafından hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları tanımlanmıştır.(92)

2.5.2. Tanım ve teknik

HBO tedavisi; deniz seviyesinin üzerindeki (1 ATA) bir basınçta hastalara kapalı bir ortamda aralıklı olarak %100 oksijen solutularak uygulanan sistemik etkili bir tedavi yöntemidir.(93) ATA (atmosphere absolute) olarak tanımlanan mutlak atmosfer basıncının katları şeklinde uygulanır. 1 ATA 735 mm Hg ‘ya ya da 1 kg/cm² ‘ ye denk gelir.1.4 ATA ve daha üstünde bir basınçla uygulanan %100 oksijen tedavisi hiperbarik oksijen tedavisi olarak adlandırılır. Çoğunlukla tedavi 2-3 ATA arasındaki değerlerde uygulanır ancak 6-7 ATA gibi yüksek değerlerde de dekompresyon hastalığı gibi bazı endikasyonlarda uygulanabilmektedir. Endikasyona göre kabin basıncı ve tedavi süresi belirlenir .45 ile 300 dk arasında değişen tedavi süreleri mevcuttur..

Tek kişilik (Monoplace) ya da çok kişilik Multiplace) tanklarda uygulanabilmektedir. Multiplace kabinlerin en büyük avantajı tedavi sırasında hastaya müdahale edilebilme olanağı olmasıdır ancak uygulama, bakım ve personel açısından daha maliyetlidir. Kritik hastalar öncelikle olmak üzere tüm hastalar tedavi öncesi tam bir fizik muayeneden geçirilmelidir. Juguler veya subklaviyan kateterlerin pnömotoraks riski olması ve dekompresyon sırasında ciddi sıkıntılara yol açabilme tehlikesi nedeniyle santral kateter ihtiyacı olan hastalarda femoral kateter tercih edilmelidir. (93, 94) (Şekil 10 ve 11)



Şekil 10 Tek kişilik (Monoplace) Hiperbarik Oksijen Kabini



Şekil 11 Çok kişilik (Multiplace) Hiperbarik Oksijen Kabini

2.5.3. Hiperbarik oksijenin tedavisinin etki mekanizmaları

2.5.3.1.Hiperbarik oksijen tedavisinin fiziği

Hiperbarik oksijen etki mekanizmasında gaz kanunları geçerlidir.Bu kanunlar üzerinden fizyolojik ve biyokimyasal olarak hiperbarik oksijenin etkileri meydana gelir.

Dalton kanununa göre gaz karışımının toplam basıncını, karışımda yer alan her elementin kendi basınçlarının toplamı oluşturur.Buna göre de inspire ettiğimiz havayı yaklaşık %78 azot,%21 oksijen ve yüzde 1 oranında da diğer argon,karbondioksit gibi diğer gazlar oluşturmakta ve toplam basınç bu gazların basınçları toplamına eşittir. Dalton kanunu göz önüne alındığında deniz seviyesindeki atmosfer basıncı 1 ATA'dır (760 mm Hg) ve oksijen %21 olarak hesaplandığında yaklaşık oksijen parsiyel basıncı 160 mm Hg ya da 0,2 ATA olarak hesaplanır.(95)

Boyle kanununa göre belirli bir kütlede ve sabit bir sıcaklıkta bir gazın hacmi ile gazın basıncının arasında ters orantı vardır. $P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$ olarak formülize edilir. Basınç

arttıkça gazın hacmi küçüleceği için dekompresyon hastalığı ve gaz embolisinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği bu kanuna göre açıklanabilir.(96)

Charles kanununa göre gaz sıkıştıkça ortam ısının artar. Hiperbarik oksijen tedavisi sırasında ateşi olan hastaların vücut sıcaklarının daha da artması ve hastanın konvülziyon ihtimalinin artması bu kanunla açıklanabilir.Bu yüzden hiperbarik oksijen sistemlerinin iklimlendirmesi de önem teşkil etmektedir.(97)

Henry kanunu göre sabit olan bir ısıda; bir sıvı veya dokuda çözünebilen bir gazın miktarı, aynı gazın parsiyel basıncı ile doğrusal orantıda ilişki gösterir. Hiperbarik oksijen tedavisinde verilen gazın tamamı oksijen olduğu için ; kanın plazmasındaki çözünen oksijenin miktarı da artacaktır.(91, 95)

2.5.3.2.Hiperbarik oksijen tedavisinin fizyolojik olarak etkileri

2.5.3.2.1. Hiperbarik oksijenin basınç etkisi

Hiperbarik oksijen basınç etkisini direkt ya da parsiyel oksijen basıncını arttırarak gösterebilir.Gazlı gangren hastalığında HBO doğrudan basınç etkisiyle doku içindeki gazın hacmini azaltarak kan dolaşımını artırır. Gaz hacmi azalacağı için dokudaki bası etkisi de azalacağı için ağrı da geriler.Aynı şekilde dekompresyon hastalığı ve gaz embolisinde hiperbarik oksijenin doğrudan basıncının etkisiyle hava kabarcıklarının hacimleri küçülür ve tedaviye olumlu etki gösterir. (98)

Henry yasasının da savunduğu üzere normal şartlarda hemoglobin tamamen oksijene doymuş durumda olduğu için HBO ile hemoglobine daha fazla oksijen bağlanamaz ancak plazmada çözülmüş oksijeni arttırılabilir. HBO tedavisi ile plazmada çözünen oksijen miktarı arttırılarak kandaki oksijenin parsiyel basıncı artmış olur ve dokulara daha çok oksijen taşınabilir. HBO tedavisi; karbonmonoksit zehirlenmesi,hipoksik durumlar ve derin anemilerde bu mekanizma ile fayda sağlayabilir. (99)

2.5.3.2.2. Hiperbarik oksijenin antibakteriyel ve antitoksik etkisi

Hiperbarik oksijen bakterilerin fonksiyonlarını ihhıbe eden serbest oksijen radikallerinin oluşumunu sağlar. Antioksidan savunma sistemleri yeterince gelişmemiş olan ve katalaz, glutatyon peroksidaz , superoksit dizmutaz ve myeloperoksidaz gibi antioksidan enzimleri olmayan aneorop bakterilerin DNA yapısı hasara uğrar. Hiperbarik oksijen tedavisi florokinolonlar, aminoglikozitler ve vankomisin gibi bazı antibiyotiklerin additif ya da sinerjistik etkileşim mekanizması ile etkinliğini artırır. Bakteriyel hücresel duvarından antibiyotiğin oksijen bağımlı olarak olan geçiş mekanizmasında hiperbarik oksijen pozitif yönde katkı sağlar. Aynı zamanda HBO etkisiyle artan parsiyel oksijen basıncı sayesinde konak immün sistemi güçlenir. HBO ; clostridium perfringensin ürettiği alfa toksinin üretimini azaltarak gazlı gangren hastalığının tedavisine de katkı sağlar. (8, 100-102)

2.5.3.2.3. Hiperbarik oksijenin yara yeri iyileşmesi üzerine etkisi

Hiperbarik oksijen tedavisi; iskemi, inflamasyon, doku hasarı üzerine lokal ve sistemik olarak etki eder. Yara yeri iyileşmesine inflamasyon, proliferasyon, rejenerasyon ve epitelizasyon evrelerinin tamamında farklı mekanizmalarla fayda sağlar. (103)(104) (105, 106) HBO etkisiyle normal dokuda vazokonstriksiyon olur ama plazmada çözünen oksijenin artması ve mikrovaskülerizasyonun da artmasıyla dokulara giden oksijen miktarı azalmaz aksine artar. Travmatik yaralanmalarda, yanıklarda ve kompartman sendromu gibi patolojilerde hiperbarik oksijenin bu vazokonstriktör etkisi sayesinde ödem de azalmış olur. Hipoksik ortamda artmış damar geçirgenliğinin artan oksijenle düzeltilmesi de hiperbarik oksijenin bir diğer antiödem etkisidir. HBO anjiogenezi , fibroblast proliferasyonunu indükler, kollajen sentezini artırır ve iskemi reperfüzyon hasarına bağlı olarak gelişen lökosit adezyonunu azaltır. (107-109)

2.5.3.3. Hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları

HBO tedavisi yeterli kanıt olmamasına rağmen son 50 yılda birçok hastalığın tedavisinde kullanılmış ve son zamanlarda tekrar popüler olması nedeni ile de bu konu ile ilgili yayınlar artmıştır. Bazı ülkelerde endikasyonlar geniş tutulurken bazı ülkelerde ise sadece faydası bilimsel olarak kanıtlanmış tedaviler endikasyon dahilinde tutulmaktadır.

Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Committee For Hyperbaric Medicine) (ECHM) tarafından 2004 yılında yapılan 7. Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansında ; ayrıntılı bir endikasyon listesinin olduğu bir klavuz yayınlanmıştır. Kılavuz; Hiperbarik oksijenin hastaya ciddi fayda sağladığı ve kuvvetle uygulanması önerilen endikasyonları *tip 1(Type-1 indications)*, hastaya pozitif etki gösterdiği saptanan ve uygulanmasını önerilen endikasyonları *tip 2(Type-2 indications)* , opsiyonel olarak önerilen endikasyonları *tip 3 (Type-3 indications)* ve üzerinde çalışmalar olan ancak kanıt düzeyi yeterli olmayan endikasyonları da *diğer endikasyonlar (Other indications)* olarak ayırmıştır. Her endikasyon da kanıt düzeyine (level of evidence) göre belirtilmiştir.(Tablo 4) (110)



CONDITION	ACCEPTED			NON ACCEPTED		
	Level of Evidence			Level of Evidence		
	A	B	C	D	E	F
Type I						
CO poisoning		X				
Crush syndrome		X				
Prevention of osteoradionecrosis after dental extraction		X				
Osteoradionecrosis (mandible)		X				
Soft tissue radionecrosis (cystitis)		X				
Decompression accident			X			
Gas embolism			X			
Anaerobic or mixed bacterial anaerobic infections			X			
Type II						
Diabetic foot lesion		X				
Compromised skin graft and musculocutaneous flap			X			
Osteoradionecrosis (other bones)			X			
Radio-induced proctitis / enteritis			X			
Radio-induced lesions of soft tissues			X			
Surgery and implant in irradiated tissue (preventive action)			X			
Sudden deafness			X			
Ischemic ulcer			X			
Refractory chronic osteomyelitis			X			
Neuroblastoma Stage IV			X			
Type III						
Post anoxic encephalopathy			X			
Larynx radionecrosis			X			
Radio-induced CNS lesion			X			
Post-vascular procedure reperfusion syndrome			X			
Limb replantation			X			
Burns >20 % of surface area and 2nd degree			X			
Acute ischemic ophthalmological disorders			X			
Selected non healing wounds secondary to inflammatory processes			X			
Pneumatosis cystoides intestinalis			X			
Others indications						
Post sternotomy mediastinitis				X		
Stroke				X		
Sickle cell disease				X		
Malignant otitis externa				X		
Acute myocardial infarction				X		
Femoral head necrosis				X		
Retinitis pigmentosa					X	
Tinnitus					X	
Interstitial cystitis					X	
Facial (Bell's) palsy					X	
Cerebral palsy						X
Multiple sclerosis						X
Fetoplacental insufficiency						X

Tablo 4 Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları (110)

2.5.3.4.Hiperbarik oksijen tedavisinin kontraendikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisinin bilinen tek mutlak kontreandikasyonu; tansiyon pnömotoraks gibi hayatı tehdit eden bir tabloya yol açabilmesi nedeni ile tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Rölatif olarak ise kontraendikasyonları ise tablo 5’ te özetlenmiştir.Bu hastalarda fayda ve zararları dikkatlice değerlendirilerek hasta bazında karar verilmelidir. (111, 112)

Obstruktif akciğer hastalığı
Yakın zamanda geçirilmiş kulak ya da göğüs cerrahisi
Üst solunum yolu enfeksiyonu
Klostrofobi
Kontrolsüz ateş
Gebelik durumu
Nöbet geçirme öyküsü
Akciğer röntgeninde bül ya da bleb görünümü

Tablo 5 Hiperbarik oksijenin rölatif kontraendikasyonları (111, 112)

2.5.3.5.Hiperbarik oksijen tedavisinin komplikasyonları ve yan etkileri

Hiperbarik oksijen tedavisinin genelde tolere edilebilen yan etkileri ile karşılaşılır ancak nadiren de olsa hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabileceğinden dikkatli olunması gereklidir. En sık yan etki barotravmalardır ve genelde orta kulakta meydana gelir. Çoğunlukla spontan geriler ancak nadiren timpanik membranda yırtık oluşabilir. Çok nadir efüzyonlu otit oluşabildiği de bildirilmiştir.İkinci en sık komplikasyon ise sinüslerdeki barotravmalardır.Sinüslerin ve orta kulağın barotravmaları genelde valsalva manevraları,eşitleme tekniği ve timpanostomi tüpleri ile tedavi edilebilir. Mekanik ventilatöre

bağlı olan ve hiperbarik oksijen tedavisi planlanan hastalara ise öncesinde miringotomi yapılırsa timpanik membran rüptürü engellenebilir. Pulmoner barotravma ise akciğerlerde parankimal ya da plevral bir hastalık olmadığı müddetçe çok beklenmeyen bir komplikasyondur. Karbonmonoksit zehirlenmesinin tedavisinde verilen HBO tedavisi sırasında pulmoner ödem oluşumu literatürde bildirilmiştir.(113-116)

Oksijen toksisitesi ise bir diğer önemli komplikasyondur ve en sık kendini lens deformasyonuna bağlı olarak oluştuğu düşünülen myopi ile gösterir.Çoğunlukla 1 hafta içinde spontan geriler.Ama oksijen toksisitesi bazen santral sinir sisteminde etkili olup nadiren de olsa konvülsiyonlar oluşturabilir. Bu riskin 3 ATA dan yüksek ve 120 dakikaya aşan tedavilerde oluşabileceği düşünülmektedir.(91, 96, 117)

2.5.4. Hiperbarik oksijen tedavisi ve iskemi reperfüzyon hasarı

Normal şartlar altında bakıldığında;iskemi reperfüzyon hasarında oksijen verilmesinin serbest oksijen radikallerinin arttıracağı öngörülmektedir ancak yapılan çalışmalarda HBO tedavisinin paradoksal olarak dokuda olumlu etkileri olabileceği saptanmıştır.İlk kez 1989 yılında iskemik cilt flepleri üzerinde yapılan bir çalışmada; reperfüzyonu takiben verilen HBO tedavisinin flep ömrüne pozitif yönde etki gösterdiği saptanmış ve bu şaşırtıcı sonuç daha sonradan iskemi reperfüzyon hasarında HBO tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalara öncülük etmiştir.(6)

Sonrasında çeşitli iskemi reperfüzyon hasarı modellerinde farklı uygulama dozları ve protokoller uygulanmıştır HBO tedavisinin ; çizgili kas, ince bağırsak, karaciğer, kalp kası, testis dahil olmak üzere birçok iskemi reperfüzyon hasarı modellerinde kullanılarak olumlu sonuçlar alındığı çalışmalar raporlanmıştır. İskemi reperfüzyon hasarında iyileştirici etkisini; PMNL ‘ in endotele yapışmasını, doku ödemi, lipid peroksidasyonu, apoptozis azaltarak ve mikrosirkülasyonu arttırarak gösterdiği düşünülmektedir.(108, 118-124)

3. MATERYAL VE METOD

İskemik priapizm modelinde HBO tedavisinin iskemi reperfüzyon hasarına etkilerinin araştırıldığı bu deneysel çalışma öncesinde Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı ‘ndan 03.02.2021 tarihinde 2021/ 02/ 02 karar numarası ile onay alındı. Deney ; Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesindeki şartlara uygun olarak Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi ‘nde gerçekleştirildi.

3.1.Deney Hayvanlarının özellikleri

Çalışmada kullanılan ratlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve uygulama Merkezi’nden temin edildi. Çalışmada ortalama ağırlıkları 325,5 (263-390) (SD: 33,8) olan ,3-4 aylık Wistar –Albino türünde 34 adet erkek rat kullanıldı..Hayvanlar çalışma öncesi ve sırasında $23 \pm 2^{\circ} C$ oda sıcaklığında , 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde ve standart yem ve su ile beslenerek yaşatıldı. Deney öncesi tüm ratlar tartıldı ve grupların ortalama ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Tablo 6) (Şekil 12)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Rat Ağırlık ortalama ve standart sapma	328,1 $\pm$ 37,9	323,6 $\pm$ 31,6	332,875 $\pm$ 43,3	325,3 $\pm$ 24,5

Tablo 6 Deneyde kullanılan ratların gruplara göre ağırlık ortalamaları ve standart sapmaları



Şekil 12 Standart kafeslerde standart yem ve su ile beslenen ratlar.

3.2. Anestezi Uygulanması

Deneklerin anestezisi ; dissosiyatif anestezik olan ketamin hidrokloride (Ketalar® %10 ,Eczacıbaşı İlaç - İstanbul) 90 mg/kg dozunda ,sedasyon ve düz kas gevşetici etkisi olan ksilazin (Rompun® %2 , Bayer Türk Kimya- İstanbul) 10 mg/kg dozunda intramuskuler olarak verilerek sağlandı.

3.3. Çalışmadaki deney grupları ve priapizm modeli

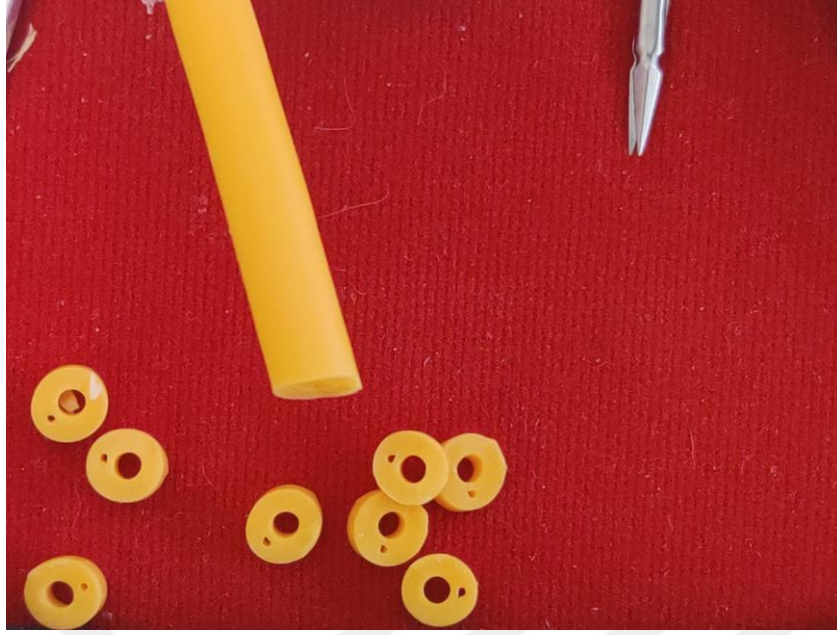
Deneyde toplamda 34 rat (n:34) kullanıldı ve bu 34 rat 4 gruba ayrıldı.. (Tablo 7)

Deney Grubu	Hayvan Sayısı
Grup 1 : Sham	7
Grup 2 : Priapizm (iskemi) ve reperfüzyon (I /R)	10
Grup 3: Priapizm + HBO (I/R + HBO)	10
Grup 4: HBO	7

Tablo 7 Çalışma gruplarının özet tablo hali

Grup1 (n :7) Sham grubu olarak seçildi ve ratlara hiçbir işlem yapılmadan deney sonuna kadar normal yaşam alanlarında standart beslenme ile takip edildi.Ratlar deney sonunda sakrifiye edilerek penektomi uygulandı. Histopatolojik ve biyokimyasal inceleme amaçlı kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 2 ‘ de (n:10) bulunan ratlara intramuskuler uygun dozajda anesteziyi takiben asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak priapizm modeli oluşturuldu.Model oluşturulurken daha önceki yapılan çalışmalarda kullanılan enjektör –vakum uygulaması ve konstrüktör bant uygulaması kullanıldı.(125) Daha önceden 16 f foley sondadan 2 mm ‘ lik kesitlerde kesilmiş parçalardan oluşturulan konstrüktör bantlar hazırlandı. (Şekil 13)



Şekil 13 Foley sondadan konstrüktör bant yapımı

50 cc'lik beslenme enjektörü (çam uçlu enjektör) ucu penis boyutuna uygun kesildikten sonra uç kısmına konstrüktör bant takıldı. Sonrasında enjektör penis köküne kadar itilerek vakum cihazı çalışma prenbi ile benzer bir şekilde negatif basınç oluşturuldu . Ereksiyon oluşturulduktan sonra venöz geri dönüşün engellenmesi ve priapizm oluşması amaçlı foley sondadan kesilen 2mm lik konstrüktör bant enjektörün ucundan penis köküne itildi ve model tamamlandı (Şekil 14 ve 15)

4.saatin sonunda konstrüktör bant çıkarıldı ve priapizm sonlandırıldı.İşlem sonrası ratların idrar çıkışlarının olduğu izlendi..Sonrasında reperfüzyon aşamasında ratlar1 hafta normal yaşama alanlarında standart beslenme ile bekletildi ve akabinde sakrifiye edilerek penektomi uygulandı. Histopatolojik ve biyokimyasal inceleme amaçlı kan ve doku örnekleri alındı. (Şekil 16)



Şekil 14 Enjektör yardımı ile priapizm modeli oluşturma

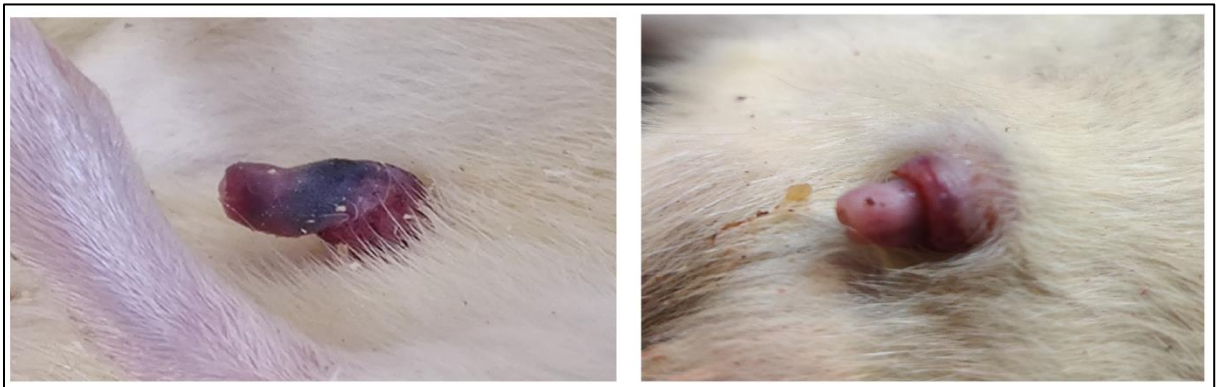


Şekil 15 Konstrüktör bant takıldıktan sonra oluşan priapizm modeli



Şekil 16 Solda Grup 2 (I/R) ‘ deki ratlardan birinin konstrüktör bant çıkarıldıktan hemen sonrasında çekilen makroskopik fotoğraf, sağda ise aynı ratın 1 hafta boyunca reperfüzyonda kaldıktan sonra penektomi öncesi çekilen fotoğrafı gösterilmiştir.

Grup 3 (n:10) ‘ te bulunan ratlara grup 2 ‘ deki gibi priapizm modeli oluşturup 4. saatin sonunda konstrüktör bant çıkarıldı. Sonrasında aynı gün başlamak üzere günde 1 seans 2,5 ATA basınçta denek hayvanları için özel olarak yapılmış oksijen tankında 7 gün boyunca hiperbarik oksijen tedavisi verildi. Sonrasında ratlar sakrifiye edilerek penektomi uygulandı. Histopatolojik ve biyokimyasal inceleme amaçlı kan ve doku örnekleri alındı.



Şekil 17 Solda Grup 3 (I/R+ HBO) ‘ deki ratlardan birinin konstrüktör bant çıkarıldıktan hemen sonrasında çekilen makroskopik fotoğrafı, sağda ise aynı ratın 1 hafta HBO tedavisi altıktan sonra penektomi öncesi çekilen fotoğrafı gösterilmiştir.

Grup 4 (n:7) ' te bulunan ratlara ise priapizm modeli oluşturmadan günde 1 seans 2,5 ATA basınçta 7 gün boyunca hiperbarik oksijen tedavisi verildi. Ardından ratlar sakrifiye edilerek penektomi uygulanarak histopatolojik ve biyokimyasal inceleme amaçlı kan ve doku örnekleri alındı.



şekil 18 Penektomi işlemi öncesi penisin disseksiyonu

3.4.Ratlara Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması

Grup 3 ve 4 te bulunan ratlara günde 1 kez 7 gün toplamda 7 seans hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı.Hiperbarik oksijen tedavisi için denek hayvanları için özel olarak imal edilmiş 100 x60 mm boyutlarında ratların dışardan da takip edilebildiği akrilik pencereli ve maksimum 4 ATA basına kadar çalışabilen hiperbarik oksijen kabini kullanıldı. Tedavi öncesinde kabin 5 dakika süre ile %100 oksijen ile yıkandı.Sonra kabinin içindeki basınç 10 dakikalık bir sürede kademeli olarak arttırılarak 2.5 ATA basına ulaşıldı.Bu basınçta 60 dakikalık bir tedavi uygulandı ve sonrasında 15 dakikada yine kademeli olarak dekompresyon sağlanarak toplamda 90 dakika olacak şekilde seans tamamlandı. (şekil 17 ve 18)



Şekil 19 Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan kabin



Şekil 20 Kabine ratların yerleştirilmesi ve tedaviye başlanması.

3.5.Histopatolojik inceleme

Düzce Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı'nda histopatolojik inceleme yapıldı. Penektomi işlemi sonrasında penis sagittal olarak ikiye bölünerek yarısı patolojik inceleme için diğer yarısı biyokimyasal inceleme için ayrıldı.

Histopatolojik inceleme için alınan dokular %10 'luk formaldehitte 6- 8 saat kasetlenerek fikse edildi. Sonrasında dokular oda sıcaklığında parafin ile bloklandı. Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak kavernoöz yapıları ve genel histolojik özellikleri incelemek amacıyla hematoksilin Hematoksilin&Eozin ve Gomori Trikrom ile boyandı.

Preperatlar bu konuda tecrübeli ve grupların özelliklerinden habersiz bir histopatolog tarafından ışık mikroskobu ile; ödem, konjesyon, kronik inflamasyon , PMNL aktivasyonu , hemoraji, üretral epitel dejenerasyonu , epitelde hiperplazi, ülserasyon, fibrozis ve osteoid metaplazi parametrelerine bakılarak ayrıntılı olarak incelendi. Ülserasyon parametresi yok

/var olarak sınıflandırılırken diğer parametrelerin tamamı 0, 1, 2, 3 (0= yok, 1= hafif, 2=orta, 3= şiddetli) değerlerinden oluşan semikantitatif bir skorlama ile sınıflandırıldı.

3.6.Biyokimyasal inceleme

Biyokimyasal analizlerin tüm süreçleri Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında Biyokimya uzmanı tarafından yürütüldü. Ratlardan alınan 3 cc ' lik sistemik kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine yerleştirildi. +4 derece 3000 rpm ' de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri polipropilen ependorf tüplerine alınarak - 80 ° 'de saklandı. Penisten alınan ve biyokimyasal incelemede kullanılacak doku örneğinde korpus kavernozaumu içeren kısmı olacak şekilde tüm ratların patolojilerindeki aynı bölge ayrılarak -80 ° C'de biyokimyasal analiz dönemine kadar bekletildi.

Doku örnekleri analiz için PBS (Phosphate-buffered saline) ile yıkandı ve homojenizatör (Heidolph DIAX 900) ile homojenize edildi. Kan ve doku örnekleri ayrı kaplarda numaralandırıldı ve ELISA testleri için hazır hale getirildi. (Şekil 19 ve 20)



Şekil 21 Doku ve kan örneklerinin düzenlemesi ve analiz öncesi hazırlanması



Şekil 22 Doku örneklerinin homojenize edilmesi

Ratlardan alınan sistemik kan ve penil doku örneklerinden ayrı ayrı olarak; oksidan – antioksidan dengesinde rol oynayan katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px), ereksiyonu yöneten başlıca mediatörlerden olan nitrik oksit (NO)’i uyaran ve arteriyal vazodilatasyonda rol oynayan endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS), ve doku hipoksisine duyarlı olarak düzeyi artan hipoksi ile indüklenebilir faktör 1a (HIF-1A) çalışıldı

Parametrelere özgü kullanılan ELISA kitleri firmadan (ELK Biotechnology ,WUHAN,PRC) temin edildi. Alınan ELISA ticari kitlerinin LOT numaraları ve katalog numaraları aşağıda belirtildiği gibi kaydedildi;

1- GPX1(Glutathione Peroxidase 1) ELISA Kit , Cat no:ELK1928, Lot: 17555664330

2- CAT(Catalase) ELISA Kit, Cat no: ELK1318, Lot:17555663166

3- NOS3(Nitric Oxide Sythase 3,Endothelial) ELISA Kit, Cat no:ELK1500,

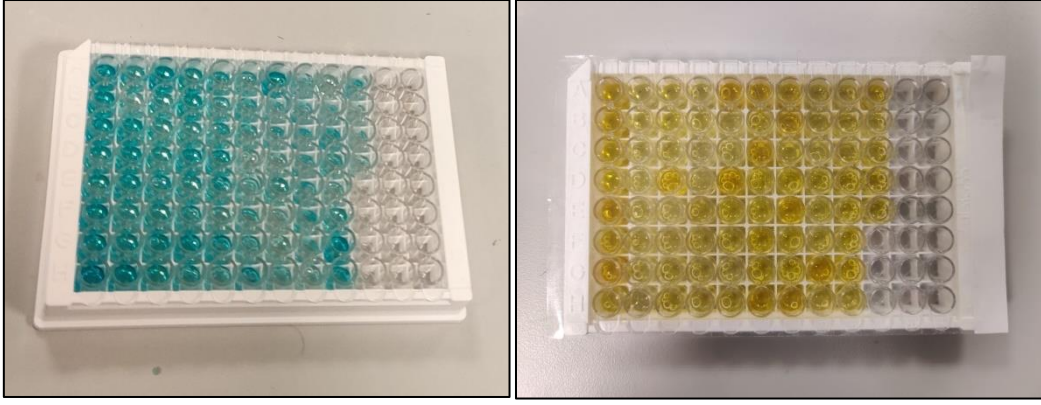
Lot: 17555663454

4- HIF1aN(Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha Subunit Inhibitor) ELISA Kit Cat

No:ELK4964 ,Lot: 17555672264

Her parametrenin analiz aşaması kit protokolüne uygun olarak basamaklar takip edilerek tamamlandı.4 farklı belirtecin ELISA kit protokolü benzerdi.Kitlerde Sandwich enzim immünassay yöntemi test prensibi olarak belirlendi. Kitler oda sıcaklığında dengelendi. Kitlerdeki mikrotitre plakası,çalışılan numuneye özgü bir antikorla önceden kaplı olduğu için ilk 8 kuyuya talimatlara göre kademeli olarak seyreltilmiş 100 µL standart çalışma Tamponu eklendi.34 adet kuyuya kan örnekleri ,34 adet kuyuya homojenize edilmiş doku örnekleri 100µL olacak şekilde yerleştirildi ve 37°C'de 80 dakika inkübe edildi. Sonrasında plakadaki sıvı atıldı ve her kuyuya 200µL Yıkama Tamponu eklenerek 3 kez yıkandı. Daha sonra her kuyuya 100µL Biotinylated Antibody çalışma solüsyonu eklendi. 37°C'de 50 dakika inkübe edildikten sonra tekrar 3 kez yıkama tamponu ile yıkanarak her kuyucuğa 100µL Streptavidin- Horseradish Peroxidase (HRP) çalışma solüsyonu eklendi ve 37°C'de 50 dakika inkübe edildi. Sonrasında 5 kez daha yıkanarak , her kuyucuğa 90µL TMB eklendi ve 37°C'de 20 dakika daha inkübe edildi. (Şekil 21)Son olarak enzim –substrat reaksiyonu ;her kuyuya sülfirik asit çözeltisi(stop solüsyonu) ilave edilerek sonlandırıldı.

Stop solüsyonu sonrası hiç bekletilmeden numuneler Biotek –Epoch marka PCR cihazı kullanılarak 450 nm dalga boyunda çalışıldı. Çıkan absorbans değerleri her kitin kendi protokolündeki standart değerleri ve eğrisi göz önüne alınarak Curve expert programı vasıtasıyla GPX1 için ng/ml ,CAT için U/mL, eNOS için ng/ml ve HIF1A için de pg/ml değerlerine dönüştürüldü.



Şekil 23 Solda resimde plate 'e TMB Substrat solüsyonu eklendikten sonra örneklerin farklı absorbanlarda maviye dönüşmesi,sağda resimde ise plate 'e Stop Solusyonu eklendikten sonra tüm örneklerin sarı renge dönüşmesi ve tepkimenin sona ermesi gösterilmiştir.

3.7.İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki tüm değişkenlerin uygun tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi, grup varyanslarının homojenliği varsayımı ise Levene testi ile incelendi. Normallik varsayımını sağlamayan değişkenlere Box-Cox transformasyonu uygulandı. Grup karşılaştırmalarında One-Way ANOVA (post hoc: Hochberg, Dunnett C ve T testleri) ve Kruskal–Wallis (post hoc: Dunn testi) testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Fisher-Freeman-Halton (post hoc: Bonferroni testi) testiyle incelendi. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS V.22 programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme süreci Düzce Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

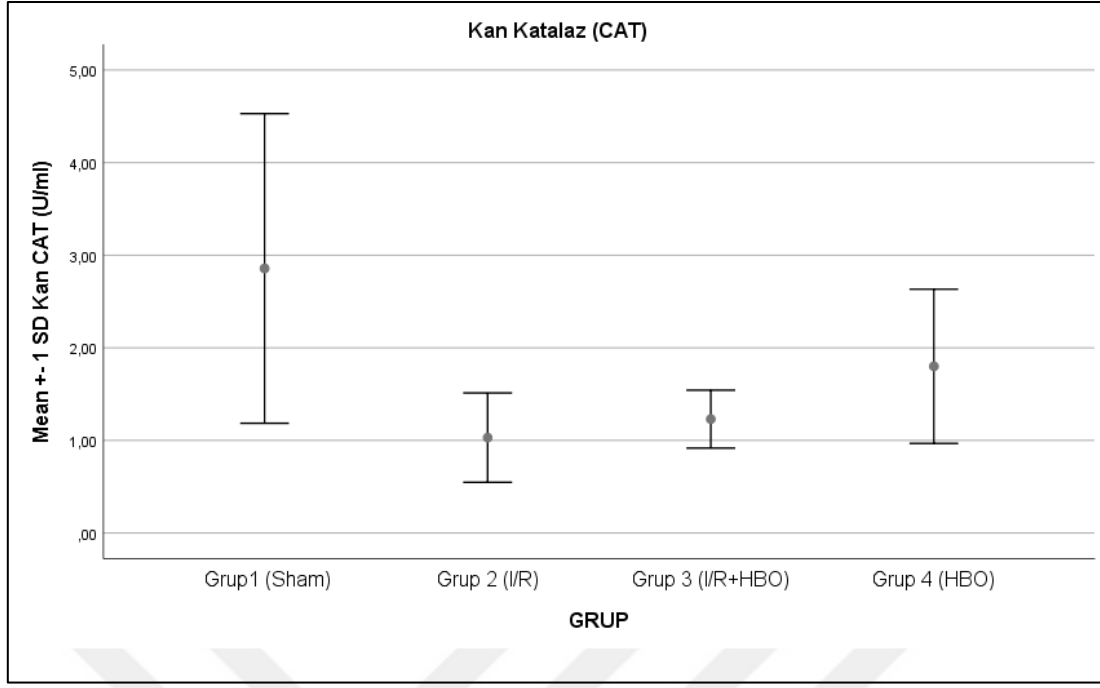
Ratlardan alınan kan ve doku örneklerinden ayrı ayrı olarak 4 ELISA kiti de çalışıldı ve bunların sonuçları istatistiksel olarak ayrı ayrı hesaplandı. Sistemik kandan alınan örneklerde çalışılan CAT,GPX,HIF1a ve eNOS değerlerinin ortalama , standart sapma , minimum , maksimum ve p değerleri ayrıntılı olarak tablo 8 de verilmiştir.

		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p
Katalaz (CAT) (Kan) (ünite/ ml)	Grup1 (SHAM)	7	2.86	1.67	1.00	5.70	0.001
	Grup2 (I/R)	10	1.03	0.48	0.10	1.90	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	1.23	0.31	0.90	1.90	
	Grup4 (HBO)	7	1.80	0.83	0.70	3.10	
Glutasyon Peroksidaz (GPX) (Kan) (ng/ ml)	Grup1 (SHAM)	7	112.47	56.16	15.60	168.70	0.634
	Grup2 (I/R)	10	141.21	50.76	71.00	231.30	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	130.80	63.30	64.70	255.40	
	Grup4 (HBO)	7	109.67	58.23	41.20	187.40	
	Grup1	7	38.90	4.86	30.40	44	

Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1a (HIF1A) (Kan) (pg/ ml)	(SHAM)						0.028
	Grup2 (I/R)	10	270.49	678.36	32.90	2200	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	228.11	568.94	24.40	1846.70	
	Grup4 (HBO)	7	689.67	1032.38	35.40	2200	
Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) (Kan) (ng/ ml)	Grup1 (SHAM)	7	2.01	1.05	0.80	3.70	0.536
	Grup2 (I/R)	10	2.59	1.76	0.80	4.90	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	2.02	2.35	0.40	7.90	
	Grup4 (HBO)	7	1.33	0.86	0.30	2.60	

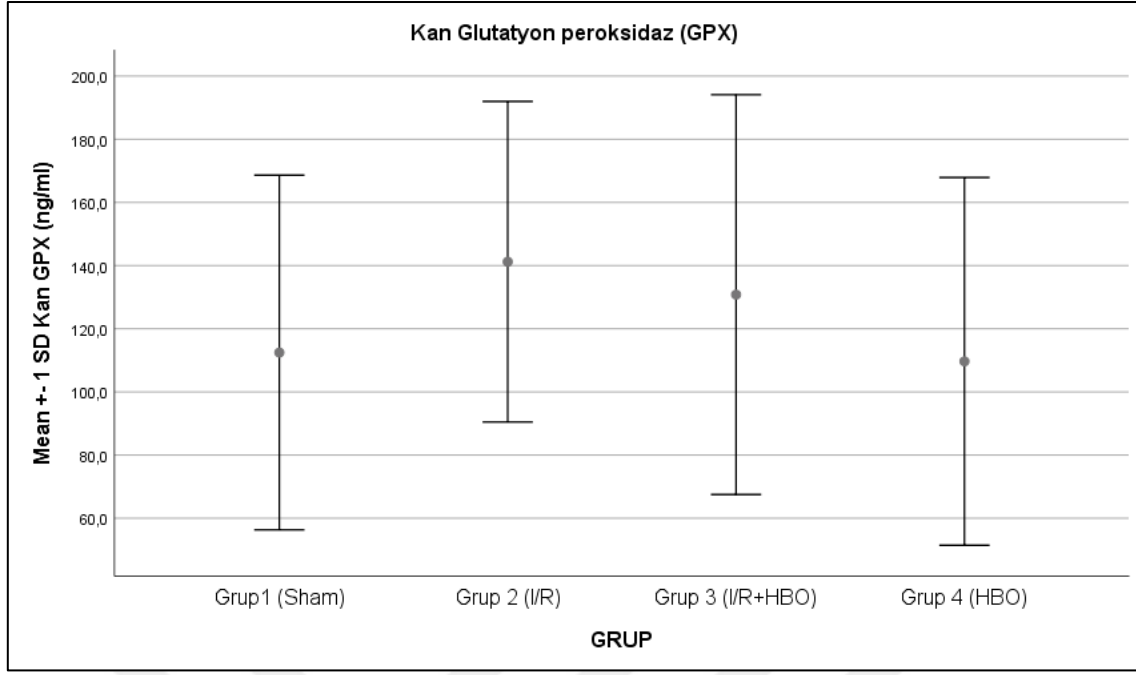
Tablo 8 Gruplara göre sistemik kandan alınan kan örneklerindeki biyokimyasal sonuçlar

Sistemik kanda ölçülen CAT ve HIF1a değerleri arasında anlamlı fark varken ;GPX ve eNOS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$ Tablo 8).



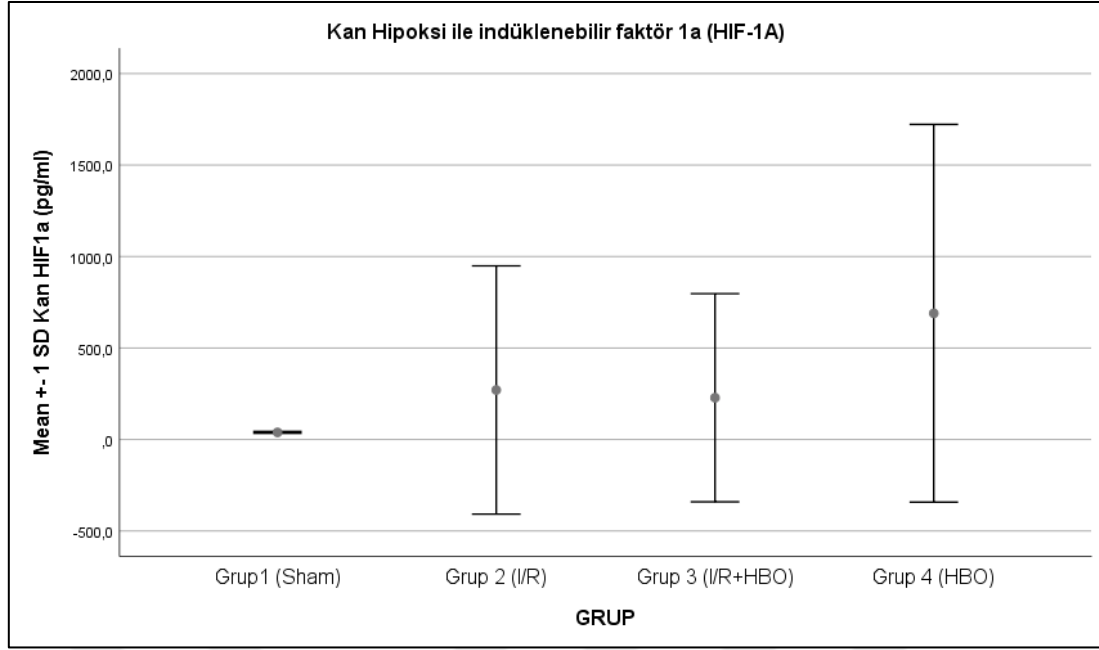
Grafik 1 Sistemik kandan alınan örneklerden çalışan Katalaz (CAT) ‘ın gruplar arasında karşılaştırmalı grafiği (Error Bar Plot)

Grup 1 de sistemik kanda ölçülen CAT değeri, Grup 2 ($p=0.001$) ve Grup 3 ($p=0.005$) te ölçülen değerlerden anlamlı düzeyde daha yüksekti. CAT değeri için Grup 2 ile Grup 3 ($p=0.996$), Grup 2 ile Grup 4 ($p=0.416$) ve Grup 3 ile Grup 4 ($p=0.728$), Grup 1 ile Grup 4 ($p=0.183$) arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktu.(Grafik 1)

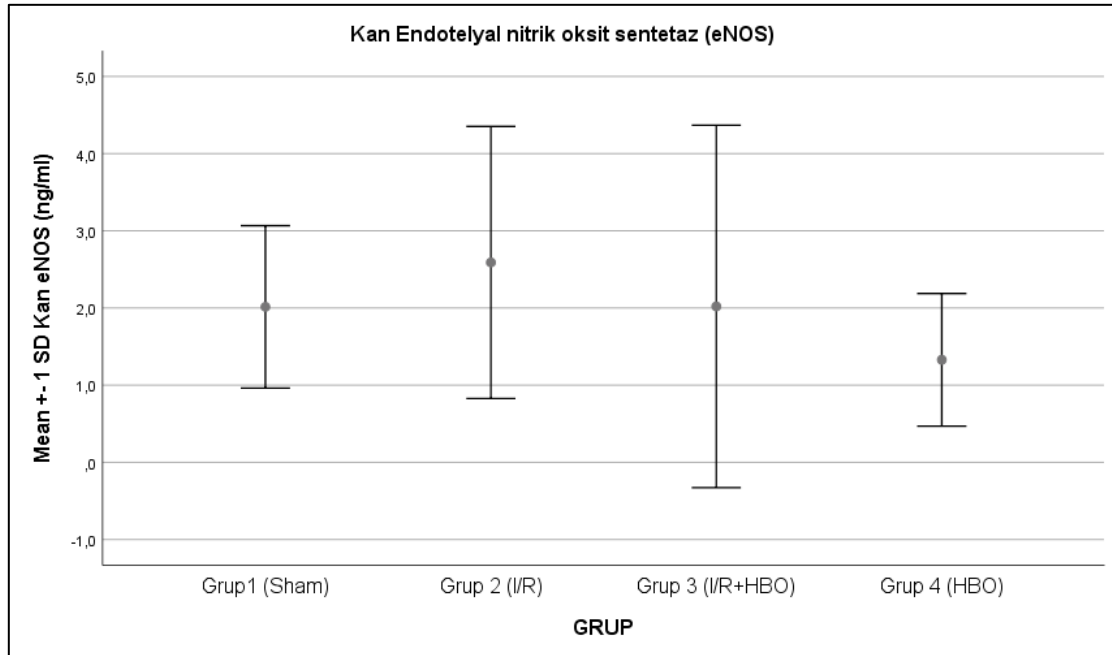


Grafik 2 Sistemik kandan alınan örneklerden çalışan Glutasyon Peroksidaz (GPX) ‘ın gruplar arasında karşılaştırmalı grafiği

Grup4 ‘te sistemik kandan ölçülen HIF1a değeri, Grup 1 ‘de ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.021$). Kan HIF1a değeri için Grup2 ile Grup 3 ($p=0.996$), Grup 1 ile Grup 2 ($p=0.496$), Grup 1 ile Grup 3($p=0.986$) , Grup 2 ile Grup 4 ($p=0.384$) ve Grup 3 ile Grup 4 ($p=0.164$) arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktu.(Grafik 2)



Grafik 3 Sistemik kandan alınan örneklerden  alışan Hipoksi ile ind kylenebilir faktör 1 a (HIF1A)‘nın gruplar arasında karşılaştırmalı grafiği



Grafik 4 Sistemik kandan alınan örneklerden  alışan Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ‘ın gruplar arasında karşılaştırmalı grafiği

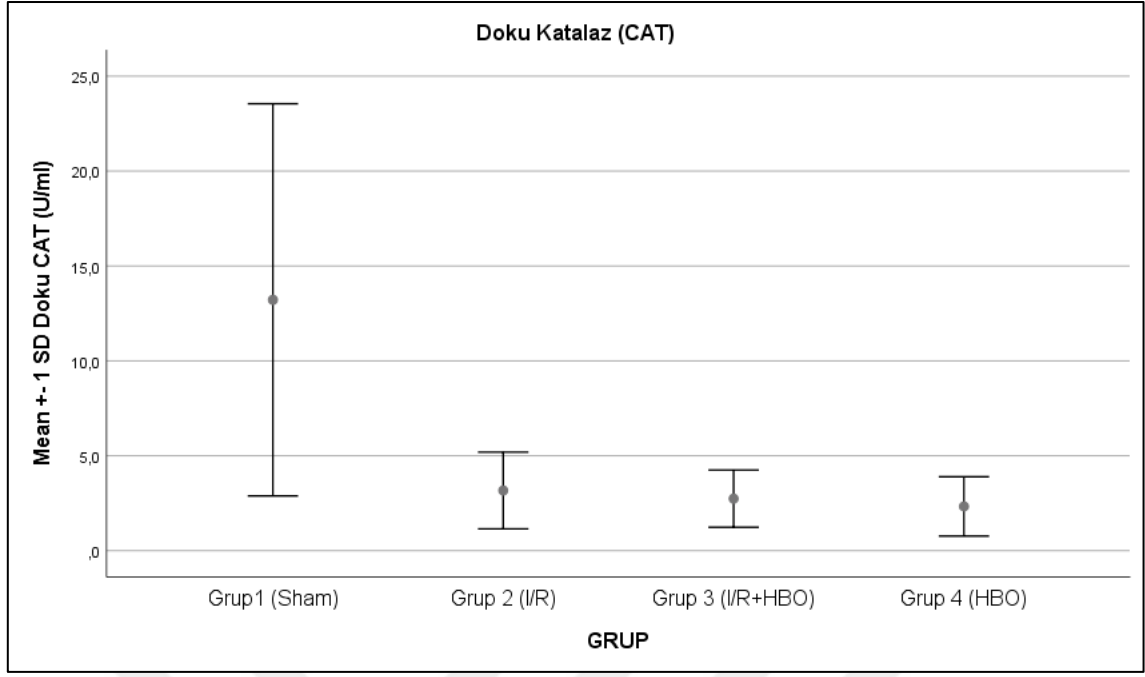
		n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p
Katalaz (CAT) (Doku) (ünite/ ml)	Grup1 (SHAM)	7	13.21	10.33	5.40	34.30	<0.001
	Grup2 (I/R)	10	3.17	2.02	1.50	8.50	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	2.74	1.51	1.40	6.70	
	Grup4 (HBO)	7	2.33	1.56	.80	5.70	
Glutasyon Peroksidaz (GPX) (Doku) (ng/ ml)	Grup1 (SHAM)	7	105.70	56.73	51.70	204.70	0.012
	Grup2 (I/R)	10	65.48	46.80	21.90	166.40	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	86.84	64.71	44.20	214.70	
	Grup4 (HBO)	7	167.43	70.60	58.20	245.30	
Hipoksi ile indüklenabilir faktör 1a (HIF1A) (Doku) (pg/ ml)	Grup1 (SHAM)	7	762.91	988.25	86.10	2200	0.424
	Grup2 (I/R)	10	606.02	855.93	94.20	2200	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	286.33	525.94	56.80	1777.30	
	Grup4 (HBO)	7	249.66	213.71	87.00	630.80	
Endotelyal nitrik oksit	Grup1 (SHAM)	7	3.69	2.97	1.40	10.10	58
	Grup2	10	1.16	.60	.50	2.10	

sentetaz	(I/R)						0.011
(eNOS)	Grup3						
(Doku)	(I/R+HBO)	10	1.53	.82	.70	3.30	
(ng/ ml)	Grup4						
	(HBO)	7	3.26	3.56	.70	11.00	

Tablo 9 Penil dokudan alınan örneklerin gruplara göre sınıflandırılmış biyokimyasal sonuçları

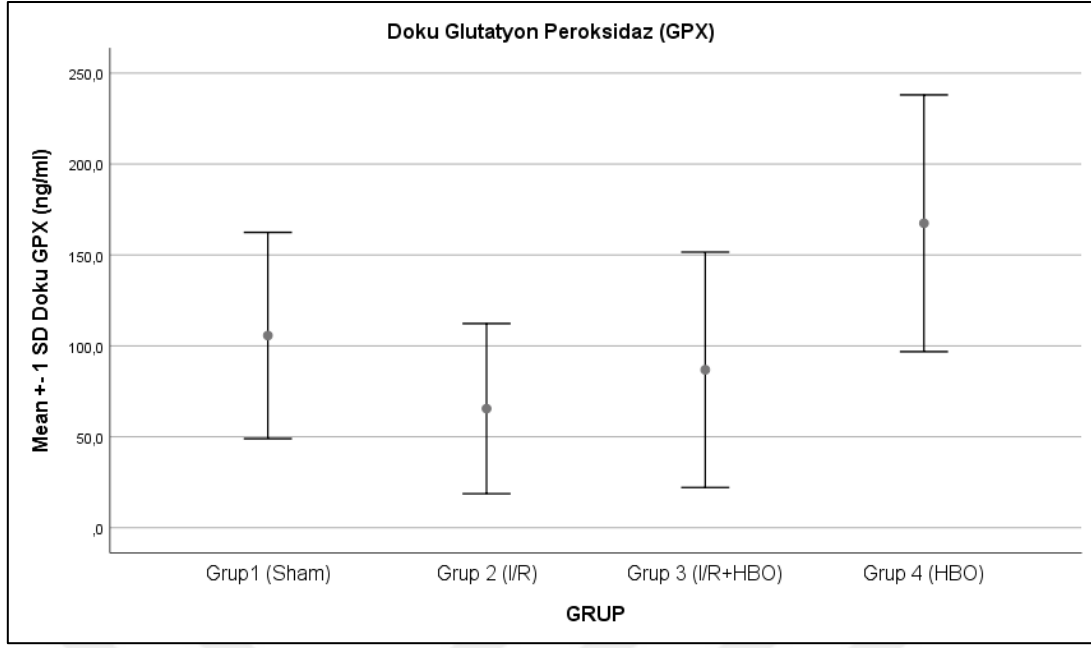
Gruplar arasında CAT(Doku), GPX(Doku) ve eNOS(Doku) değerleri bakımından anlamlı düzeyde bir fark varken ($p<0.05$), HIF1a değerinde anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 8)

Grup1 'de ölçülen CAT(Doku) değeri, Grup 2 ($p=0.001$), Grup 3 ($p<0.001$) ve Grup 4 ($p<0.001$) 'te ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti. CAT (Doku) değeri için Grup 2 ile Grup 3 ($p=0.999$), Grup 2 ile Grup 4 ($p=0.999$) ve Grup 3 ile Grup 4 ($p=0.999$) arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktu.



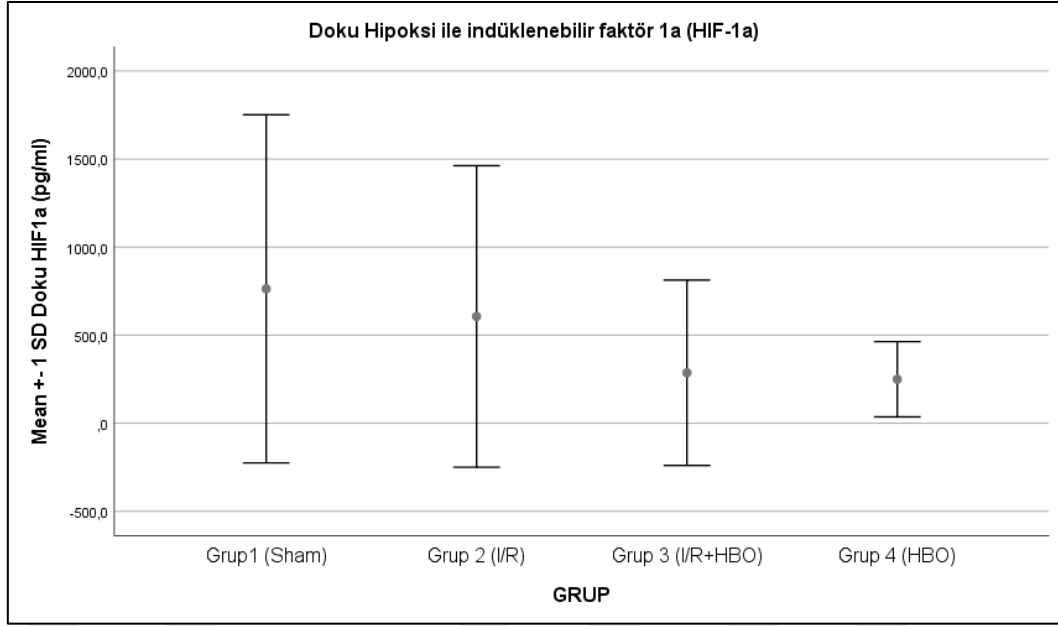
Grafik 5 Penil dokudan alınan kandan çalışan Katalaz (CAT) 'ın gruplar arasında karşılaştırmalı grafiği

Grup 4 'te ölçülen GPX(Doku) değeri, Grup 2 'de ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.009$). GPX(Doku) değeri için Grup 2 ile Grup 3($p=0.960$), Grup 1 ile Grup 2 ($p=0.678$), Grup 1 ile Grup 3 ($p=0.986$) , Grup 1 ile Grup 4 ($p=0.307$) ve Grup 3 ile Grup 4 ($p=0.058$) arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktu.

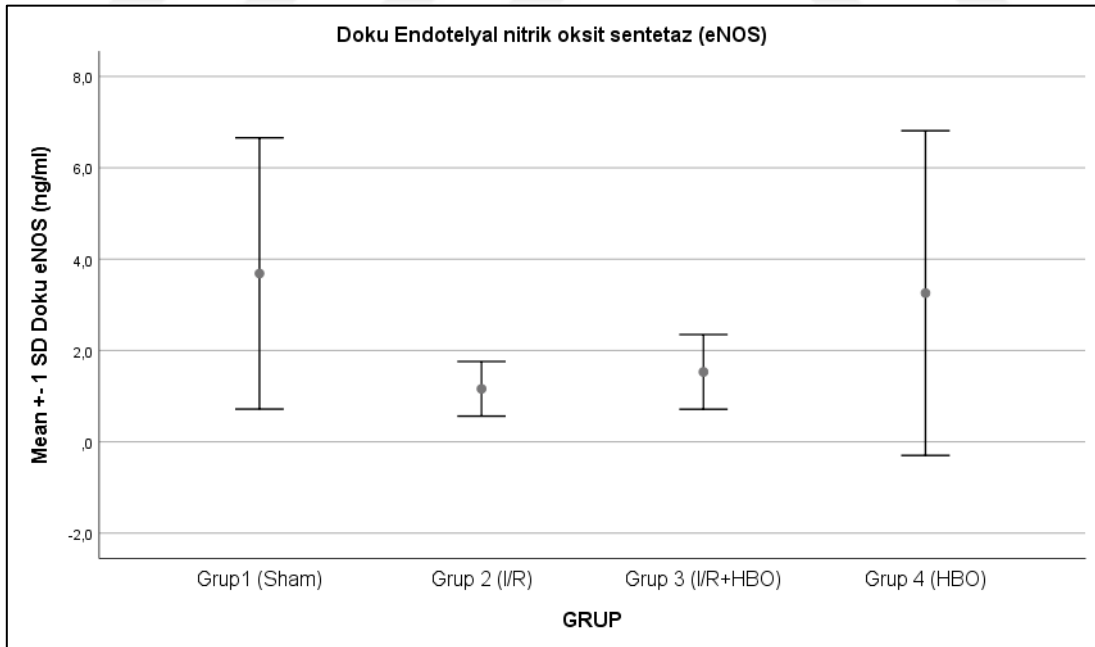


Grafik 6 Penil dokudan alınan kandan çalışan Glutasyon Peroksidaz (GPX) 'ın gruplar arasında karşılaştırmalı grafiği

Grup 1 'de ölçülen eNOS (Doku) değeri, Grup 2 'de ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.011$). eNOS (Doku) değeri için Grup2 ile Grup3 ($p=0.773$), Grup2 ile Grup4 ($p=0.148$), Grup1 ile Grup3 ($p=0.156$), Grup1 ile Grup4 ($p=0.893$) ve Grup3 ile Grup4 ($p=0.785$) arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktu.



Grafik 7 Penil dokudan alınan kandan çalışan Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 a (HIF1a)'nın gruplar arasında karşılaştırmalı grafiği



Grafik 8 Penil dokudan alınan kandan çalışan Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) 'ın gruplar arasında karşılaştırmalı grafiği

4.2.Histopatolojik Bulgular

Patoloji preparatları ışık mikroskopu ile değerlendirilerek; ödem, konjesyon, kronik inflamasyon , PMNL aktivasyonu , hemoraji,üretral epitel dejenerasyonu , epitelde hiperplazi, ülserasyon, fibrozis ve osteoid metaplazi parametrelerine bakılarak skorlama sistemi ile skorlandı. Sonuçlar Tablo 10 da detaylı olarak verilmiştir.

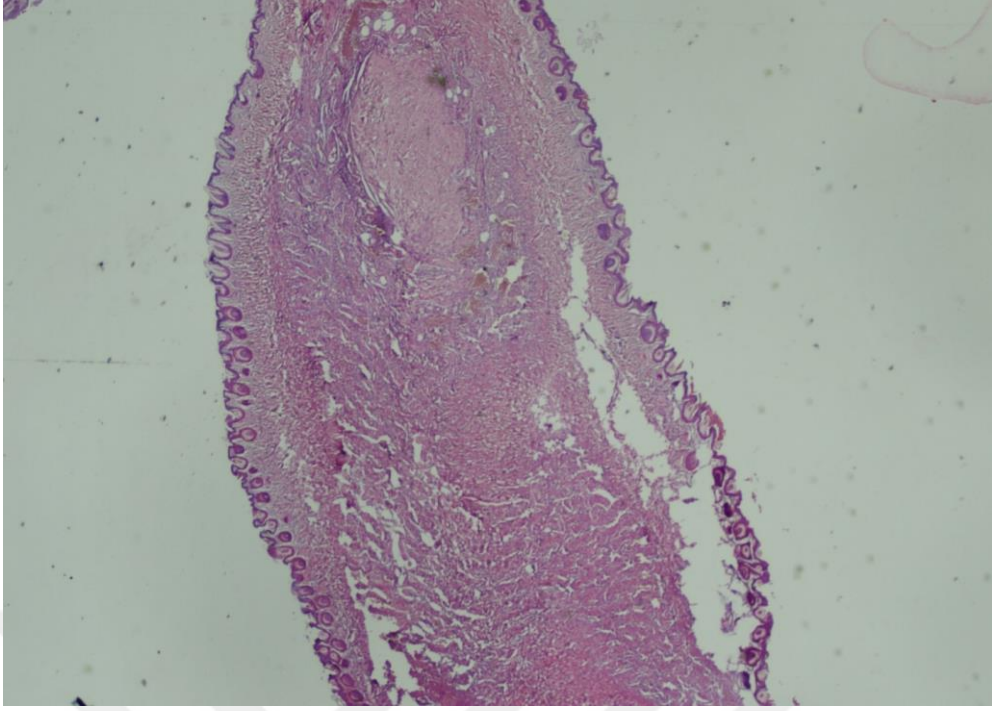
	Grup	n	Medyan (Q2)	Q1	Q3	Min	Max	p
Ödem	Grup1 (SHAM)	7	1	1	1	1	1	0.075
	Grup2 (I/R)	10	1	1	1	0	1	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	1	1	1	1	2	
	Grup4 (HBO)	7	1	0	1	0	1	
Konjesyon	Grup1 (SHAM)	7	2	1	2	1	3	0.264
	Grup2 (I/R)	10	1	1	2	0	2	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	2	1	2	0	2	
	Grup4 (HBO)	7	1	1	2	0	2	
	Grup1 (SHAM)	7	0	0	0	0	1	
	Grup2	10	1	1	2	0	2	

Kronik inflamasyon	(I/R)							0.002
	Grup3 (I/R+HBO)	10	0	0	1	0	1	
	Grup4 (HBO)	7	0	0	0	0	0	
PMNL Aktivasyonu	Grup1 (SHAM)	7	0	0	0	0	0	0.008
	Grup2 (I/R)	10	1	0	1	0	2	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	0	0	0	0	1	
	Grup4 (HBO)	7	0	0	0	0	0	
Hemoraji	Grup1 (SHAM)	7	2	1	2	1	2	0.002
	Grup2 (I/R)	10	0	0	0	0	1	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	1	0	1	0	2	
	Grup4 (HBO)	7	0	0	1	0	1	
Fibrozis	Grup1 (SHAM)	7	1	1	1	1	1	0.277
	Grup2 (I/R)	10	1	1	1	1	1	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	1	1	1	1	1	
	Grup4 (HBO)	7	1	1	1	0	1	

Üretra Epitel Dejenerasyonu	Grup1 (SHAM)	7	0	0	0	0	0	0.175
	Grup2 (I/R)	10	0	0	0	0	1	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	0	0	0	0	0	
	Grup4 (HBO)	7	0	0	0	0	0	
Osseöz Metaplazi	Grup1 (SHAM)	7	0	0	1	0	2	0.093
	Grup2 (I/R)	10	0	0	2	0	3	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	2	1	2	0	3	
	Grup4 (HBO)	7	2	0	2	0	2	
Epitel Hiperplazisi	Grup1 (SHAM)	7	1	0	1	0	1	0.001
	Grup2 (I/R)	10	2	1	2	1	2	
	Grup3 (I/R+HBO)	10	2	2	2	1	3	
	Grup4 (HBO)	7	1	0	2	0	2	

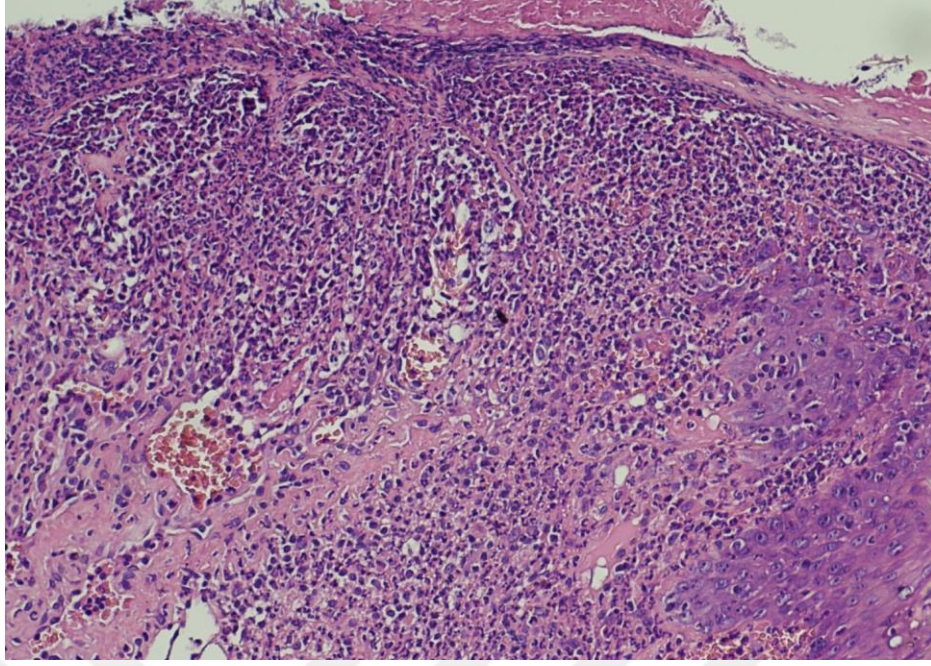
Tablo 10 Penil dokudan alınan örneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları

(Q1: 1.Çeyrek , Q3: 3.Çeyrek,Min:Minimum,Max:Maksimum)



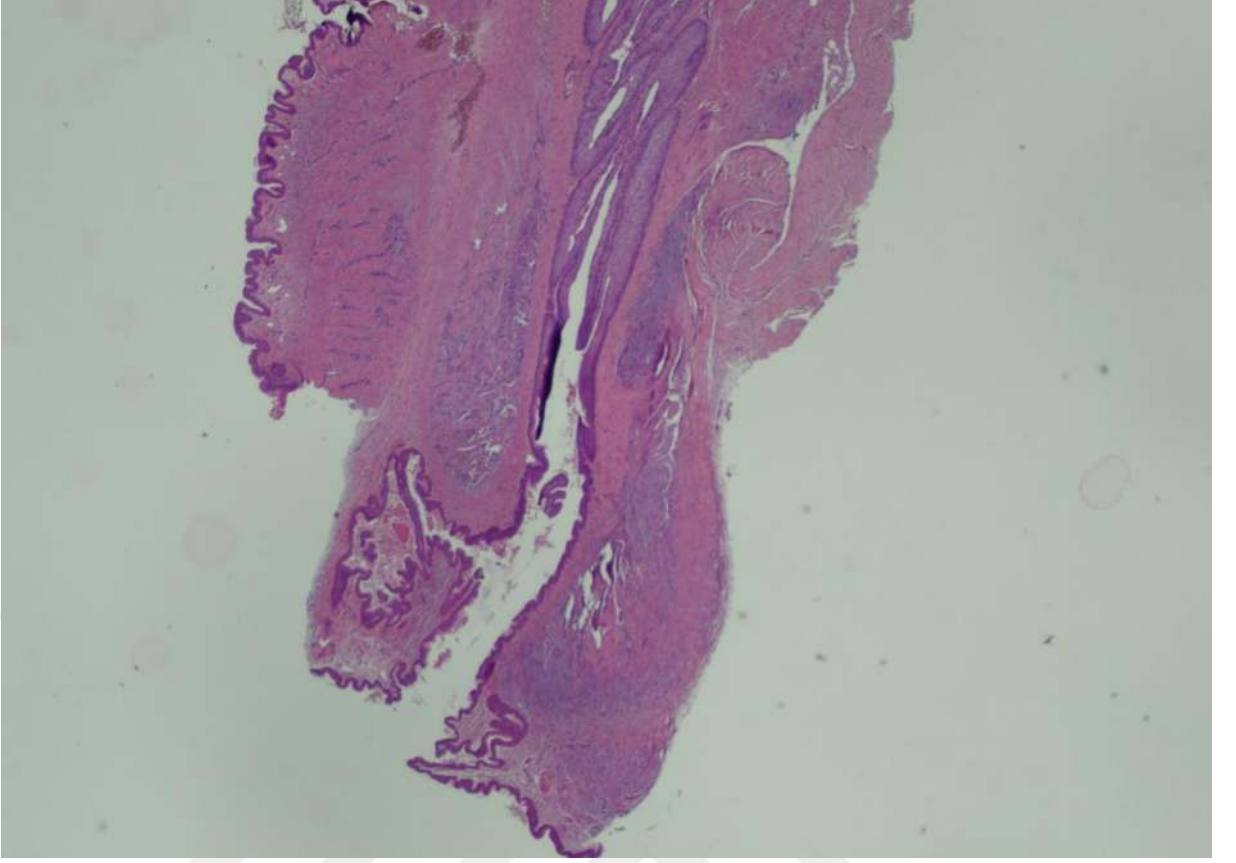
Şekil 24 Grup 1 'deki normal penil dokunun patolojik kesitsel görünümüleri
(Hematoksilen Eozin ,X2)

Gruplar arasında Kronik inflamasyon, PMNL aktivasyonu, Hemoraji, Epitel Hiperplazisi skor değerleri bakımından anlamlı düzeyde bir fark varken ($p < 0.05$), Ödem, Konjesyon, Fibrozis, Üretral epitel dejenerasyonu, Osseöz metaplazi skor değerlerinde anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). (Tablo 10)

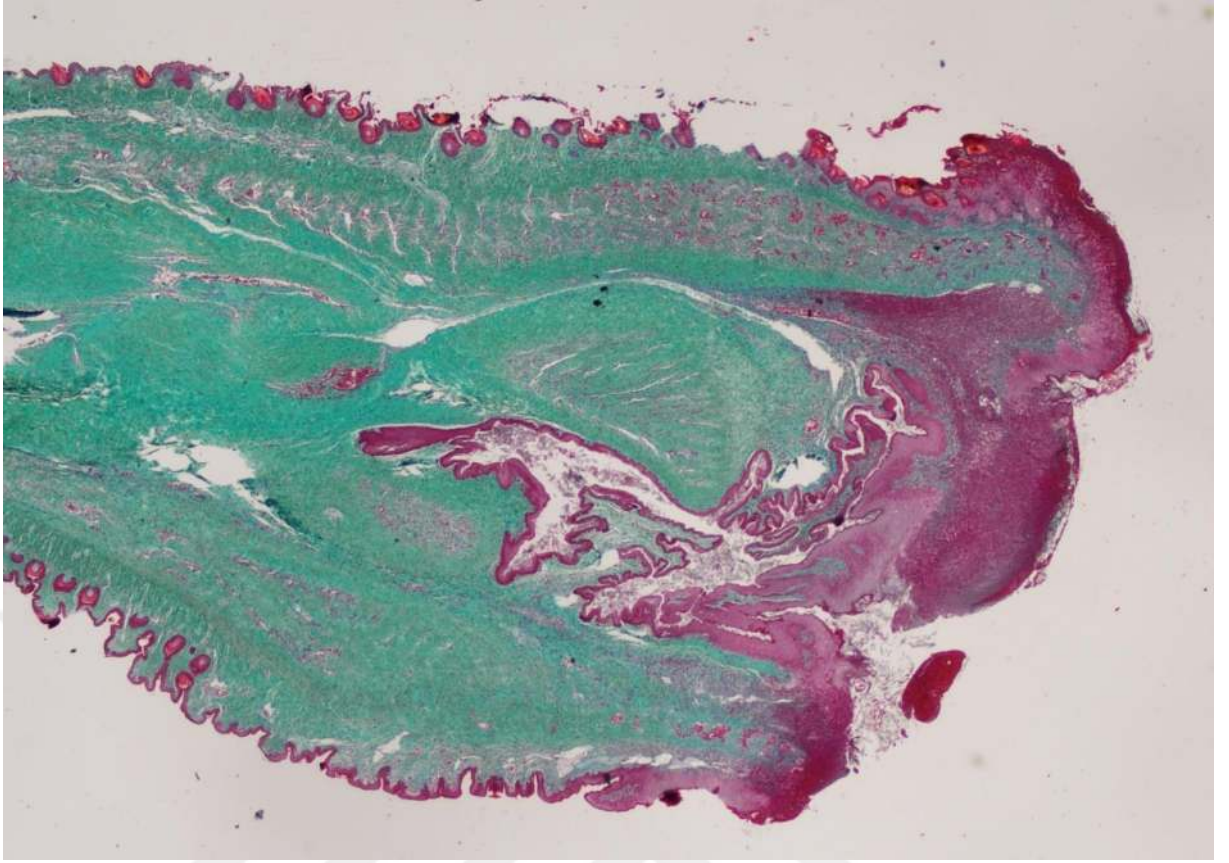


Şekil 25 Grup 2 (I/R) ‘deki penil dokuda priapizm sonrası iskemi reperfüzon hasarı ile meydana gelen epitelde erozyon,epitel altında PMNL aktivasyonu ve kronik inflamasyon izlenen patoloji kesiti (H&E,X20)

Grup 2 ‘de ölçülen Kronik inflamasyon ve PMNL aktivasyonu skor değerleri, Grup 1 ($p=0.023$, $p=0.025$) ve Grup 4’te ($p=0.004$, $p=0.025$) ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti. Kronik inflamasyon için Grup 2’deki değerler Grup 3’teki değerlerden anlamlı düzeyde daha yüksekti. ($p=0.047$). PMNL aktivasyonu için ise Grup 2 ‘deki değerler Grup 3 ‘ten yüksek olsa da bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.($p=0.173$) Kronik inflamasyon ve Aktivite skor değerleri, Grup 1 ile Grup 3 ($p=0.999$ $p=0.999$) , Grup 1 ile Grup 4 ($p=0.999$ $p=0.999$) ve Grup3 ile Grup 4 ($p=0.999$ 0.999) arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktu.

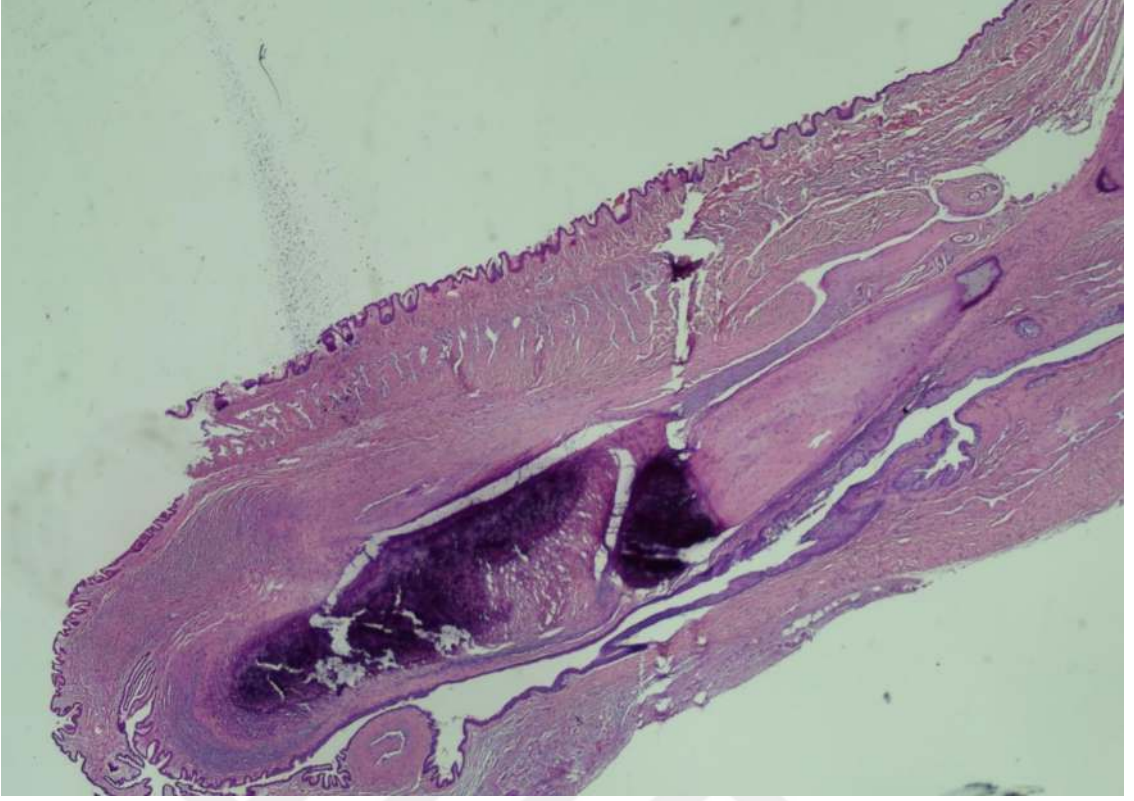


Şekil 26 Grup 3 (I/R+HBO) ‘teki penil dokuda hafif hemoraji ve epitel hiperplazisi mevcut ancak PMNL aktivitesi , kronik inflamasyon, fibrozis izlenmeyen patoloji kesiti (H&E,X2)



Şekil 27 Gomori trikrom boyamada Grup 3 (I/R+HBO) ‘teki ratta kollajen dokuda belirgin artışın izlenmediği patoloji kesiti (2x)

Grup 1 ‘de ölçülen Hemoraji ve Epitel Hiperplazisi skor değerleri, Grup 2 ($p=0.002$ $p=0.002$) ve Grup 4 ‘te ($p=0.015$ $p=0.011$) ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hemoraji ve Epitel Hiperplazisi skor değerleri için Grup 2 ile Grup 3 ($p=0.904$, $p=0.999$), Grup 1 ile Grup 3 ($p=0.150$ $p=0.102$) , Grup 2 ile Grup 4 ($p=0.999$ $p=0.999$) ve Grup 3 ile Grup 4 ($p=0.999$ 0.874) arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktu.

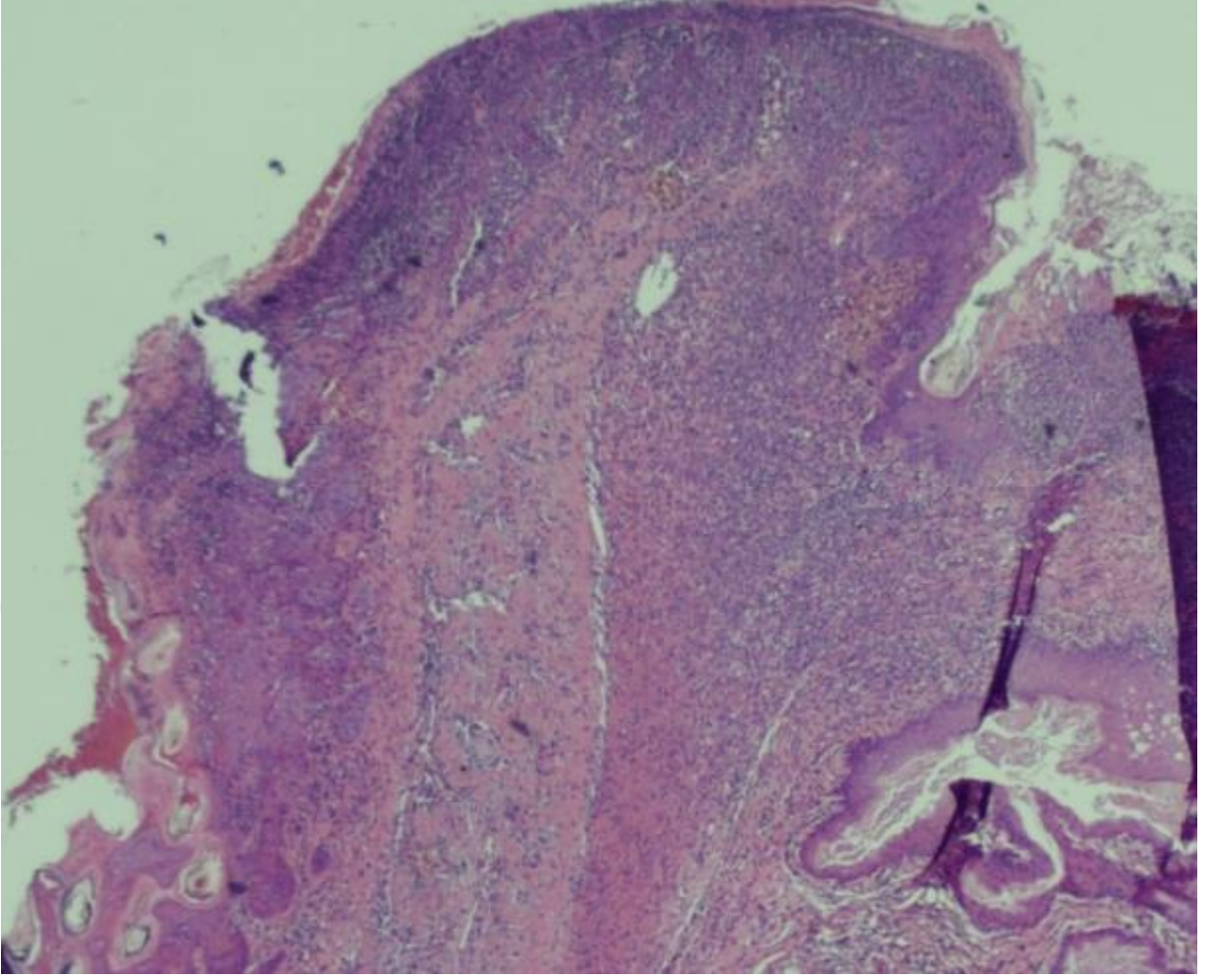


Şekil 28 Normal penil dokuya HBO tedavisi yapılan Grup 4 (HBO)'teki ratın Grup 1 deki görünümüne çok benzer patolojik kesiti (H&E,X2)

		Ülserasyon						p
		yok		var		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
GRUP	Grup1 (SHAM)	7	100	0	0	7	100	0,010
	Grup2 (I/R)	4	40	6	60	10	100	
	Grup3 (I/R+ HBO)	6	60	4	40	10	100	
	Grup4 (HBO)	7	100	0	0	7	100	
	Toplam	24	70,6	10	29,4	34	100	

Tablo 11 Penil dokudan alınan doku örneklerinde histopatolojik olarak bakılan ülserasyon varlığının gruplara göre dağılımı

Ülserasyon Grup 2’de %60, Grup 3 ‘te %40 oranında görülürken, Grup 1 ve Grup 4 ‘de hiç görülmedi. Ülserasyon varlığı ile gruplar arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptansa da grupların ikili olarak karşılaştırıldığı post hoc analizde bu anlamlı fark gözlenmedi.(Tablo11)



Şekil 29 Grup 2(I/R) ‘deki penil dokuda ülserasyon alanlarının izlendiği patoloji kesiti
(H&E,X4)

5. TARTIŞMA

Priapizm seksüel uyarı ve orgazm olmadan 4 saati aşkın devam eden kısmi ya da tam ereksiyon halidir. İskemik priapizm ise korpus kavernozumun sertliği ve kavernözal arteriyel akışın çok az olması veya hiç olmaması ile prezente olan kalıcı bir ereksiyon halidir.İskemik priapizm tüm olguların yaklaşık %95 ini oluşturmaktadır.İskemik priapizm 4 saatten uzun sürdüğünde kompartman sendromuna benzer ve geri dönüşümsüz korporal nekroz ve fibrozise gidiş süreci başlar. Priapizmin en önemli komplikasyonu erektile disfonksiyondur. İskemik priapizmin süresi arttıkça penil fibrozis artmakta ve erektile disfonksiyon gelişme ihtimali artmaktadır ve daha sonrasında penil protez takılımı operasyonunu zorlaştırmaktadır. İskemik priapizm bir ürolojik acildir ve ilk basamak tedavisi korpus kavernozum drenajıdır. Priapizmde penil dokudaki hasardan , doku hipoksisi ve tedavi sonrasında da tekrar kan akımının sağlanmasıyla oluşan bir iskemi –reperfüzyon hasarı sorumludur. (3, 126)

Hiperbarik oksijen tedavisi son yıllarda popülerliği ve araştırmalarda sık kullanılması ile kendine birçok hastalıkta alternatif bir tedavi olarak yer bulmuştur. Gittikçe kullanılmaya başlanması ve buna bağlı olarak tedavinin birçok merkezde daha profesyonel olarak uygulanması ile yan etkilerinin de azalmasına bağlı güvenilirliğini ve uygulanabilirliği artmıştır. Birçok çalışmanın da atıf yaptığı ve iskemi-reperfüzyon modelinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkin olabilirdiği fikrinin temellerini atan çalışma olan Zamboni ve ark (6)'ın yaptığı deneysel çalışmada ; iskemik cilt fleplerinde iskemi sonrası verilen hiperbarik oksijenin; serbest oksijen radikallerini arttırıp nekrozu arttıracak hipotezinin tam tersine , nekrozu belirgin olarak azalttığı saptandı.

Ghandi ve ark (127) 2018 yılında yayınladıkları derlemede ;HBO tedavisinin ;inflamasyonu azaltması,VEGF (vascular endothelial growth factor proliferation) üzerinden anjiogenezi arttırması ,fibroblastları düzenlemesi,doku ve yara iyileşmesini arttırması ,lenfosit ve makrofaj aktivitesini arttırması ,erkeklerde testosteron salınımını arttırması ve bakterisid etkiyi arttırması gibi birçok yararlı etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir.Genitoüriner sistemde fournier gangreni ,siklofosfamide bağlı hemorajik sistit, amfizematöz sistit, pelvik radyasyon bağlı doku bozuklukları ve priapizme bağlı erektile disfonksiyonda hiperbarik oksijen tedavisinin olumlu ve ümit verici sonuçları olduğunu ifade etmişlerdir.

Nakada ve ark (128) yayınladıkları olgu sunumunda 21 yaşında 23 saat süren ve gerilemeyen iskemik priapizm hastasına 2 ATA basınçta günde 90 dk olacak şekilde 7 gün boyunca hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmış ve priapizmin gerilediği ve peniste tekrar kanlanmanın arttığı belirtilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada; penil kan damarlarının ve trabeküler düz kasın kasılmasının, sempatik adrenerjik sinirler (alfaadrenoseptörler 1) aracılığıyla düzenlendiği bilindiğinden bu reseptörlerin HBO tedavisi ile olası stimülasyonu ile kavernoza dokuya kan akışını azaltacağı ve venöz dönüşü arttıracacağı ,böylece detumesansın azalabileceği savunulmuştur. Azık ve ark (7) orak hücre anemisi olan 11 yaşında 72 saatin aşmış bir priapizm hastasında cerrahi ve konvansiyonel girişimler yetersiz kaldıktan sonra, otomatik eritrosit değişimi ve hiperbarik oksijen ile tedavi etmişlerdir. Hiperbarik oksijen tedavisini 2.5 ATA da 90 dk olacak şekilde haftada 5 kez olmak üzere toplam 11 seans uygulamışlardır ve tedavinin yararlı olduğunu raporlamışlardır.

İskemi reperfüzyon hasarı modellerinde son yıllarda HBO tedavisinin tek başına ya diğer tedavilerle kombine olarak kullanıldığı ve olumlu sonuçlar alındığı deneysel çalışmalar mevcuttur. İskemi reperfüzyon hasarında HBO tedavisinin faydalı etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamasa da çalışmalarda bu etkinin daha çok dokuda anjiogenezi artırarak , lökosit-endotel etkileşimi üzerinden ve anti oksidan enzimler üzerinden olduğu savunulmuştur. (6, 129-134) Literatürde HBO tedavisinin priapizmde kullanılmasıyla ilgili çalışmaların oldukça kısıtlı olduğu ve hiçbir hayvan deneyinin olmadığını gördük. Histopatolojik ve biyokimyasal parametreler ile oluşturulan bir deneysel çalışmayla HBO tedavisinin ürolojinin acillerinden olan priapizm hastalığındaki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Literatüre bakıldığında hava embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi yüksek basınç isteyen durumlar dışında HBO tedavisi 2-3 ATA aralığında uygulanmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin 3 ATA basıncın altında barotravma ve yan etkiler açısından daha güvenlidir.(94, 135) Başka bir iskem-reperfüzyon hasarı olan testis torsiyon modelinde ; Uzun ve ark (136) tarafından ratlarda testisküler torsiyon modeli oluşturup gruplardan birine sadece iskem , bir gruba iskem-reperfüzyon, bir gruba da iskem sonrası hiperbarik oksijen tedavisi verilmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi 2.5 ATA'da 10 dakikası kompresyon, 40 dakikası dekompresyon olacak şekilde, ilk 2 gün eşit aralıklarla 4 seans (1, 2. gün), ikinci 2 gün eşit aralıklarla 3 seans (3, 4. gün), sonraki günlerde eşit aralıklarla 2 seans (5, 6, 7.gün) olarak toplamda 9 seans gerçekleştirmiş ve sonrasında bilateral testisler alınmıştır. Histopatolojik incelemelerde hiperbarik oksijen tedavisi verilen grupta ; sadece iskem –

reperfüzyon yapılan gruba göre belli bir dereceye kadar korunduğunu , sadece iskemi yapılan grupla benzer özellikler taşıdığını ve bu yüzden de hiperbarik oksijen tedavisinin reperfüzyon hasarını azalttığını savunmuşlardır . Bu yüzden çalışmamızda literatürdeki uygulamalara da benzer olarak 2.5 ATA basınçta %100 oksijen kullandık. Tedavi öncesinde kabin 5 dakika süre ile %100 oksijen ile yıkandı ve kabinin içindeki basınç 10 dakikalık bir sürede kademeli olarak arttırılarak 2.5 ATA basınca ulaşıldıktan sonra bu basınçta 60 dakikalık bir tedavi uygulandı ve sonrasında 15 dakikada yine kademeli olarak dekompresyon sağlanarak toplamda 90 dakika olacak şekilde seanslar tamamlandı.Bu işlem günde 1 kez olacak şekilde 7 gün boyunca uygulandı. Çalışma süresinin sonuna kadar hiçbir ratta HBO ‘ya bağlı bir sistemik yan etki görülmedi ve ratlar tarafından tedavi iyi tolere edildi.HBO tedavisi güvenli bir şekilde ratlara uygulanmış oldu.

Literatürde hayvanlarda priapizm modeli oluşturulurken kullanılan yöntemlerden biri papaverin enjeksiyonu iken daha sık kullanılan yöntem konstrüktör bant yöntemidir. Ancak 4 saatlik bir priapizm oluşturmak için birkaç defa papaverin enjeksiyonu gerekeceğinden , her ratta aynı dozu uygulamak zor olacağından , kavernozaal ph ve oksijen miktarında değişiklik yapabileceğinden , biyokimyasal ve histopatolojik parametreleri etkileyebileceğini düşündüğümüzden dolayı bu yöntemi kullanmadık. (137, 138) Kavernozaal inflamasyon ve buna bağlı bir fibrozisi tetikleyebileceğini düşündüğümüz papaverin enjeksiyonu yerine konstrüktör bant ve vakum yöntemini kullandık. Konstrüktör bant yönteminin de cilt nekrozu ve üriner retansiyon gibi yan etkileri olabileceği literatürde mevcuttur.(125, 137, 139) Ancak çalışmamızda birkaç ratta yapılan fizik muayenede glob vezikale izlenmiş olsa da konstrüktör bant çıkarıldıktan sonra idrar çıkışları olmuş , hiçbir ratta glob vezikale durumu uzun sürmemiş ve buna bağlı komplikasyon olmamıştır. Hiçbir ratta cilt veya penil nekroz izlenmemiştir. Bu bulgulara bakılınca ratlarda priapizm modeli oluşturmak için konstrüktör bant yöntemi kullanmak hem gruplar arasında fark oluşturmaması hem de ratlarda yan etki oluşturmaması açısından etkili bir yöntem olarak kabul edilebilir.

Gulec ve ark ratlarda iskemi ile seyreden bir akut distal kolit modeli oluşturup sonrasında bir grup rata 2.5 ATA da 90dk günde 2 seans 5 gün boyunca HBO tedavisi vermişlerdir.Sonrasında ratları kurban edip kanda ve dokuda SOD, MDA ve GPX1 bakmışlardır ve HBO tedavisinin yararlı olduğunu ve bu yarar da muhtemelen antioksidan sistemin etkili olduğunu savunmuşlardır.(134) Yasar ve ark bir iskemi modeli ile uyumlu olan akut nekrotizan pankreatit modeli oluşturup sonrasında 2.5 ATA günde 2 seans 90 dakikadan 5 gün boyunca hiperbarik oksijen tedavisi vermişlerdir. Sonrasında da pankreatik doku ve

kanda MDA and GPX bakmışlardır.Hiperbarik oksijen tedavisinin antioksidan sistem üzerinden doku hasarını azalttığını saptamışlardır.(135)

Yine başka bir çalışmada Kucukdurmaz ve ark ; iskemik priapizm oluşturdıkları rat modellerinde priapizm oluşturulmayan bir grup ile , 1 saat, 2 saat ve 4 saat priapizm modelleri oluşturulan ve sonrasında yarım saat reperfüzyon yapılan toplam 4 grup oluşturularak bu gruplar arasında kan ve penil dokudaki MDA, CAT, PC, GPX seviyelerinin karşılaştırılmasını değerlendirdi. CAT değerleri bakımından hem dokuda hem de sistemik kanda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ancak diğer parametrelerde anlamlı fark izlendi. 4 saatlik priapizm tablosunun, 1 ve 2 saatlik priapizme göre daha farklı sonuçlar verdiğini , bu yüzden model oluşturulurken 4 saatlik iskemi oluşturma'nın daha etkili olabileceğini ifade etmişlerdir. (140) Çalışmamızın iskemi süresi seçilirken hem literatürdeki hayvan deneyleri göz önüne alınmış hem de priapizmin insandaki tanımına uygun olmasına dikkat edilmiştir. Bizim reperfüzyon süremiz 1 hafta olarak belirlenmiş olup bu süre HBO tedavisinin de süresine dikkat edilerek seçilmiştir. Bizim çalışmamızda sistemik kandan ve dokudan alından örneklerde ; her ne kadar diğer gruplar arasında anlamlı farklar saptanmış olsa da Grup 2 (I/R) ile Grup 3(I/R+HBO) arasında CAT ve GPX bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu yüzden her ne kadar iskemi reperfüzyon hasarında antioksidan –oksidan parametreler rol oynasa da , uzun süreli iskemi sonrası diğer mekanizmaların da etkili olabileceği fikri oluşmaktadır. Sadece 2 tane antioksidan bakılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından sayılabilir. Daha çok sayıda antioksidan enzimlerin ve metabolitlerinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesi daha objektif sonuçlar sağlayabilir.

Yıldırım ve ark (141) yumuşak doku travması modeli oluşturdıkları bir deneysel rat çalışmasında hiperbarik oksijen tedavisi ve ozon tedavisi uygulamışlardır. Bu çalışmadan hiperbarik oksijen tedavisi 2 ayrı grupta 3 ve 7 gün olmak üzere 2.5 ATA da 2 saat uygulanmıştır. Sonrasında dokuda ve kanda ; oksijen arttığında azalan HIF1A aktivitesine, anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilen HO-1 aktivitesine, travmadan sonra artan iNOS aktivitelerine bakıldı ve histopatolojik olarak dokular incelendi. Antioksidan-oksidan sistem üzerinden hiperbarik oksijen tedavisinin doku hasarında etkili olduğu saptandı. Başka bir çalışmada iskemik yara modelinde HBO tedavinin etkilerine bakıldığında ; HBO tedavisinin yara yerindeki olumlu etkilerinin HIF1a ‘nın negatif yönde regülasyonu ile olabileceği bildirilmiştir. Böylece HBO tedavisinin inflamasyonu azaltarak yara yeri iyileşmesini arttırdığı gözlemlenmiştir.(142) Bizim çalışmamızda da Penil dokudan çalışan HIF1A seviyesine bakıldığında Grup 3(I/R+HBO) ‘teki değerlerin ortalamalarının Grup 2

(I/R) ‘deki değerlerin ortalamalarına göre daha düşük olduğu saptandı ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 2 (I/R) ile Grup 3(I/R+HBO) arasında sistemik kandan çalışılan HIF1A değerleri arasında da istatistiksel anlamlı fark görülmedi.(p=0,996) Penil dokudaki HIF1A seviyelerindeki istatistiksel anlamlı olmayan oransal düşüşün HBO tedavisinin priapizm üzerinde etkili olabileceği fikrini akla getirirse de hayvan sayısını arttırıp daha geniş örneklemli çalışmalar yapmadan bu hipotezi doğrulamak zor gözükmektedir.

HBO tedavisinin I/R hasarındaki yararlı etkisinde; nötrofil-endotelyal adezyonunda rol oynayarak NO ‘ un etkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Çalışmalarda ayrıca NO'nun ; siklik guanozin monofosfatla ilişkili bir yol vasıtasıyla hücresel adezyon moleküllerinin güçlü bir düzenleyicisi de olduğuna yer verilmiştir. Böbrek, akciğer, karaciğer, beyin ve kalp de dahil olmak üzere doku tiplerinde I/R hasarının tedavisini değerlendiren birçok çalışma , IR hasarına karşı önemli bir koruyucu mekanizma olarak yükselen eNOS ekspresyonunu saptamıştır.(143-148) Bir testis torsiyonu iskemi reperfüzyon hasarı modelinin çalışıldığı başka bir çalışmada, reperfüzyon sırasında hasardan sorumlu tutulan PMNL aktivasyonunun ; reperfüzyonun başındaki NO vasıtasıyla olabileceği de belirtilmektedir.(149) Çalışmamızda da eNOS’un ereksiyonu yöneten başlıca mediatörlerden olması, arteriyal vazodilatasyonda rol oynaması hem de belirtilen çalışmalarda I/R hasarında etkin olması nedeniyle doku ve kandaki değerlerine bakılmıştır. Grup 1 (Sham) ‘deki sistemik kandan alınan eNOS değerleri Grup 4 (HBO) ‘deki eNOS değerlerinden sayısal olarak fazla saptandı. Aynı şekilde iskemi reperfüzyon hasarı olan Grup 2 (I/R) ‘de sistemik kandan alınan eNOS seviyeleri Grup 3(I/R+HBO) ‘teki seviyelerden daha yüksek saptandı. Bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı..Yani HBO tedavisi hem sham grubuna verildiğinde(Grup 1 ile Grup 4 karşılaştırması) , hem de kontrol grubuna verildiğinde (Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırması)aynı şekilde eNOS seviyelerini düşürdüğünü saptadık. Bu fark istatistiksel anlamlı olarak saptanmasa da HBO tedavisinin serum eNOS seviyelerini düşürme eğiliminde olabileceği fikrini vermektedir.

Penil dokudan alınan örneklere bakıldığında ise Grup 3 ‘ te sayısal olarak biraz daha fazla olsa da Grup 2 (I/R) ile Grup 3(I/R+HBO) arasında eNOS seviyeleri bakımından anlamlı fark saptanmadı.Bu durumun nedenin; eNOS ‘un tüm dokularda olduğu gibi penil dokuda da “ eNOS uncoupling “ hipotezi üzerinden iskemi reperfüzyon hasarında görev yapması ve ereksiyonun ana mediatörlerden olmasından dolayı tüm bu süreçlerden multifaktöriyel etkilenmesine bağlı kompensatuar mekanizmalar kaynaklı olduğunu düşündük.

HBO tedavisinde dokudaki yanıt genelde anjiyogenezin uyarılması ve doku ödeminin azaltılmasıdır. Bu değişiklikler ile dokuda rejenerasyon başlar. HBO tedavisinin bu olumlu etkisinin başlarda sadece oksijen gradyanlarının makrofaj ile sinyalleşmesi aracılığıyla sağlandığı düşünülse de HBO klinik etkilerinin, ilişkili vaskülojeniz ile birlikte kemik iliğinden kök hücre mobilizasyonu ile prezente olan , PMNL aracılığı ile de etkisi olan çoklu biyokimyasal ve histolojik yollar vasıtasıyla olduğu düşünülmektedir. (150, 151)

I/R hasarının mikrosirkülasyon üzerindeki zararlı etkilerinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada iskelet kasında oluşturulan IR hasarı sonrasında mikrosirkülasyonunun morfolojik bir analizinde, iskemik olmayan kontrollerin mikrosirkülasyonuna kıyasla postkapiller venlerin endoteline yapışık PMNL’de önemli bir artış kaydettiği saptanmıştır.(108) HBO tedavisi bu PMNL uyumunu tersine çevirmiştir. HBO' nun iskelet kası IR hasarı üzerindeki bu yararı, ödemi, nekrozu ve inflamasyonu önemli derecede azaltması yoluyla diğer çalışmalarda da gösterilmiştir. HBO tedavisi yapılan çalışmalarda histolojik olarak distal perfüzyonu artırarak mikrosirkülasyonu sağladığı saptanmıştır. (119, 152, 153) Bizim çalışmamızda ise Grup 1 ve Grup 4 te hiçbir ratta PMNL aktivasyonu saptanmadı. Grup 2 ‘ deki PMNL aktivasyonu Grup 1 ve Grup 4 ‘ teki değerlerden istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı.($p=0,025$, $p=0,025$) Grup 2’deki PMNL aktivasyonu sayısal anlamda Grup 3’teki değerlere göre yüksek saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p=0,173$) Grup 2 (I/R) ile Grup 3 (I/R+HBO) arasında ödem ve hemoraji bakımından da anlamlı fark saptanmadı. PMNL aktivasyonunun akut inflamasyon açısından değerli olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda HBO tedavisinin priapizm modelinde PMNL aktivasyonunu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak azalttığı saptanmıştır. Bu bulgu bize HBO tedavisinin priapizm modelinde akut inflamasyonu azaltabileceği yönünde fikir vermiştir. Ancak Grup 4 ‘ te hiçbir ratta PMNL aktivasyonunun saptanmaması ve Grup 3’ te sayısal olarak Grup 2 ‘ ye göre daha az PMNL saptanması bulgularının ; HBO tedavisinin hem normal penil dokuda hem de priapizm oluşturulan penil dokuda akut inflamasyonu arttırmadığı rahatlıkla söylenebilir.

Kronik inflamasyon bakımından bakıldığında ise Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Grup 3(I/R+HBO) ‘teki kronik inflamasyonun Grup 2 (I/R)’ ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır.($p<0,05$) Grup 2 (I/R) ‘deki değerlerin Grup 4 ve Grup 1 ‘deki değerlerden de istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.($p=0,023$ ve $p=0,004$) Bu bulgular ele alındığında literatürde olduğu gibi çalışmamızda da priapizm ile oluşan iskemi reperfüzyon hasarında penil dokuda

histopatolojik olarak akut ve kronik inflamasyonun olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızdaki bulguları; HBO tedavisinin priapizm üzerinde akut evreden çok kronik süreçte daha etkili olabileceği fikrini düşündürmektedir.

Çalışmamızda histopatolojik incelemede penil kavernöz dokuda ülserasyon Grup 2'de(I/R) %60, Grup 3(I/R+HBO) 'te %40 oranında görüldü. Ülserasyon varlığı ile gruplar arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptansa da Grup 2 ile Grup3 arasında post hoc analizde bu anlamlı fark gözlenmedi. Ancak Grup 1 (Sham) ile Grup 4 (HBO) 'teki ratların hiçbirinde ülserasyon görülmedi.Bu bulgulara bakılarak priapizm modeli ile penil dokuda ülserasyon oluştuğunu ; HBO tedavisinin normal penil doku üzerinde ülserasyon oluşturmadığını gözlemledik. Priapizm modelinde HBO uygulamasının ise ülserasyonu oransal olarak azalttığını saptadık. Daha fazla sayıda rat kullanmak ve ülserasyon sınıflaması yapılırken daha çok değişkenli bir skorlama uygulamak , HBO tedavisinin penil dokudaki ülserasyonu azaltacağı fikrini daha da güçlendirebilir.

İskemi reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikallerinin rol aldığı düşünülerek HBO tedavisinin teorik olarak oksijen radikallerini artırıp hasar oluşumunu arttıracığı düşünülebilir ancak iskemi reperfüzyon hasarından sadece serbest oksijen radikallerinin değil ; komplemanların , endotel hücrelerinde salgılanan mediatörlerin ve polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) etkisi ile oluşan kompleks hücresel olaylar zincirinin de etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda biyokimyasal değerlendirmeler sonucunda CAT, GPX, HIF1A ve eNOS değerleri bakımından HBO tedavisi; priapizme bağlı oluşan iskemi reperfüzyon hasarını arttırmamıştır. Sistemik kan,penil doku örnekleri ve histopatolojik incelemelerin tüm parametreleri değerlendirildiğinde HBO tedavisi hiçbir parametrede iskemi reperfüzyon hasarını derinleştirmemiştir. Bu da HBO tedavisinin priapizme bağlı iskemi reperfüzyon hasarında hem insan hem hayvan deneylerinde güvenli olarak kullanılabileceği fikrini güçlendirmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda priapizm ile oluşan iskemi reperfüzyon hasarında HBO tedavisinin her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ; oransal ve sayısal olarak penil kavernöz dokuda ülserasyonu azalttığı, PMNL aktivasyonunu azaltarak akut inflamasyonu azalttığı , sistemik kanda eNOS seviyelerini düşürdüğü ve penil dokuda HIF1A seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır. Ancak gelecekteki çalışmalarda istatistiksel olarak daha anlamlı bulgular saptamak için rat sayısının artırılmasının etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda; priapizmde ile oluşan kronik inflamasyonun HBO tedavisi etkisi ile istatistiksel anlamlı olarak azaldığını saptadık. Bu da HBO tedavisinin priapizmde akut süreçten çok kronik süreçte daha etkili olabileceğini ve erektil disfonksiyon gelişimini bu şekilde azaltabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bulgularına bakıldığında hem biyokimyasal hem de histopatolojik değerlendirme sonucunda hiçbir parametrede HBO tedavisinin iskemi reperfüzyon hasarını arttırmadığı saptanmıştır. Bu da HBO tedavisinin hem priapizm modellerinde hem de diğer iskemi reperfüzyon hasarı modellerinde güvenli olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Priapizm hastalığında HBO tedavisinin etkisinin biyokimyasal, histolojik veya sitogenetik düzeyde çalışmamızda olmayan daha farklı mekanizmalarla da araştırılması; bulgularımızın klinik olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi için gelecekte daha fazla sayıda denek ve grup içeren deneysel çalışmalar, prospektif randomize klinik çalışmalar ve doku ya da hücre düzeyindeki diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Can Ş. Klasik yunan mitolojisi: İnkılap Kitabevi; 1997.
2. Acar O. Anatolia: The land of the father god. The history of male-female sexuality and fertility in Asia minor (today's Turkey) Istanbul: Turkish Society of Andrology. 2003:89-125.
3. Aydoğdu Ö, Karaköse A, Ateşçi YZ. Priapizm: Tanı ve tedavi yöntemleri. Androloji. 2013;168.
4. Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS. The use of hyperbaric oxygen in urology. The journal of Urology. 1999;162(3):647-54.
5. Tanaka T, Kawashima H, Makino T, Kamikawa S, Kato N, Nakatani T. Hyperbaric oxygen therapy for interstitial cystitis resistant to conventional treatments. International journal of urology. 2007;14(6):563-5.
6. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Nemiroff PM, Casas L, Smoot EC. The effect of acute hyperbaric oxygen therapy on axial pattern skin flap survival when administered during and after total ischemia. Journal of reconstructive microsurgery. 1989;5(04):343-7.
7. Azık FM, Atay A, Kürekçi AE, Ay H, Kibar Y, Özcan O. Treatment of priapism with automated red cell exchange and hyperbaric oxygen in an 11-year-old patient with sickle cell disease. Turkish Journal of Hematology. 2012;29(3):270.
8. Park M. Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. Kindwall EP and Whelan HT (editors). Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition. USA, Best Publishing Company; 2002.
9. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set: Elsevier Health Sciences; 2011.
10. Tanagho EA, McAninch JW. Smith's general urology: McGrawHill Professional.; 2008.
11. Devine C, Angemeir R. Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update series. 1994;13(2):3.
12. Netter FH. Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with full downloadable image Bank: Elsevier health sciences; 2014.
13. Uhlenhuth E, Dale Smith R, Day EC, Middleton EB. A re-investigation of Colles' and Buck's fasciae in the male. The Journal of urology. 1949;62(4):542-63.
14. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji Kitabı. Üçüncü Baskı Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2008:210-4.
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. Hinman Jr F. Structure and function of the penis and male urethra-preputial blood supply, Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders Company; 1993.
17. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain research. 1986;371(2):205-30.
18. Standring S. Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice: Elsevier Health Sciences; 2015.
19. Graham SD, Keane TE, Glenn JF. Glenn's urologic surgery: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
20. Graham. Glenn's urologic surgery(Penil And Scrotum's Anatomy), 8th ed. 2016.

21. Lue T. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's urology*. 1998;1157-79.
22. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu. In: Anafarta K, Temel Üroloji Kitabı. 4. Baskı. 2011.
23. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU international*. 2006;97:34-8.
24. de Tejada IS, Angulo J, Celtek S, González- Cadavid N, Heaton J, Pickard R, et al. Physiology of erectile function. *The journal of sexual medicine*. 2004;1(3):254-65.
25. 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.
26. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(6):4061-6.
27. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levine L, et al. Priapism. *The journal of sexual medicine*. 2004;1(1):116-20.
28. Roghmann F, Becker A, Sammon JD, Ouerghi M, Sun M, Sukumar S, et al. Incidence of priapism in emergency departments in the United States. *The Journal of urology*. 2013;190(4):1275-80.
29. Cherian J, Rao A, Thwaini A, Kapasi F, Shergill I, Samman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82(964):89-94.
30. Aktoz T, Tepeler A, Gündoğdu E, Ozkuvancı U, Müslümanoğlu A. Priapism in the newborn: management and review of literature. *Andrologia*. 2011;43(1):65-7.
31. Ozan T, Firdolaş F, Orhan İ. Deneysel Çalışmalarda Priapizm: Kliniğe Yansımalar. *Türk Urol Sem*. 2011;2:281-7.
32. Ul-hasan M, El-sakka A, Lee C, Yen T-s, Dahiya R, Lue T. Expression of TGF-beta-1 mRNA and ultrastructural alterations in pharmacologically induced prolonged penile erection in a canine model. *The Journal of urology*. 1998;160(6 Part 1):2263-6.
33. 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.
34. Spycher M, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *The Journal of urology*. 1986;135(1):142-7.
35. Winter CC, McDowell G. Experience with 105 patients with priapism: update review of all aspects. *The Journal of urology*. 1988;140(5):980-3.
36. 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.
37. Shigehara K, Namiki M. Clinical management of priapism: a review. *The world journal of men's health*. 2016;34(1):1.
38. Mwamukonda KB, Chi T, Shindel AW, Lue TF. Androgen blockade for the treatment of high-flow priapism. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(7):2532-7.
39. Brock G, Breza J, Lue TF, Tanagho EA. High flow priapism: a spectrum of disease. *The Journal of urology*. 1993;150(3):968-71.
40. 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.
41. Dubocq FM, Tefilli MV, Grignon DJ, Pontes J, Dhabuwala C. High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. *Urology*. 1998;51(2):324-6.

42. Rogers ZR. Priapism in sickle cell disease. *Hematology/Oncology Clinics*. 2005;19(5):917-28.
43. Adeyoku 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.
44. 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.
45. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Current urology reports*. 2012;13(4):268-76.
46. 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.
47. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, et al. European Association of Urology guidelines on priapism. *European urology*. 2014;65(2):480-9.
48. Kirkham AP, Illing RO, Minhas S, Minhas S, Allen C. MR imaging of nonmalignant penile lesions. *Radiographics*. 2008;28(3):837-53.
49. 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.
50. Davila HH, Parker J, Webster JC, Lockhart JL, Carrion RE. Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(4):1025-8.
51. Kovac JR, Mak SK, Garcia MM, Lue TF. A pathophysiology-based approach to the management of early priapism. *Asian journal of andrology*. 2013;15(1):20.
52. Grayhack J. Venous bypass to control priapism. *Invest Urol*. 1964;1:509.
53. Quackels R. Treatment of a case of priapism by cavernospongious anastomosis. *Acta urologica Belgica*. 1964;32:5-13.
54. Sacher EC, Sayegh E, Frensilli F, Crum P, Akers R. Cavernospongiosum shunt in the treatment of priapism. *The Journal of urology*. 1972;108(1):97-100.
55. Barry JM. Priapism: treatment with corpus cavernosum to dorsal vein of penis shunts. *The Journal of urology*. 1976;116(6):754-6.
56. Lue TF, Garcia M. Should perioperative anticoagulation be an integral part of the priapism shunting procedure? *Translational andrology and urology*. 2013;2(4):316.
57. Rees R, Kalsi J, Minhas S, Peters J, Kell P, Ralph D. The management of low- flow priapism with the immediate insertion of a penile prosthesis. *BJU international*. 2002;90(9):893-7.
58. Zacharakis E, De Luca F, Raheem AA, Garaffa G, Christopher N, Muneer A, et al. Early insertion of a malleable penile prosthesis in ischaemic priapism allows later upsizing of the cylinders. *Scandinavian journal of urology*. 2015;49(6):468-71.
59. 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.
60. Chow K, Payne S. The pharmacological management of intermittent priapismic states. *BJU international*. 2008;102(11):1515-21.
61. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *The journal of sexual medicine*. 2006;3(6):1077-84.

62. Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-reperfusion damage. *The Eurasian journal of medicine*. 2013;45(2):126.
63. Şener G, Bç Y. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Derg*. 2009;22(3):5-14.
64. Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1992;32(S1):S33-S42.
65. Green C, Gower J, Healing G, Cotterill L, Fuller B, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free radical research communications*. 1989;7(3-6):255-64.
66. Davies S, Reichardt-Pascal S, Vaughan D, Russell G. Differential effect of ischaemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Experimental nephrology*. 1995;3(6):348-54.
67. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(10):1161-208.
68. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(5):H1723-H41.
69. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical Biology and medicine*. 1991;11(1):81-128.
70. Ozcan O, Erdal H, Yonden Z. İskemi-reperfüzyon hasari ve oksidatif stres ilişkisine biyokimyasal bakiş. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2015;6(23):27-33.
71. Solaini G, Harris DA. Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion. *Biochemical Journal*. 2005;390(2):377-94.
72. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International review of cell and molecular biology*. 2012;298:229-317.
73. Woodfin A, Voisin M-B, Nourshargh S. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(12):2514-23.
74. López-Neblina F, Páez-Rollys AJ, Toledo-Pereyra LH. Mechanism of protection of verapamil by preventing neutrophil infiltration in the ischemic rat kidney. *Journal of Surgical Research*. 1996;61(2):469-72.
75. Lin E, Lowry S, Calvano S. The systemic response to injury. Schwartz SI, *Principles of Surgery*. Mc Graw-Hill; 1999.
76. Thrane A, Skehan J, Thrane P. A novel interpretation of immune redundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Medical hypotheses*. 2007;68(6):1363-70.
77. Majno G, Ames A, Chiang J, Wright RL. No reflow after cerebral ischaemia. *The Lancet*. 1967;290(7515):569-70.
78. Schmid-Schönbein G, editor *Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation*. Federation proceedings; 1987.
79. García-Villalón AL, Amezcua YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascular pharmacology*. 2008;48(2-3):109-14.
80. Weight S, Bell P, Nicholson M. Renal ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery*. 1996;83(2):162-70.
81. Vaghasiya JD, Sheth NR, Bhalodia YS, Jivani NP. Exaggerated liver injury induced by renal ischemia reperfusion in diabetes: effect of exenatide. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2010;16(3):174.

82. Dworakowski R, Walker S, Momin A, Desai J, El-Gamel A, Wendler O, et al. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-derived superoxide and vascular endothelial dysfunction in human heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(14):1349-56.
83. Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance. *General physiology and biophysics*. 2004;23:265-96.
84. Landmesser U, Harrison DG. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Coronary artery disease*. 2001;12(6):455-61.
85. Sener G, Sakarcan A, Yeğen BÇ. Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Molecular nutrition & food research*. 2007;51(11):1345-52.
86. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Current opinion in genetics & development*. 1998;8(5):588-94.
87. Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015;5(5):378-89.
88. Loor G, Schumacker P. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death & Differentiation*. 2008;15(4):686-90.
89. Ozan F, Altay T, Kayalı C. Hiperbarik oksijen tedavisi. *TOTBGD Dergisi*. 2017;16:187-95.
90. Thom SR. Hyperbaric oxygen—its mechanisms and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127(Suppl 1):131S.
91. Gill Aá, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *Qjm*. 2004;97(7):385-95.
92. Kindwall EP. *Hyperbaric medicine practice*: Best Publishing Company; 1999.
93. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin kullanım alanları. *Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon özel sayısı*. 1984;2(1):8-15.
94. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *Jama*. 1990;263(16):2216-20.
95. Jain KK. Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. *Textbook of hyperbaric medicine*: Springer; 2017. p. 11-22.
96. Kindwall E. *The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures*. Kindwall EP, Whelan HT (eds): *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*. USA, Best Publishing Company; 2002.
97. Sheridan RL, Shank ES. Hyperbaric oxygen treatment: a brief overview of a controversial topic. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1999;47(2):426-35.
98. Hammarlund C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*, Best Publishing Company USA, 2nd Edition 2002 p. 37-68.
99. Hammarlund C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*, Best Publishing Company USA, 2nd Edition 2002 p. 37-68.
100. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic: the effect of inspired oxygen on infection. *Archives of Surgery*. 1984;119(2):199-204.
101. Mader JT, Shirliff ME, Bergquist SC, Calhoun J. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1999;360:47-65.
102. Ni X-X, Ni M, Fan D-F, Sun Q, Kang Z-M, Cai Z-Y, et al. Heat-shock protein 70 is involved in hyperbaric oxygen preconditioning on decompression sickness in rats. *Experimental Biology and Medicine*. 2013;238(1):12-22.
103. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(25):1642-8.

104. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer AM. The Diabetic Foot 7th Edt. Philadelphia: Mosby Elsevier 2008. p. 319-28.
105. Sheffield P. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO rev. 1985;6:18-46.
106. Hunt TK. Wound healing and wound infection: theory and surgical practice: Appleton-Century-Crofts; 1980.
107. Bergø G, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. European journal of applied physiology and occupational physiology. 1999;80(4):264-75.
108. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, Kucan JO. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. Plastic and reconstructive surgery. 1993;91(6):1110-23.
109. Wattel F, Mathieu D, Neviere R, Bocquillon N. Acute peripheral ischaemia and compartment syndromes: a role for hyperbaric oxygenation. Anaesthesia. 1998;53(S2):63-5.
110. Mathieu D. 7th European Consensus Conference on hyperbaric medicine, Lille, 3rd-4th December 2004. Europ J Underwater Hyperbaric Med. 2005;6(2):29-38.
111. Toklu AS, Korpınar S, Erelel M, Uzun G, Yildiz S. Are pulmonary bleb and bullae a contraindication for hyperbaric oxygen treatment? Respiratory medicine. 2008;102(8):1145-7.
112. Jain K. Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. Jain KK, editor Textbook of Hyperbaric Medicine (e-version) 6th ed Switzerland Springer International Publishing. 2017:79-84.
113. Camporesi EM, Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. 2014;41(3):247-52.
114. Fan D, Lv Y, Hu H, Pan S. Severe pulmonary edema following hyperbaric oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning: a case report and clinical experience. Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. 2017;44(3):287-91.
115. Myers R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Inc Bethesda, Maryland. 1986.
116. Vrabec JT, Clements KS, Mader JT. Short- term tympanostomy in conjunction with hyperbaric oxygen therapy. The Laryngoscope. 1998;108(8):1124-8.
117. Palmquist B-M, Philipson B, Barr P. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. British journal of ophthalmology. 1984;68(2):113-7.
118. Shupak A, Gozal D, Ariel A, Melamed Y, Katz A. Hyperbaric oxygenation in acute peripheral posttraumatic ischemia. J Hyperbaric Med. 1987;2:7-14.
119. Strauss M, Hargens A, Gershuni D, Greenberg D, Crenshaw A, Hart G, et al. Reduction of skeletal muscle necrosis using intermittent hyperbaric oxygen in a model compartment syndrome. JBJS. 1983;65(5):656-62.
120. Nylander G, Nordström H, Lewis D, Larsson J. Metabolic effects of hyperbaric oxygen in postischemic muscle. Plastic and reconstructive surgery. 1987;79(1):91-7.
121. UZUN H, KALKAN M, TUNÇ B, AKTAŞ Ş, ÇETİNKAYA M, ALICI B. Testiküler torsiyonda hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology. 2004;30(3):273-8.
122. Sirsjö A, Lehr H, Nolte D, Haapaniemi T, Lewis D, Nylander G, et al. Hyperbaric oxygen treatment enhances the recovery of blood flow and functional capillary density in postischemic striated muscle. Circulatory shock. 1993;40(1):9-13.
123. Sterling DL, Thornton JD, Swafford A, Gottlieb S, Bishop S, Stanley A, et al. Hyperbaric oxygen limits infarct size in ischemic rabbit myocardium in vivo. Circulation. 1993;88(4):1931-6.

124. Francis A, Baynosa R. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving and hyperbaric medicine*. 2017;47(2):110.
125. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, Ozeran B, Ahmedov I, Solakoglu S, et al. TGF- β 1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *International journal of impotence research*. 2004;16(6):492-7.
126. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):476-500.
127. Gandhi J, Seyam O, Smith NL, Joshi G, Vatsia S, Khan SA. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in genitourinary medicine. *Medical gas research*. 2018;8(1):29.
128. Nakada T, Nakada H, Yoshida Y, Matsumoto K, Nakashima Y, Kubota Y, et al. Successful Hyperbaric Oxygenation in a Patient with Priapism. 2011.
129. Haapaniemi T, Nylander G, Sirsjö A, Larsson J. Hyperbaric oxygen reduces ischemia-induced skeletal muscle injury. *Plastic and reconstructive surgery*. 1996;97(3):602-7; discussion 8.
130. Izquierdo R, Swartz WM, Sutker KB, Boydell CL, Almand J. Attenuation of reperfusion-induced lipoperoxidation by systemic use of oxygen radical scavengers after pedicle occlusion. *Annals of plastic surgery*. 1992;28(2):175-9.
131. Shupak A, Gozal D, Ariel A, Melamed Y, Katz A. Hyperbaric oxygenation in acute peripheral posttraumatic ischemia. 1987.
132. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M, Newton GW, Yamaguchi KT. Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Archives of Surgery*. 1994;129(9):982-8.
133. Yamada T, Taguchi T, Hirata Y, Suita S, Yagi H. The protective effect of hyperbaric oxygenation on the small intestine in ischemia-reperfusion injury. *Journal of pediatric surgery*. 1995;30(6):786-90.
134. Tai YJ, Birely BC, Im MJ, Hoopes JE, Manson PN. The use of hyperbaric oxygen for preservation of free flaps. *Annals of plastic surgery*. 1992;28(3):284-7.
135. Gill A, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *Qjm*. 2004;97(7):385-95.
136. Uzun H, Kalkan M, Tunç B, Aktaş Ş, Çetinkaya M, Alıcı B. Hyperbaric oxygen therapy in testicular torsion. *Turk J Urol*. 2004;30(3):273-8.
137. Chen K-K, Chan JY, Chang LS, Chen M-T, Chan SH. Intracavernous pressure as an experimental index in a rat model for the evaluation of penile erection. *The Journal of urology*. 1992;147(4):1124-8.
138. Siraj QH, Hilson AJ, Bomanji J, Ahmed M. Volume-dependent intracavernous hemodilution during pharmacologically induced penile erections. *The Journal of urology*. 1992;148(5):1441-3.
139. Broderick GA, McGahan JP, Stone AR, White Rd. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. *The Journal of urology*. 1992;147(1):57-61.
140. Kucukdurmaz F, Kucukgergin C, Akman T, Salabas E, Armagan A, Seckin S, et al. Duration of priapism is associated with increased corporal oxidative stress and antioxidant enzymes in a rat model. *Andrologia*. 2016;48(4):374-9.
141. Yıldırım AO, Eryılmaz M, Kaldırım Ü, Eyi YE, Tuncer SK, Eroğlu M, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen and ozone applications in tissue healing in generated soft tissue trauma model in rats: an experimental study. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2014;20(3):167-75.
142. Zhang Q, Chang Q, Cox RA, Gong X, Gould LJ. Hyperbaric oxygen attenuates apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128(8):2102-12.

143. Buras JA, Stahl GL, Svoboda KK, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2000.
144. Thom S, Mendiguren I, Hardy K, Bolotin T, Fisher D, Nebolon M, et al. Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O₂. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1997;272(3):C770-C7.
145. Chen Q, Banick PD, Thom SR. Functional inhibition of rat polymorphonuclear leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen is associated with impaired cGMP synthesis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996;276(3):929-33.
146. Banick PD, Chen Q, Xu YA, Thom SR. Nitric oxide inhibits neutrophil β 2 integrin function by inhibiting membrane-associated cyclic GMP synthesis. *Journal of cellular physiology*. 1997;172(1):12-24.
147. Yang C, Talukder MH, Varadharaj S, Velayutham M, Zweier JL. Early ischaemic preconditioning requires Akt-and PKA-mediated activation of eNOS via serine1176 phosphorylation. *Cardiovascular research*. 2013;97(1):33-43.
148. Abu- Amara M, Yang SY, Seifalian A, Davidson B, Fuller B. The nitric oxide pathway—evidence and mechanisms for protection against liver ischaemia reperfusion injury. *Liver International*. 2012;32(4):531-43.
149. Turner TT, Bang HJ, Lysiak JL. The molecular pathology of experimental testicular torsion suggests adjunct therapy to surgical repair. *The Journal of urology*. 2004;172(6 Part 2):2574-8.
150. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, et al. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *Journal of applied physiology*. 2009;106(2):711-28.
151. Thom S, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1378-H86.
152. Skyhar M, Hargens A, Strauss M, Gershuni D, Hart G, Akeson W. Hyperbaric oxygen reduces edema and necrosis of skeletal muscle in. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:1218-24.
153. Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plastic and reconstructive surgery*. 1985;76(4):596-603.

8. EKLER

8.1.ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Penil fasyalar, korporal yapılar,arterler,venler ve sinirlerin ortak görüldüğü penisin enine kesiti	9
Şekil 2 A)	Korpus kavernozum ve korpus spongiozum	10
Şekil 3	Penisin arteryel dolaşımı.....	12
Şekil 4	Dorsal penil arterler ,venler ve sinirler.	13
Şekil 5	Penil ereksiyon mekanizması A: Flask Penis Dokusu B:Tam Ereksiyon Fazı.....	15
Şekil 6	Kliniğimize tekrarlayan priapizm atakları ile başvuran hastanın iskemik priapizm atağı sırasında korporeal aspirasyon ile alınan kan gazı örneği.....	21
Şekil 7	Priapizm cerrahisinde kullanılan ve korpus kavernosum ile glans penis arasında şant oluşturma amacı taşıyan perkütan yöntemler: Winter ,Ebbehoj ve T-Shunt prosedürleri	23
Şekil 8	İskemi reperfüzyon hasarında ksantin oksidaz aracılığıyla meydana gelen reaktif oksijen türlerinin oluşumu	26
Şekil 9	İskemi reperfüzyon hasarında mekanizmaların özet hali.....	29
Şekil 10	Tek kişilik (Monoplace) Hiperbarik Oksijen Kabini	31
Şekil 11	Çok kişilik (Multiplace) Hiperbarik Oksijen Kabini	32
Şekil 12	Standart kafeslerde standart yem ve su ile beslenen ratlar.	40
Şekil 13	Foley sondadan konstrüktör bant yapımı.....	42
Şekil 14	Enjektör yardımı ile priapizm modeli oluşturma	43
Şekil 15	Konstrüktör bant takıldıktan sonra oluşan priapizm modeli.....	43
Şekil 16	Solda Grup 2 (I/R) ‘ deki ratlardan birinin konstrüktör bant çıkarıldıktan hemen sonrasında çekilen makroskopik fotoğrafı,sağda ise aynı ratın 1 hafta boyunca reperfüzyonda kaldıktan sonra penektomi öncesi çekilen fotoğrafı gösterilmiştir.	44
Şekil 17	Solda Grup 3 (I/R+ HBO) ‘ deki ratlardan birinin konstrüktör bant çıkarıldıktan hemen sonrasında çekilen makroskopik fotoğrafı,sağda ise aynı ratın 1 hafta HBO tedavisi altıktan sonra penektomi öncesi çekilen fotoğrafı gösterilmiştir.	44
Şekil 18	Penektomi işlemi öncesi penisin disseksiyonu	45
Şekil 19	Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan kabin.....	46
Şekil 20	Kabine ratların yerleştirilmesi ve tedaviye başlanması.	47
Şekil 21	Doku ve kan örneklerinin düzenlemesi ve analiz öncesi hazırlanması.....	49
Şekil 22	Doku örneklerinin homojenize edilmesi.....	50

Şekil 23 Solda resimde plate ‘e TMB Substrat solüsyonu eklendikten sonra örneklerin farklı absorbanlarda maviye dönüşmesi,sağda resimde ise plate ‘e Stop Solusyonu eklendikten sonra tüm örneklerin sarı renge dönüşmesi ve tepkimenin sona ermesi gösterilmiştir.....	52
Şekil 24 Grup 1 ‘deki normal penil dokunun patolojik kesitsel görünümüleri.....	66
Şekil 25 Grup 2 (I/R) ‘deki penil dokuda priapizm sonrası iskemi reperfüzon hasarı ile meydana gelen epitelde erozyon,epitel altında PMNL aktivasyonu ve aktif-kronik inflamasyon izlenen patoloji kesiti (H&E,X20).....	67
Şekil 26 Grup 3 (I/R+HBO) ‘teki penil dokuda hafif hemoraji ve epitel hiperplazisi mevcut ancak PMNL aktivitesi , kronik inflamasyon,fibrozis izlenmeyen patoloji kesiti (H&E,X2) .	68
Şekil 27 Gomori trikrom boyamada Grup 3 (I/R+HBO) ‘teki ratta kollajen dokuda belirgin artışın izlenmediği patoloji kesiti (2x)	69
Şekil 28 Normal penil dokuya HBO tedavisi yapılan Grup 4 (HBO)’teki ratın Grup 1 deki görünümüne çok benzer patolojik kesiti (H&E,X2)	70
Şekil 29 Grup 2(I/R) ‘deki penil dokuda ülserasyon alanlarının izlendiği patoloji kesiti (H&E,X4).....	72

8.2.TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Ereksiyonun indüksiyon ve inhibisyonunda rol oynayan ajanlar.....	16
Tablo 2 Priapizm Etiyolojileri	18
Tablo 3 Priapizmde korporal aspirattan alınan kan gazının yaklaşık değerleri.....	21
Tablo 4 Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları	36
Tablo 5 Hiperbarik oksijenin rölatif kontraendikasyonları	37
Tablo 6 Deneyde kullanılan ratların gruplara göre ağırlık ortalamaları ve standart sapmaları	39
Tablo 7 Çalışma gruplarının özet tablo hali	41
Tablo 8 Gruplara göre sistemik kandan alınan kan örneklerindeki biyokimyasal sonuçlar....	54
Tablo 9 Penil dokudan alınan örneklerin gruplara göre sınıflandırılmış biyokimyasal sonuçları	59
Tablo 10 Penil dokudan alınan örneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları	65
Tablo 11 Penil dokudan alınan doku örneklerinde histopatolojik olarak bakılan ülserasyon varlığının gruplara göre dağılımı.....	71