



**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

KAVERNÖZ SİNİR HASARI SONRASINDA KAVERNÖZ CİSİMLER ÜZERİNE RİOSİGUATIN KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Recep Serhat TEPE

Trabzon – 2025



**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

KAVERNÖZ SİNİR HASARI SONRASINDA KAVERNÖZ CİSİMLER ÜZERİNE RİOSİGUATIN KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Recep Serhat TEPE

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Trabzon – 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bilimin ve etik değerlerin ışığında iyi bir hekim olma yolunda bana tüm adımlarda yardımcı olan, tezimin hazırlanmasında bilgi ve birikimlerinden her an istifade edebilmemi sağlayan tez danışmanım olan Prof. Dr. Rasin ÖZYAVUZ başta olmak üzere, Prof. Dr. Ersagun KARAGÜZEL, Doç. Dr. İlke Onur KAZAZ ve Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇOLAK'a,

Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Mine DUMAN ve Prof. Dr. Nuri İhsan KALYONCU'ya,

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Gökçen KERİMOĞLU'na,

Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Talha Gürsoy'a ve Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Muhammed YETEN'e,

Eğitimim boyunca birlikte uyum içerisinde çalışma fırsatı bulduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Bugünlere ulaşabilmemin en büyük mimarları olan, beni sonsuz sevgileriyle büyüten, hayata hazırlayan ve evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum canım aileme,

Hayatımın zorlu süreçlerinde yanımda bulunarak ve bu yolu benimle birlikte yürüyerek güzelleştiren, sınırsız sabrı ve sevgisiyle her an varlığını hissettiren sevgili eşim Dr. Dilşat TEPE'ye

sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

“Kavernöz sinir hasarı sonrasında kavernöz cisimler üzerine riosiguatin koruyucu etkisinin araştırılması” başlıklı uzmanlık tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynaklarda gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü / fakülte yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği’nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim. Bu tez çalışması, “TTU-2024-11180” proje kodu ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından lisansüstü tez projeleri kapsamında kabul edilerek bütçelendirilmiştir.

ÖZET

KAVERNÖZ SINİR HASARI SONRASINDA KAVERNÖZ CİSİMLER ÜZERİNE RİOSİGUATIN KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Cinsel ilişki için yeterli ereksiyonu sağlayamama veya oluşan ereksiyonu idame ettirememeye erektil disfonksiyon (ED) adı verilmektedir. Erektil disfonksiyonun etiolojisinde, radikal prostatektomi cerrahisi gibi sinirin mekanik veya termal travmaya uğradığı veya sinirin tam kesildiği durumlar da bulunmaktadır. Sinir travması veya tam kesi sonrasında, nitrik oksit azalması ve normal erektil fonksiyonda bozulma meydana gelmekte ve nitrik oksit, guanilat siklaz, cGMP yolağı gibi ereksiyon ile ilişkili değişkenler incelenerek tedavi seçenekleri değerlendirilebilmektedir. Tez çalışmasında, çift taraflı kavernöz sinir tam kesi modeli uygulanmış ve sıçanlarda bu hasarın ve ilaç olarak riosiguatın nitrik oksit, guanilat siklaz, cGMP yolağına etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, Sprague Dawley tipi, 350-400 gr ağırlığında toplam 24 adet erişkin erkek sıçan kullanılmıştır (4 grup; her bir grupta 6 sıçan). Deney hayvanlarından elde edilen kavernozal dokular izole organ banyosu sisteminde farmakolojik olarak incelenmiş ve sakrifiye edilen sıçanlardan alınan penis dokuları da histolojik olarak değerlendirilmiştir.

Erişkin erkek sıçanlarda oluşturulan çift taraflı kavernöz sinir tam kesi modeli ile geliştirilen ED'de riosiguatın olası etkilerinin incelendiği bu çalışmada, riosiguatın kavernöz dokularda, sinir hasarı sonrası gelişen fibrozisi önleme ve kavernözal aktiviteyi koruma yönünde farmakolojik ve histolojik olumlu bulgular sağladığı gözlenmiştir.

Çift taraflı kavernöz sinir hasarı gelişen sıçanlarda riosiguat uygulamasının olumlu etkiler sergilediğinin ortaya konulduğu bu çalışmanın ışığında, sinir hasarı varlığında, riosiguat uygulaması ile erektil kapasitenin korunabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler:

Erektil disfonksiyon, riosiguat, periferel sinirler, periferel sinir hasarı

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF RIOCIGUAT ON CAVERNOUS BODIES AFTER CAVERNOUS NERVE INJURY

The inability to achieve or maintain an erection sufficient for sexual intercourse is called erectile dysfunction. One of the reasons for erectile dysfunction may be radical prostatectomy surgery that may cause mechanical or thermal trauma as well as the transection of the nerve. Trauma or transection of the nerve leads to a decrease in nitric oxide and deterioration of erectile function which can be investigated through nitric oxide, guanylate cyclase, cGMP pathways, in the way to evaluate the effect of molecules. The aim of this study was to investigate the effects of the injury and riociguat on nitric oxide, guanylate cyclase, and cGMP pathways in the bilateral cavernous nerve transection model created in rats.

In this study, a total of 24 adult male Sprague Dawley type rats weighing 350-400 g were used (4 groups, 6 rats each). The cavernosal tissues obtained from the rats were studied pharmacologically in the isolated organ bath system. Also, the histological features of the penile tissues taken from the sacrificed rats were evaluated.

The data obtained from adult male rats with bilateral cavernous nerve transection model showed that riociguat has decreased the fibrosis process related to nerve injury and has protected the cavernosal activity, pharmacologically and histologically.

The findings of the study led us to a hopeful conclusion that riociguat administration may have possible protective effects in erectile capacity in the presence of nerve injury.

Key Words:

Erectile dysfunction, riociguat, peripheral nerves, peripheral nerve injuries

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA ve FORMÜLLER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Eretil Fonksiyon	3
2.1.1. Penisin Anatomik Yapısı	3
2.1.2. Ereksiyonun Fizyolojisi	4
2.1.3. Penisin Damar ve Lenfatikleri	6
2.1.4. Penisin İnnervasyonu	6
2.2. Eretil Disfonksiyon	7
2.2.1. Eretil Disfonksiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi	7
2.2.2. Eretil Disfonksiyonun Risk Faktörleri	8
2.2.3. Eretil Disfonksiyonun Sınıflandırılması	10
2.2.4. Eretil Disfonksiyonun Tedavisi	14
2.3. Periferik Sinir Sistemi ve Periferik Nöropati	15
2.3.1. Periferik Sinir Sistemi ve Periferik Nöropatinin Tanımı	15
2.3.2. Periferik Sinir Hasarının Patofizyolojisi	16
2.3.3. Periferik Nöropati ve Ürogenital Sistem ile İlişkisi	17

2.3.4.	Periferik Nöropati ve Radikal Prostatektomi İlişkisi-----	18
2.4.	Eretil Disfonksiyonda Deneysel Hayvan Modelleri -----	19
2.4.1.	Diyabet Modelleri -----	19
2.4.2.	Yaşlanma Modelleri-----	20
2.4.3.	Hiperkolestrolemi Modelleri-----	21
2.4.4.	Hipertansiyon Modelleri-----	21
2.4.5.	Kavernöz Sinir Hasarı -----	21
2.4.6.	Diğer Modeller-----	22
2.5.	Riosigat -----	23
2.5.1.	Riosigat'ın Kimyasal Yapısı ve Endikasyonları -----	23
2.5.2.	Riosigat'ın Farmakokinetik Özellikleri-----	24
2.5.3.	Riosigat'ın Etki Mekanizması -----	25
3.	GEREÇ ve YÖNTEM -----	26
3.1.	Deney Hayvanları-----	26
3.2.	Deney Grupları ve Deneysel Protokol -----	26
3.3.	Bilateral Kavernöz Sinir Hasarı Modelinin Oluşturulması ve İlaç uygulanması -----	27
3.4.	İzole Organ Deneyi yöntemi -----	30
3.4.1.	Korpus kavernozumların izolasyonu ve organ banyolarına yerleştirilmesi-----	30
3.4.2.	Kullanılan solüsyon ve ilaçlar -----	32
3.4.3.	Kayıt Sistemi -----	32
3.4.4.	Elektriksel Alan Stimülasyonu -----	33
3.4.5.	Fenilefrin ile Vitalite Kontrolü -----	33
3.4.6.	Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlardaki asetilkolin yanıtları -----	33
3.4.7.	Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlardaki gliseril trinitrat bağlı gevşeme yanıtları -----	33

3.4.8.	ElektrikseL Alan Stimölasyonu ile elde edilen yanıtlar -----	33
3.5.	Histopatolojik İnceleme Yöntemi -----	34
3.6.	İstatistikseL İnceleme Yöntemi-----	34
4.	BULGULAR -----	35
4.1.	Farmakolojik Çalışma Bulguları -----	35
4.1.1.	Fenilefrin ile Vitalite Kontrolünün Değerlendirilmesi-----	35
4.1.2.	Fenilefrin ile Önkasılma Oluşturulmuş Preparatlardaki Asetilkolin Yanıtlarının Değerlendirilmesi -----	36
4.1.3.	Fenilefrin ile Önkasılma Oluşturulmuş Preparatlardaki Gliseril Trinitrat Bağlı Gevşeme Verilerinin Değerlendirilmesi ---	37
4.1.4.	ElektrikseL Alan Stimölasyonu ile Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi -----	38
4.2.	Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları -----	39
5.	TARTIŞMA -----	46
6.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER-----	51
	KAYNAKÇA -----	52

KISALTMA ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar	
AÜSS	Alt üriner sistem semptomları
BPH	Benign prostat hiperplazisi
BB/Wor	BioBreeding/Worcester
BCRP	Meme kanseri direnç proteini
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CVOD	Kavernozal veno-tıkalıcı fonksiyon bozukluğu
DM	Diabetes mellitus
DMSO	Dimetil sülfoksit
ED	Eretil disfonksiyon
eNO	Endotelyal nitrik oksit
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HT	Hipertansiyon
H&E	Hematoksilen-eozin
İKB	İntrakavernöz basınç
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KS	Kavernöz sinir
KDK	Kavernöz düz kas
KVH	Kardiyovasküler hastalık

L-Arg	L-Arjinin
Li-ESW	Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası
MPOA	Medial preoptik alan
mNOS	Mitokondriyal nitrik oksit sentaz
MPG	Majör pelvik gangliyon
NOS	Nitrik oksit sentaz
NO	Nitrik oksit
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
OLETF	Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty
PHT	Pulmoner hipertansiyon
PDE5	Fosfodiesteraz tip 5
P-gp	P-glikoprotein
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
RP	Radikal prostatektomi
sGC	Çözünebilir guanilat siklaz
STZ	Streptozosin
TMPRSS-2	Transmembran serin proteaz 2
TGF	Transforme edici büyüme faktör
WHO	Dünya sağlık örgütü
VKİ	Vücut kitle indeksi

Formüller	
CO ₂	Karbondiyoksit
NaCl	Sodyum klorür
KCl	Potasyum klorür
CaCl	Kalsiyum klorür
MgSO ₄	Magnezyum sülfat
NaHCO ₃	Sodyum bikarbonat
KH ₂ PO ₄	Monopotasyum fosfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Riosiguatın kimyasal yapısı



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Fenilefrin ile elde edilmiş kasılma yanıtları

Grafik 2: Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda asetilkolin ile oluşturulan gevşeme yanıtları

Grafik 3: Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda gliseril trinitrat ile oluşturulan gevşeme yanıtları

Grafik 4: Elektriksel alan stimülasyonu yanıtları

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo1: Eretil Disfonksiyonun Sınıflandırılması

Tablo 2: Deney Grupları

Tablo 3: Histopatolojik incelemede elde edilen verilerle oluşturulan
skorlama tablosu



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Kavernöz sinirlerin prostat dokusu çevresinden serbestlenmesi

Resim 2: Kavernöz sinirlerin kesilmesi

Resim 3: BKSH hasarının ardından abdominal insizyonun kapatılması

Resim 4: İzole organ banyosu sistemi

Resim 5: Penisin en blok rezeksiyonu

Resim 6: Diseksiyon plağına alınan bulbokavernöz kas dokusu

Resim 7: İzole organ banyosuna alınan kas dokusu

Resim 8 (A): Kontrol Grubuna ait bir deneğin penis kesiti (H&E x100)

Resim 9 (E): Kontrol Grubuna ait bir deneğin penis kesiti (Masson trikrom x200)

Resim 10 (B): BKSH Grubuna ait bir deneğin penis kesiti (H&E x100)

Resim 11(F): BKSH Grubuna ait bir deneğin penis kesiti (Masson trikrom x200)

Resim 12 (C): Riosigat Grubuna ait bir deneğin penis kesiti (H&E x100)

Resim 13 (G): Riosigat Grubuna ait bir deneğin penis kesiti (Masson trikrom x200)

Resim 14 (D): BKSH+Riosigat Grubuna ait bir deneğin penis kesiti (H&E x100)

Resim 15 (H): BKSH+Riosigat Grubuna ait bir deneğin penis kesiti (Masson trikrom x200)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cinsel ilişki için yeterli ereksiyonu sağlayamama veya oluşan ereksiyonu idame ettirememeye erektil disfonksiyon adı verilmektedir. Eretil disfonksiyonun etiyolojisinde psikojenik, sistemik hastalıklar, penil hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve geçirilmiş cerrahi girişimler gibi birçok neden bulunabilmektedir.

Ereksiyon, hormonal kontrol altında nörovasküler ile kavernoza bir mekanizmaya sahiptir. Ereksiyon süreç olarak; arteriyel dilatasyonu, trabeküler düz kas gevşemesini ve korporal veno-oklüziv mekanizmanın aktivasyonunu ortaya çıkarmaktadır. Eretil disfonksiyon, tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli olan ereksiyonun başlatılamaması veya devam ettirilememesi şeklinde tanımlanmaktadır. Ereksiyonun oluşması için temel olarak penil düz kas yapısının uygun ve düzenli relaksasyonu gerekmektedir. Bu relaksasyon için gerekli temel mediyatörler olan nöronal nitrik oksit ve endotelial nitrik oksitin ortamda yeterince bulunması gereklidir. Nitrik Oksit kavernoza sinirlerin aksonal uç noktalarından salgılanarak penis düz kas yapısının gevşemesini sağlayarak ereksiyon için gerekli hemodinamik değişimleri sağlamaktadır.

Kavernöz sinir hasarı sonrası gelişebilen erektil disfonksiyonun altında birçok faktör bulunabilmektedir. Bunlardan en önemlisi, cerrahi sırasında nörovasküler yolakta oluşan travmaya bağlı olarak korpus kavernoza nörojenik ve/ veya vaskülojenik hasar oluşmasıdır. Özellikle radikal prostatektomi gibi cerrahi sırasında travma, traksiyon, sinirin direk kesilmesi ve elektrokoter uygulanması ile birlikte nitrik oksit azalır ve normal erektil fonksiyonda bozulma meydana gelmektedir. Bu hasar neticesiyle; nöropraksi, iskemi ve inflamasyonun neden olduğu spontan ereksiyonlarda kayıp yaşanırken, erektil duruma geçemeyen korpus kavernoza hipoksi, apoptozis ve son olarak da fibrozis meydana gelmektedir.

Nitrik oksit, çözüner guanilat siklaza bağlanır ve ikincil haberci siklik guanozin monofosfatın sentezine aracılık eder. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç olan riosiguat, çözüner guanilat siklaza endojen biyoyararlımını ve nitrik oksite duyarlılığını artıran ve nitrik oksit olmadığında veya tükendiğinde nitrik oksitten bağımsız yeni bir çözüner guanilat siklaz uyarıcısı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak mevcut durumda riosiguat klinikte pulmoner hipertansiyon gibi bir hastalığın tedavisinde ispatlanmış terapötik etkinliği ve tolere edilebilir yan etkileri sebebiyle güvenle kullanılmakta olan bir ajandır. Güvenli doz aralıklarının ve farmakokinetik profilinin ayrıntılı olarak belirlenmiş olması farklı endikasyonlarla kullanılabilmesinin önünü açmaktadır. Bu çalışma ile ilaç yeniden amaçlandırma/yeniden konumlandırılması kapsamında sıçan bilateral kavernoöz sinir hasarı modeli sonucu gelişen erektil disfonksiyona etkisi ve bu etkiye aracılık ettiğini düşündüğümüz nitrik oksit, guanilat siklaz , siklik GMP yolağının ilişkisinin incelenmesi planlandı. Çalışmamızda kavernoöz sinir hasarı ve kavernoöz sinir hasarı sonrasında kavernoöz cisimler üzerine riosiguatın olası koruyucu etkisi bir hayvan modeli üzerinde incelenmiştir. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen deneylerde, penis doku örneklerinde histopatolojik parametreler ile izole organ çalışmalarının sonuçları değerlendirilerek ilacın olası etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eretil Fonksiyon

2.1.1. Penisin Anatomik Yapısı

İnsan penisinin anatomik yapısı, dorsalde yer alan iki korpus kavernozum ve ventralde konumlanmış korpus spongiozumdan oluşur. Korpus spongiozum, üretrayı çevreler ve distalde glans penis ile birleşir. Korpus kavernozum ve spongiozum, tunika albuginea olarak bilinen fibröz bir kılıfla kaplıdır. İki korpus kavernozum arasında, bu yapıların birlikte çalışmasını engellemeyen kısmi bir septum bulunur. Tunika albuginea tabakasının dış kısmında, korpora dokularını saran iki ayrı fibröz tabaka olan Buck ve Colles fasiaları yer alır. Bu fibröz tabakaların dışında ise penis derisi bulunur.

Korpus kavernozum, tunika albuginea adı verilen fibröz bir kılıfla çevrelenmiş arteriyel sinüzoidler ve düz kaslardan oluşan iki süngerimsi yapı olarak tanımlanır. Bu yapıyı çevreleyen tunika albuginea tabakası yaklaşık 2-3 mm kalınlığında olup, büyük oranda kolajen liflerden meydana gelmektedir. Histolojik olarak korpus kavernozumuna benzer şekilde, korpus spongiozum daha büyük sinüzoidal yapılar içerir. Ancak, korpus spongiozumun tunika albuginea tabakası daha ince olup, kolajen liflerden ziyade elastik lifler barındırır. Glans penis, penisin distal ucunu oluşturur ve korpus spongiozumun devamı niteliğindedir. Albuginea tabakası içermez ve ince bir deri tabakasıyla kaplıdır.

Ürogenital sistemde kullanılan deneysel çalışmalarda sıkça kullanılan Kemirgenler ise insanlardan farklı olarak glans penis bölgesinde fibröz kıkırdak dokusuna dönüşen os penis adlı bir kemik dokusuna sahiptir. Kemirgenlerin tüm penis dokusu prepisyum dokusuyla kaplıdır. Ayrıca, insanlarda olduğu gibi iki korpus kavernozum arasında bir septum bulunmaz. İnsanlarda olduğu gibi, kemirgenlerin penisinin proksimalinde korpus kavernozum ve üretrayı saran korpus spongiozum adı verilen vasküler erektile yapılar yer almaktadır (1–4)

2.1.2. Ereksiyonun Fizyolojisi

Ereksiyon, kaverno  arteriyoller, venüller ve sin zoidlerdeki düz kasların tonusu ile düzenlenen kompleks bir hemodinamik olaydır. Flask bir peniste, bazal alfa-adrenerjik stim lasyon, kaverno al arterioller ve korporal sinüzoidlerin düz kaslarını kontrakte durumda tutar. Flask durumda içeriye doğru akıma vasküler rezistans artmış olmasına rağmen venöz dönüş kısıtlanmamıştır. Sinüzoidal boşlukları drene eden venüller korpus kaverno umların dış fibroelastik tunikaları altında bir pleksus içinde birleşirler. Flask evrede kavernoöz cisimlere sadece metabolik faaliyetlere yetecek kadar kan akımı olmaktadır. Sinüzoidler kontrakte durumda iken tunika albuginea ile sinüzoid duvarları arasında seyreden venüller açık olup venöz drenaj serbestçe olmaktadır (5).

Penil ereksiyon;

- a) Seksüel uyarı ile kaverno al sinirlerden düz kas geşemesini sağlayacak nörotransmitter salıverilmesi,
- b) Hem sistolik, hem de diyastolik fazda artmış kan akımı için arteriyol ve arterlerde dilatasyon,
- c) Genişleyen sinüzoidlerde kanın depolanması,
- d) Subtunikal venlerin, tunika albunigea ve periferal sinüzoidler arasında kompresyonu ile venöz geri dönüşte azalma (T mesans fazı)
- e) Tunikanın gerilmesiyle, i teki sirküler ve dıştaki longitudinal tabakalar arasındaki emisser venlerin kapanması ile venöz geri dönüşün en aza inmesi,
- f) Kavernoöz içi basıncın artması (yaklaşık 100 mmHg) ile penisin ereksiyon konumunu alması (Tam ereksiyon fazı),
- g) İskiokaverno al kasların kasılması ile kaverno al basıncın daha da artması (birkaç yüz mmHg) (rijid ereksiyon fazı) ile gerçekleşir(5).

Penil ereksiyonu başlatan ve yöneten n romediyat r nitrik oksittir. Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizörlüğünde L-Arjinin (L-Arg)'in L-Sitruline dönüşmesi sırasında meydana gelmektedir. Bu tepkimeden meydana gelen NO,   z nebilir guanilat siklaz enzimini aktive ederek, siklik guanozin monofosfat

(cGMP) üretimini artırmakta ve sonuçta arteriyel ve kavernoza düz kasta gevşeme meydana gelmektedir(6). NOS'un başlıca 3 farklı izoformu tanımlanmıştır. Bunlar;

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

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

Kavernöz arterdeki basınç ve akım, ereksiyon sürecinin arteriyal yeterliliğini belirler. Arteriyal akım azalırsa veya kanın venöz geri dönüşü artarsa detümesans oluşur. Pudendal ve kavernöz arteriyel akımların ve intrakorporal basınçların gözlenmesi sonucu ereksiyonun;

- 1) Flask/Latent
- 2) Tümesans
- 3) Tam Ereksiyon
- 4) Rijid Ereksiyon
- 5) Detümesans

olmak üzere 5 faza bölünebileceği gösterilmiştir (7).

Detümesans, penil ereksiyonun sonlanması ve tekrar flask duruma geçişi tanımlamaktadır. Detümesans sırasında sırasıyla aşağıdaki olaylar gerçekleşir;

- 1) Kavernöz düz kasın kasılması
- 2) Arteriyel akımda azalma
- 3) Venöz geri dönüşün tam olarak ya pasif (intrensek düz kas tonusu ile) ya da aktif (artmış sempatik aktivite ile) veya her ikisi ile sağlanması sonucunda gerçekleşir.

İnsanlarda ereksiyon sırasında kavernöz düz kastaki elektriksel aktivite azalmakta, detümesans ile normale dönmektedir (8). Köpeklerde ise detümansansın 3 fazdan oluştuğu gösterilmiştir(9).

-Başlangıç fazı; İntrakavernozal basınçta küçük bir artış (kavernoz düz kasın kasılmasına bağlı) ile arteriyel akımın azalması

-İkinci faz; İntrakavernozal basıncın yavaş yavaş azalması (Tunikal gerginliğin azalması ile emisser venlerin açılmaya başlamasına bağlı)

-Üçüncü faz; İntrakavernozal basıncın çok hızlı azalması (Venöz geri dönüşün tam olarak sağlanmasına bağlı) olarak özetlenebilir.

2.1.3. Penisin Damar ve Lenfatikleri

Penisin arteriyel kanlanması internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arter yoluyla olur. İnternal pudental arter, perineal minör besleyici dallarını verdikten sonra Alcock kanalından geçerek 4 dala ayrılır. Dorsal penil arter, derin dorsal ven ile dorsal penil sinir arasında, Buck fasyasının altında seyrederek penis cildini ve glans penisini besler. Üretral arter, korpus spongiosumu ve glans penisini, bulber arter ise bulbus ve Cowper bezlerini besler. Ereksiyonda penisin kanlanmasında en önemli arterler kavernozaal arterlerdir.

Penis venöz damar sistemi içerisinde derin dorsal ven, glans penisin hemen proksimalindeki venöz pleksustan meydana gelir. Buck fasyasının hemen altında ve kısmen içerisinde seyreder. Penisin temel venöz drenaj yolağıdır ve periprostatik pleksusa drene olur.

Penisin lenfatikleri, yüzeysel ve derin inguinal lenf nodları ile iliak lenf nodlarına drene olur.

2.1.4. Penisin İnnervasyonu

Penis innervasyonu S2'den S4'e kadar olan omurilik segmentlerindendir. Bu kordon segmentleri pelvik splanknik sinirlerden geçer. S2'den S4'e kadar olan spinal gangliyonlar pudental sinirlerden geçer. Dorsal sinir penise parasemptomatik ve duyusal innervasyon sağlar. Pudental sinir dallanarak penisin dorsal sinirine dönüşür. Sinir dorsal arterin yanından geçer ve cildi ve glans penisini de besler. Glans peniste bol miktarda duyusal sinir ucu bulunur. Penis kökü ilioinguinal sinirden innervasyona sahiptir. Kavernöz sinirler, erektile dokuyu besleyen arterleri innerve eden

parasempatik liflere sahiptir. Pelvik pleksustan orjin alan ve sempatik-parasempatik lifler içeren KS prostat kapsülünde prostatın dorsolateralinden ilerler. KS'ler daha sonra iki ayrı sinir lifi grubuna ayrılarak pelvisten çıkarlar. Bunlardan biri üretral sfinktere ilerleyerek üriner fonksiyonlardan sorumlu olur; diğeri ise dorsal sinirle de bağlantılar kurarak penise ilerleyip erektile fonksiyona katkıda bulunur. Temel olarak tümörsans ve detümörsanstan oluşan erektile yanıtta KS'ler sorumludur (10,11)

Sıçan ve farelerde ise ürogenital organların uyarılmasından sempatik ve parasempatik postgangliyonik inervasyona aracılık eden prostat bezinin dorsolateralinde yerleşim gösteren majör pelvik gangliyon (MPG) sorumludur. MPG hipogastrik sinir aracılığıyla sempatik uyarı da alan parasempatik bir gangliyon olarak tanımlanmaktadır (12,13). Otonomik sempatik ve parasempatik nöronlardan oluşan ve rodentlerde bilateral yerleşim gösteren MPG alt üriner sistem, barsaklar ve ürogenital organların inervasyonuna aracılık etmektedir (14). Pelvik organlara ait patofizyolojik olayların mekanizmalarının incelenmesinde rodentlerin tercih edilmesinin nedenini de tüm bu organların inervasyonundan tek bir yapının, MPG'nin, sorumlu olmasıdır (15).

2.2. Erektile Disfonksiyon

2.2.1. Erektile Disfonksiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Erektile disfonksiyon (ED), tatmin edici bir cinsel ilişki gerçekleştirmek için yeterli bir ereksiyonun sürekli olarak sağlanamaması ve sürdürülememesi olarak tanımlanır (16). ED, her yaşta yaygın olarak görülen, hastaların ve partnerlerinin yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi olan bir erkek sorunudur. Dünya çapında 150 milyondan fazla erkeğin farklı boyutlarda ED'ye sahip olduğu bildirilmektedir (17). Irksal ve bölgesel farklılıklar ve ED'nin farklı tanımları nedeniyle, ED'ye ilişkin mevcut epidemiyolojik verilerde büyük bir boşluk bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ED insidansı 1000 kişi başına 25,9 vakadır ve yaşla birlikte artar; 70 yaşın üzerindeki erkeklerin %70'inden fazlası ED'den etkilenir. 2025 yılı sonuna kadar dünya çapında 322 milyon erkeğin ED'ye sahip olacağı tahmin edilmektedir (18–20).

2.2.2. Erektıl Disfonksiyonun Risk Faktörleri

Çalışmalar ED'nin ortaya çıkmasının yaşlanma, sigara içme, obezite, androjen düzeylerinde azalma, kardiyovasküler hastalık, depresyon, prostat ameliyatı ve penis travması gibi birçok komorbidite ve risk faktörüyle ilişkili olduğunu göstermiştir (21–23).

Yaşlanma ile erkek hastalarda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile birlikte ED saptanmaktadır. Toplum tabanlı çalışmalarda AÜSS ile ED'nin ortak patofizyolojik temele sahip olduğu bildirilmiştir. Patofizyolojik olarak Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS) ve ED ilişkisi temelde dört mekanizmayla açıklanabilir. Bunlar azalmış NO/cGMP yolağı, artmış Rho/Rho Kinaz aktivitesi, artmış sempatik aktivite ve pelvik aterosklerozdur. Ancak hem BPH / AÜSS hem de ED sıklıkla ileri yaştaki hastalarda görülmektedir. İleri yaştaki hastalarda diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi komorbid durumlar neticesinde gelişen kronik inflamasyon ve steroid hormon dengesizliği tabloyu daha da kötüleştirmektedir. Bu faktörler alt üriner sistem fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte ve BPH / AÜSS - ED gelişimine zemin hazırlamaktadır (24,25).

Her ne kadar kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin etkilerini ayırt etmek zor olsada, obezite ED gelişimi için yalnız başına bir risk faktörü gibi görünmektedir. Yapılan bir çalışmada, takipteki kilo kaybı ne olursa olsun başlangıçtaki obezite ile ED'nin ilişkili olduğu bildirilmiştir. VKİ değerleri 25 kg/m²'nin altındaki hastalara göre 25–30 ve 30 kg/ m²'nin üzerindeki hastalarda ED riskinin 1,5 ile 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (26). Beslenmenin penil erektıl fonksiyonları düzeltebileceğine dair kısıtlı veriler olsa da ED patogeneğinde hayat tarzı faktörlerinin önemi açıktır. Güncel bir başka çalışmada ise, yukarıda belirtilen mevcut bulgulara benzer olarak Akdeniz diyetinin ED açısından koruyucu olduğu belirtilerek Tip 2 diyabetes mellitus'u olan hastalar arasında Akdeniz diyetinin daha az tercih edildiği ve bu hastalarda ED prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (27).

Sigara kullanımının penil erektıl fonksiyonlar üzerine etkisi tartışmalı olmasına rağmen çoğu araştırmacı tarafından sigara kullanımı ED için risk faktörü

olarak kabul edilmektedir. Sigara içiminin vazokonstriksiyonu ve penil venöz kaçağı arttırarak erektil disfonksiyona yol açtığı bildirilmektedir (28). Sigaranın penil erektil fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sigara içmeyenlere göre sigara içen erkeklerde penil erektil fonksiyonların daha kötü olduğu ve ED'nin 1,5 kat daha fazla saptandığı bildirilmiştir (29).

Diyabetes mellitus (DM) ED için iyi bilinen bir risk faktörüdür. DM santral sinir sisteminin, androjen sekresyonun, periferik sinir aktivitesinin, endotelial fonksiyonların ve düz kas hücre kontraktilesinin etkilendiği kompleks bir mekanizma ile ED'ye yol açmaktadır. Tip 1 ve tip 2 DM modellerinin karşılaştırıldığı hayvan çalışmalarında DM'nin sadece periferik vasküler hasar ile değil; oksidatif stresi arttırarak, elastin ve vasküler endotelial büyüme faktör düzeyini azaltarak kavernöz erektil kontraktileti etkilediği gösterilmiştir (30).

Depresyon tedavisinde günümüzde kullanılan çoğu antidepresan ilaçların cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) yaygın olarak kullanılan antidepresan ilaçlardır. SSRI'nin erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozukluğuna yol açmasındaki temel mekanizmanın 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerindeki artış ile spinal kord içerisinde erektil fonksiyon yollarının bozması olduğu bildirilmiştir. Gregorian ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin cinsel fonksiyon bozukluğuna daha fazla yol açtığı saptanmıştır (31).

Hipertansiyon, ED için majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hipertansif hastaların yaklaşık olarak %30'unda ED mevcuttur. Hipertansiyon ve ED arasındaki ilişkiden sorumlu ortak mekanizma endotelial disfonksiyondur. ED, yüksek kan basıncına bağlı hemodinamik değişiklikler ve artmış ateroskleroza bağlı gelişebileceği gibi antihipertansif tedavinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir (32).

Kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu RhoA/Rho kinaz yolağının aşırı aktivasyonu ED'nin bir diğer mekanizması olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar

hipertansif sıçanların korporal düz kaslarında RhoA/Rho kinaz ekspresyonunun arttığını göstermiştir (33).

2.2.3. Erektile Disfonksiyonun Sınıflandırılması

Erektile disfonksiyon (ED) patofizyolojisi temel olarak psikojenik, organik ve miks kökenli etkenler başlığı altında incelenebilir. Bu sıralamanın yanı sıra, etiyolojik kökene veya nörovasküler mekanizmaya dayalı olan; nörojenik (başlatamama), arteriyel (dolduramama) ve venöz (depolama başarısızlığı) başlıkları altında sıralandırılabilirdi gibi fonksiyonel sıralamalar da dahil olmak üzere çeşitli sıralamalar vardır (Tablo 1) (34).

Tablo1: Erektile Disfonksiyonun Sınıflandırılması

Psikojenik
Vaskülojenik
-Arteriyojenik
-Venöjenik (Kavernozal)
Psikojenik
Nörojenik
-Periferik
-Spinal
-Merkezi sinir sistemi
Hormonal
İyatrojenik
-Cerrahi girişimler
-Travma
İlaçlar ve madde kullanımına bağlı
Özel durumlar
-Primer ED Kronik
-Böbrek Yetmezliği
-Peyronie Hastalığı
-COVID-19

1) Psikojenik ED: ED'li erkeklerin %90'ının patofizyolojisinde psikojenik nedenlerin olduğunu kabul eden genel düşünce, bu hastaların çoğunun mikst bir patolojiye sahip olduğunun ortaya konması ile değişikliğe uğramıştır. ED'nin psikojenik nedenlerini; hazırlayıcı, hızlandırıcı ve devam ettirici nedenler olarak 3 grupta inceleyebiliriz (35). Hazırlayıcı nedenler arasında yetersiz cinsel bilgi, travmatik cinsel deneyimler, baskıcı aile ortamı ve bozulmuş aile ilişkileri sayılabilir. Hızlandırıcı nedenler arasında psikofizyolojik mekanizmalar, aldatma, yaşlanma, stres artırıcı yaşamsal olaylar ve partnerdeki performans kayıpları yer alır. Devam ettirici nedenler arasında ise özellikle sertleşme problemi başladıktan sonra ortaya çıkan performans anksiyetesi, ilişki fobisi, arzu kaybı, depresyon ve kişilik bozuklukları bulunur. Cinsel davranış ve penil ereksiyon hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteks tarafından kontrol edilir. Psikojenik nedenli ED'yi moleküler temelde açıklamak için 2 olası mekanizma mevcuttur: 1. Suprasakral inhibisyon veya aşırı sempatik çıkışa yanıt olarak spinal ereksiyon merkezinin inhibisyonu 2. Artmış periferik katekolamin seviyelerinin kavernozaal düz kas (KDK) tonusunu artırması olarak sayılabilir (36). Hayvan çalışmalarında sempatik sinirlerin uyarılmasının veya epinefrinin sistemik infüzyonunun, erekte penisin detümesansına neden olduğu gösterilmiştir (37).

2) Vaskülojenik ED:

a) Arteriyojenik ED: ED ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Arteriyojenik ED'si olan hastaların çoğunda bozulmuş penil perfüzyon, genel aterosklerotik sürecin bir parçasıdır. Her iki patoloji de; hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve sigara gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler (38). Hayvan modellerinde, KDK'nin artan kontraktilesine yol açan RhoA/Rho-kinaz aktivitesinin DM, hiperkolesterolemi, HT ve yaşlanma gibi arteriyojenik ED gelişimi için risk faktörü olan durumlarda arttığı gösterilmiştir (39).

b) Venojenik ED: Vaskülojenik ED'nin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu patolojinin nedenleri: 1. Kavernozaal cismi drene eden büyük venöz kanalların varlığı veya gelişimi. 2. Dejeneratif değişiklikler (Peyronie hastalığı, yaşlılık ve DM) veya tunika albugineada travmatik yaralanma (penil fraktür) sonucu subtunikal ve emisser venlerin yetersiz kompresyonu. 3. Trabekül, KDK ve endotelin fibroelastik bileşenlerindeki yapısal değişiklikler sonucu KDK'nin iyi gevşememesi

KDK ereksiyona yol açan hemodinamik süreçleri kontrol etmede anahtar faktör olduğundan, hasarı kavernoza ED'ye yol açar. 4. Kazanılmış venöz şantlar: Priapizmin ameliyatla düzeltilmesinin sonucu, kalıcı olarak glans-kavernozum veya kavernoza-spongiozum şantları gelişebilir (40).

3) Nörojenik ED: ED vakalarının %10-19'u nörojenik kökenlidir(41). Santral veya periferik sinirlerde meydana gelen herhangi bir yaralanma ED'ye sebep olabilir.

a) Periferik ED: Refleks ereksiyonun afferent koluna katkıda bulunan duysal sinirlerin veya KDK'lerin gevşemesini veya vazodilatasyonu sağlayan otonom sinirlerin zarar görmesi sonucu gelişebilir (42).

b) Spinal Kord Yaralanmasında ED: Travma ED'ye yol açan omurilik hastalığının en yaygın nedenidir. Bununla beraber; spina bifida, siringomyeli, tümör, disk hernisi, transvers miyelit ve multipl skleroz gibi durumlarda nörojenik ED gelişebilir. Omurilik yaralanması sonrası erkeklerdeki erektile fonksiyon ne kadarının korunabildiği omurilik lezyonunun şiddetine, konumuna ve boyutuna bağlıdır. Bu lezyonlarda ED'ye ek olarak, boşalma ve orgazm bozukluğu da gelişebilir. Tam üst kord lezyonları olan erkeklerin %95'inde refleksojenik ereksiyon korunur iken, tam alt kord lezyonu olanlarda bu oran sadece %25'tir (43).

c) Merkezi sinir sistemi kökenli ED: MPOA, paraventriküler çekirdek, hipokampus cinsel dürtü ve ereksiyon için önemli merkezlerdir. Motor parasempatik sakral sinirleri veya penise giden periferik eferent otonom lifleri etkileyen; tümör, demans, Alzheimer hastalığı, Shy-Drager sendromu, travma, Parkinsonizm, inme, ensefalit ve temporal lob epilepsisi gibi lezyonlar kısmi veya tam ED gelişmesine neden olur.

4) Hormonal ED: ED ile ilişkili temel endokrinolojik bozukluklar; hipogonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm ve hiperprolaktinemidir. Androjenlerin libido artışı ve cinsel davranış üzerine olan etkileri bilinmektedir. Testosteron yetmezliği nadiren tek başına ED sebebi olsa da hayvan deneylerinde kastrasyon sonucunda KDK'de α -adrenerjik yanıt artışı, KDK içeriğinde azalma ve subtunikal yağ dokusu birikimi olduğu; arteriyel kan akımının azaldığı, venöz kaçığın

indüklendiği ve kavernöz sinirin uyarılmasına verilen erektıl yanıtın azaldığı bildirilmiştir (44).

5) İyatrojenik ED: Penisin nörovasküler beslenmesini etkileyen herhangi bir travma veya cerrahi işlem ED ile sonuçlanabilir. ED'nin en sık iyatrojenik nedeni radikal pelvik cerrahilerdir. Bu cerrahiler sırasında meydana gelen hasar genellikle kavernöz sinir yaralanmasına bağlıdır. Pelvik ve kavernöz sinirlerin nöroanatomisinin daha iyi anlaşılması; rektum, mesane ve prostat kanseri için modifiye sinir koruyucu cerrahilerin geliştirilmesi ile ED insidansı % 90-100'den %30-50'ye inmiştir.

Radikal prostatektomi (RP) sırasında kavernöz sinirlerin, prostat kapsülü ve lateral pelvik fasya arasında dikkatli bir diseksiyon ile korunması mümkündür. Üretra duvarı boyunca saat 3 ve 9 konumlarında ilerleyen bu sinirlerin özenli diseksiyonu ve dorsal venöz kompleksin dikkatli hemostazı önemlidir. Seminal veziküllerin izolasyonu ve prostatın lateral pediküllerinin titiz bir şekilde bağlanması da erektıl fonksiyon kaybını en aza indirecektir. Ancak bu işlemler her zaman tek başına yeterli olmayabilir. Zira RP sonrası gelişen ED'de vaskülojenik faktörler de önemlidir. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu veya aorto-iliyak rekonstrüksiyon gibi omuriliğe yakın cerrahi prosedürler sonrasında da ED gelişebilir. Transüretal cerrahi sırasında kapsül perforasyonu veya yoğun koterizasyona bağlı olarak kavernozal sinirler hasara uğrayabilmektedir. ED'nin bir diğer iyatrojenik nedeni de radyoterapidir (45).

6) İlaç ve Madde Alımına Bağlı ED: İlaçlara bağlı olarak gelişen seksüel disfonksiyon genellikle ED'nin yanı sıra; arzu, uyarılma ve orgazmda bozulmaları da içerir.

Antipsikotikler, antidepresanlar: Depresyon tedavisinde en yaygın ilaç olarak kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri hastaların %50'sinde ED yapmaktadır.

Antihipertansifler: Hemen hemen tüm antihipertansif ilaçlar, potansiyel yan etki olarak ED'ye neden olabilmektedir. Bazı antihipertansif ilaçlar diğerlerinden daha fazla ED riski taşır iken, bazılarının ereksiyon için faydalı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Penis dokusundaki adrenoseptörlerin sadece %10'unun β tipinde olduğunu ve bunların uyarılmasının düz kas gevşemesine aracılık ettiği gösterilmiştir (46).

Antiandrojenler: Esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunan androjen

reseptörleri yoluyla androjen sentezini bloke ederler. Bir 5- α -redüktaz inhibitörü olan ve BPH tedavisinde kullanılan finasterid ile %5 oranında ED geliştiği rapor edilmiştir (47).

7) ED ile İlişkili Özel Durumlar: Primer erektil disfonksiyon: Primer ED'nin sebebi psikolojik kökenli olabilirken, fiziksel nedenleri; kavernoza doku yokluğu, fibröz dokunun kavernoza yapı ile yer değiştirmesi, korpusun kötü gelişimi ve fetal/ çocukluk döneminde gelişen vasküler veya nörolojik hasar olabilir.

Böbrek yetmezliği: Renal transplantasyon gerektiren kronik böbrek yetmezliği olan erkeklerde ED prevalansı yüksektir (%20-50). ED'den sorumlu mekanizmalar arasında vasküler , nörolojik (periferik nöropati), hormonal, psikolojik (stres ve depresyon) etkenler ve kullanılan ilaçlar (antihipertansifler gibi) sayılabilir (48).

Peyronie hastalığı: Peyronie hastalığı olan erkeklerde görülen ED'nin en sık etiyolojik nedeni, genel popülasyona benzer şekilde vasküler yetmezliktir. Bunun nedenleri arasında peniste elastin kaybı ve artan kolajen oluşumuna bağlı olarak gelişen penil ağrı, anormal penis şeklinin penetrasyona engel olması ve Peyronie cerrahisi sırasında meydana gelen hasar yer almaktadır. COVID-19'un ACE-2 ve TMPRSS-2'yi birlikte eksprese eden hücreleri etkilediği görülmektedir. Bunlardan biri de endotelial hücrelerdir ve bu durum COVID-19 enfeksiyonunun neden yaygın endotel hasarı yaptığını göstermektedir. Zengin endotelial dokuya sahip penis, COVID-19 enfeksiyonunun potansiyel olarak hedefi bir organdır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda COVID-19 (+) erkeklerin korpus kavernozaumlarında eNOS ekspresyonunun, COVID-19 (-) erkeklere göre azaldığı gösterilmiştir (49).

2.2.4. Erektile Disfonksiyonun Tedavisi

Normal penil ereksiyon, psikolojik faktörler tarafından kontrol edilen ve endokrin, vasküler ve sinir sistemi tarafından koordine edilen nörovasküler bir durumdur (50). ED tedavisinde ilk adım genellikle kilo vermek, alkol alımını azaltmak ve sigaradan kaçınmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri olmaktadır. Bu psikososyal yöntemler, ED'nin temel olarak duygusal veya psikolojik faktörlerden kaynaklandığı durumlarda etkilidir (51). ED'yi tedavi etmek için mevcut tedaviler temel olarak oral fosfodiesteraz 5 inhibitörü (PDE5I), intrakavernoza enjeksiyon, hormonal replasman

tedavisi, vakum ereksiyon cihazı, penis protezi, düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası (Li-ESW) ve kök hücre enjeksiyon terapisini içerir (52). Farklı koşullar altında herhangi bir seçenek tedavinin ilk seçeneği olabilir. Verilere göre PDE5I, iyi etkinliği, güvenliği ve invaziv olmaması nedeniyle hala en popüler tedavi seçeneğidir. Ancak PDE5I'ye yanıt vermeyen veya düşük yanıt veren hasta sayısının artması ve olumsuz reaksiyon potansiyeli, daha güvenli ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır (53).

2.3. Periferik Sinir Sistemi ve Periferik Nöropati

2.3.1. Periferik Sinir Sistemi ve Periferik Nöropatinin Tanımı

Periferik sinir sistemi, sinir sisteminin beyin ve omurilik dışındaki bölümünü ifade eder. İşlevsel olarak periferik sinirler motor, duysal ve otonomik sinirler olarak sınıflandırılır. Motor nöronların hücre gövdeleri (soma), omuriliğin ventral gri maddesinde bulunur ve ön boynuz hücreleri olarak adlandırılır. Motor lifleri genellikle nöromüsküler kavşağa kadar uzanan çok uzun aksonlara sahiptir. Bir motor ünitesi, bir ön boynuz hücresi, onun motor aksonu ve onun innerve ettiği tüm kas liflerinden oluşur ve nöromüsküler kavşakta bir sinaps oluşturur. Duyusal nöronlar, periferden duysal girdi alan afferent bir akson ve dorsal kök yoluyla merkezi sinir sistemine giren bir efferent akson ile bipolardır. Duyusal nöronun hücre gövdesi, dorsal kök ganglionunda veya duysal kranial sinirlerin duysal ganglionlarının birinde bulunur. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik sinirler olarak ikiye ayrılır. Sempatik sinirlerin nöronları omuriliğin yan boynuzunda T1'den L2'ye kadar bulunurken, parasempatik sinirlerin nöronları beyin sapı ve sakral omurilikte (S2, S3 ve S4) bulunur.

Periferik sinirler, aksonları çevreleyen çok sayıda bağ dokusu katmanına sahiptir. Epinöryum, birden fazla sinir demetini çevreleyen kan damarlarını ve diğer bağ dokularını içerir. Her fasikül perinöral bağ dokusuyla kaplıdır. Her fasikülün içinde; bireysel miyelinli ve/veya miyelinsiz aksonlar endonöral bağ dokusu ile çevrilidir. Sinirin içinde kan damarları (vasa vasorum) ve sinirler (nervi nervorum) da bulunur (54).

Periferik nöropati toplumlarda oldukça sık gözlenen, birçok farklı nedenle ortaya çıkabilen ve periferik sinir sistemini hedef alan nörolojik komplikasyonlara verilen genel bir isimdir. En sık görülen periferik nöropati nedenleri; travmalar (spinal kord hasarı, cerrahiye bağlı hasarlar), genetik etkenler, diyabet, alkolizm, vitamin eksiklikleri (tiyamin, B12 vitamini), enfeksiyonlar (HIV vb.), çeşitli kanser türleri (lenfoma, multiple myelom vb.), otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit vb.), ilaçlar (sitotoksik ajanlar, statinler vb.) ve toksinler olarak karşımıza çıkmaktadır (55,56).

2.3.2. Periferik Sinir Hasarının Patofizyolojisi

Yaralanmanın nedeni ve doğası ne olursa olsun, yaralanmaya periferik sinir reaksiyonu, yaralanmanın derecesine bağlı olarak belirli fizyolojik değişikliklerle sınırlıdır. Periferik sinire yönelik küçük, lokal hasar, geçici, fokal iletim bloğuna yol açarken orta düzeydeki hasar, iyileşme için daha uzun bir süre gerektiren fokal demiyelinizasyona neden olabilir. Sinir hasarının boyutu, aksonal içeriğini bozacak kadar şiddetliyse, bunu sinirin hasarlı kısmının çıkarılmasını ve yeniden oluşturulmasını sağlamak için Wallerian dejenerasyon olarak bilinen bir dizi fizyolojik değişiklik izler. Aksonun distal, dejenere olan kısmı kalıplaşmış morfolojik değişikliklere uğrar ve daha sonra Schwann hücreleri tarafından sindirilerek proksimal kısımdan aksonların yenilenmesinin yolu açılır.

Sinir transeksiyonundan hemen sonra aksonun distal kısmında 48 saate kadar mikroyapısal değişiklikler olur. Bu dönemde, aksonun distal kısımda yapılan bir sinir iletim çalışması, amplitüdde sadece hafif bir azalma ve neredeyse normal iletim hızını gösterecektir (57). Yaklaşık 48-72 saatte aksonlar parçalanmaya ve spiral veya kanca benzeri bölümler oluşturmaya başlar. Sinir biyopsisinin kesitinde bu parçalanma “miyelin ovaleri” olarak görünecektir. Yedinci günde akson organellerinin tamamı yok olur. Bu zamana kadar sinir iletim çalışmalarında motor/duyusal yanıtlarda önemli bir azalma veya yokluk vardır. Aksonun tamamının uzunluğu göz önüne alındığında, bu reaksiyonların nispeten kısa bir süre içinde nasıl uyumlu bir şekilde gerçekleştiği hala bilinmemektedir. Hücre gövdesinden nöromüsküler bileşkeye kadar tüm sinir lifinin etkilendiği toksik veya metabolik nöropati durumunda, muhtemelen somadan yetersiz enerji veya başka kaynak sağlanması nedeniyle retrograd dejenerasyon

meydana geliyor gibi görünmektedir. Bu fenomene aynı zamanda "geriye dönüş" nöropatisi de denir ve tipik olarak önce en uzun sinirleri etkiler, dolayısıyla başlangıçta ayaklarda semptomlara neden olur.

Periferik sinir hasarı genellikle etiyolojisi, histolojik özellikleri ve klinik belirtilerine göre üç temel kategoride sınıflandırılır: nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis (54). Endonöral tüpün süreklilik kaybı varsa travmayı takiben prognoz kötüdür. Sinir transeksiyonunu takiben proksimal güdük distal ucunda rejenerasyon süreci başlar. Yaralanmadan 3-8 gün sonra terminal aksonda küçük sopa benzeri dallar görünür. Bu distal uzantıya "büyüme konisi" denir. 48 saat sonra yalnızca birkaçı yaralanma bölgesine ulaşır. Optimum durumlarda büyüyen aksonların distal kısma ulaşması 8-15 gün sürebilir. Bununla birlikte, yaralanma bölgesi hücre gövdesine ne kadar yakınsa, büyüme hızı da o kadar hızlı olur. Sinirlerin yenilenme yeteneği, pratik olarak sinir hasarının ciddiyetine ve aksonun yenilenmesi gereken uzunluğuna bağlı olan endonöral tüpün bakımına bağlıdır. Yaklaşık 9-20 gün sonra yenilenen akson yeniden miyelinlenir; ancak, yenilenen aksonun miyelinasyonunun genellikle eksik olduğu ve önceden hasar görmüş aksonla karşılaştırıldığında düğümler arası mesafelerin daha kısa olduğu ve aksiyon potansiyellerinin yayılmasını geciktirdiği bilinmektedir.

2.3.3. Periferik Nöropati ve Ürogenital Sistem ile İlişkisi

Herhangi bir nedenle gelişen periferik nöropati, mesane ve seks organlarının inervasyonunu bozarak ürogenital disfonksiyon gelişimine neden olmaktadır. Ancak bu durumun çoğu zaman başlangıçta asemptomatik olması tanı konulmasını zorlaştırmaktadır(58) . Özellikle periferik nöropati prevalansının oldukça yüksek olduğu DM hastalarında sıklıkla diyabetik sistopati, detrusor overaktivitesi ve üriner inkontinans problemleri ortaya çıkmaktadır. Birçok hastada mesane disfonksiyonu erken dönemlerde saptanamamaktadır (59).

DM hastalarda mesane disfonksiyonunun yanı sıra seksüel disfonksiyonun da sıklıkla geliştiği bilinmektedir. Yapılan araştırmalar DM erkeklerde ED gelişiminin normal erkek bireylere göre üç kat daha fazla olduğunu göstermekte bu duruma da diyabetle indüklenen nöropatilerin ve vasküler hasarın neden olduğu bilinmektedir

(60). DM haricinde özellikle travmaya bağılı nöropatilerin önemli bir kısmını oluşturan radikal prostatektomi sonucu üriner inkontinans ve ED yüksek oranda gelişebilmektedir(61,62). Radikal prostatektomi sırasında sinir koruyucu (nerve-sparing) tekniklerin gelişmesine rağmen prostatın mesaneye yakın komşulukta olması, mesane ve seksüel organları uyaran pelvik pleksus, hipogastrik ve KS'lerin prostata olan yakın yerleşimleri sebebiyle üriner inkontinans, detrusor hipoaktivitesi veya overaktivitesi ve ED kaçınılmaz hale gelmektedir (62,63). Travmatik periferik nöropatiye bağılı ürogenital direkt nöronal hasara ek olarak travmaya bağılı gelişen inflamasyon ve iskeminin de sinir liflerine zarar verdiği, uç organda apoptotik/fibrotik süreçlerin oluşumuna aracılık ettiği saptanmıştır (64). Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropatilerde de dizüri ve üriner inkontinans gibi alt idrar yolu semptomlarının ve ED'nin sıklıkla görüldüğü rapor edilmiştir (65).

2.3.4. Periferik Nöropati ve Radikal Prostatektomi İlişkisi

Radikal prostatektomi (RP) sonrası sinir zedenlenmesi nedenli erektil disfonksiyon (ED), tedavisi zor bir durum olmaya devam etmektedir (66–68).RP sonrası ED'nin patogenezi çok faktörlü olmasına rağmen, RP sırasında kavernoza sinirlerde meydana gelen hasarların, ameliyat sonrası ED'nin en önemli nedeni olduğu bilinmektedir (68–70). Kavernöz sinirlere doğrudan zarar verilmesini önlemek için robotik cerrahi veya sinir koruyucu tekniklerin kullanılmasına rağmen, nöropraksi, kavernöz sinirlerin minimal manipölasyonu ile bile kaçınılmaz olarak gelişmekte ve RP'den sonra 2 yıla kadar sürebilmektedir (69,71).

Nöropraksi döneminde peniste kavernoza sinir apoptoz ve fibrozis gibi yapısal değişiklikler gelişir (69,71). Özellikle kavernoza sinir fibrozis zamanla ilerler (72). Penisteki yapısal değişiklikler korpus kavernoza sinirdeki veno-tıkayıcı mekanizmanın bozulmasına yol açarak venöz sızıntıya ve kavernoza sinir veno-tıkayıcı fonksiyon bozukluğuna (CVOD) neden olur (69). Ayrıca, RP sonrası kavernoza sinir fibrozis gibi penisteki yapısal değişikliklerde kritik rol oynayan anahtar moleküler mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulmamıştır; ancak çeşitli çalışmalar, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 1 sinyalleşmesinin, kavernöz sinir yaralanmasının sıçan modelinde kavernoza sinir fibrozise katkıda bulunduğunu göstermiştir (73–75).

2.4. Erektıl Disfonksiyonda Deneysel Hayvan Modelleri

Erektıl disfonksiyonun (ED) prevalansı, ileri yaş, radikal prostatektomi, diyabet ve kemoterapi gibi nedenlerle hızla artmakta olup, bu durum hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir. Ayrıca, ED'nin günümüzde kardiyovasküler hastalıklara sahip olan hastalarda sıkça ortaya çıkması, hastalığın fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasını ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu tür araştırmaların etik sebeplerle insanlarda yürütülememesi, deneysel hayvan modellerinin kullanılmasına yol açmıştır (76).

Erektıl disfonksiyon araştırmalarında uzun yıllardır deneysel hayvan modelleri kullanılmaktadır. 1863 yılında Eckhard tarafından yapılan ve pelvik sinirlerin erektıl fonksiyondaki rolünü ortaya koyan çalışma, seksüel disfonksiyon ve ED patofizyolojisinin anlaşılmasına yönelik birçok deneysel çalışmanın yolunu açmıştır (77,78). Yirminci yüzyılın başlarında, araştırmalar genellikle köpek, kedi, maymun ve tavşan gibi hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmekteydi. Ancak günümüzde, bu hayvanların yerini ekonomik olmaları, bakımlarının ve temin edilmelerinin kolaylığı gibi nedenlerle kemirgenler (rodentler) almıştır (77).

2.4.1. Diyabet Modelleri

Diyabetin yol açtığı erektıl disfonksiyonun prevalansının yüksek olması ve mevcut oral tedavi seçeneklerinin etkisiz kalması nedeniyle, ED'nin araştırılmasında, bu duruma neden olan çeşitli damarsal ve sinirsel değişiklikleri incelemek amacıyla Tip 1 ve Tip 2 diyabet modelleri tercih edilmektedir (79). Sıçan ve farelerdeki diyabetik erektıl disfonksiyon modelleri arasında en yaygın kullanılan model, streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik ED modelidir. STZ ile indüklenen ED modeli, insüline bağımlı olmayan bir diyabetik model olup, vasküler hasar ve nöropatilerle ilişkilendirilmektedir. STZ, pankreatik β hücrelerinde konsantrasyon bağımlı nekroza neden olarak etkisini göstermektedir (79). Yüksek dozda streptozotosin uygulamasının, aksonlara ve Schwann hücrelerine zarar vererek periferik nöropatiyi başlattığı bilinmektedir (80). Ayrıca, STZ'nin penisin parasempatik sinir ağına zarar verdiği ve eNOS salgılanmasını azalttığı, bu nedenle endotelial işlev bozukluğuna yol açtığı belirlenmiştir (81). BB/Wor (BioBreeding/Worcester) sıçanları, tip 1 diyabete sahip olup, merkezi ve çevresel sinir sistemi bozuklukları

sergilemektedir. Araştırmalar, BB/Wor diyabetik sıçanlarda erektil fonksiyonun %50 azaldığını ve kavernoöz cisim yapısında yüksek oranda hücre ölümü meydana geldiğini ortaya koymaktadır (82). Bu modelin avantajı, diğerk modellerde olduğu gibi vasküler hastalığın gelişmemesidir; böylece yalnızca nöropatik değışiklikler değeriendirilebilmektedir. Ancak, yüksek maliyetleri BB/Wor türü sıçanların kullanımını sınırlandırmaktadır (83).

Zucker tipi sıçanlar, genetik olarak tip 2 diyabet taşıdıkları için diyabetik ED'nin değeriendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu sıçanlar, hipergliseminin yanı sıra obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon özelliklerine sahiptir ve sıklıkla obezite ile metabolik sendrom araştırmalarında kullanılmaktadır. Bu modelde hem vasküler hem de nöronal değışiklikler gözlemlenebilir (84).Zucker tipi sıçanların leptin reseptöründe bir mutasyon bulunduğu bilinmektedir. Ancak, tip 2 diyabetli hastalarda leptin reseptör eksikliği tespit edilmemiştir. Bu nedenle, bu modelin klinik durumu tam olarak yansıtmadığı düşünölmektedir ve bu eksikliği gidermek amacıyla Zucker tipi sıçanlar genellikle Sprague Dawley sıçanlarıyla melezlenerek kullanılmaktadır (85).

Alloksan, streptozotosin (STZ) gibi pankreas hücrelerine zarar vererek tip 1 diyabet modeli oluştırmakta kullanılan bir kimyasaldır. Ancak, yüksek doz alloksan kullanımının gerekliliğı, bu modeli STZ'ye kıyasla daha az tercih edilir kılmaktadır (79,86). Ayrıca, yüksek doz alloksanın pankreas hasarının yanı sıra böbreklere zarar vererek ölüm oranını artırması, bu kimyasalın kullanımını kısıtlayan bir diğerk faktördür. Alloksan ile tetiklenen diyabetin, periferik nöropati ve kardiyovasküler hasara yol açtığı bilinmektedir. Bu kimyasalın, kavernoöz cisim kasılmalarına ve eNOS inhibisyonuna neden olarak erektil fonksiyonu bozduğu gösterilmiştir (87). Bu modeller dışında, db/db obez fareler ve OLETF diyabetik sıçanlar da diyabet kaynaklı erektil disfonksiyonun incelenmesinde kullanılan deney hayvanları arasında yer almaktadır (81).

2.4.2. Yaşlanma Modelleri

Erektil disfonksiyonun (ED) ortaya çıkmasında yaşlanmanın en kritik etkenlerden biri olduğu bilinmektedir. Yaşbağılı erektil disfonksiyonun (ED) gelişim mekanizmalarını detaylı bir şekilde anlamak amacıyla, deney hayvanlarında yaşbağılı

erektil fonksiyon incelenmektedir. 9-14 ve 62 haftalık Sprague Dawley sıçanları üzerinde yapılan çalışmalar, yaşlanma ile birlikte tunika tabakasında incelme, intrakavernöz basınç (İKB) ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinde azalma olduğunu ortaya koymaktadır (88). Benzer şekilde, Wistar tipi sıçanlarda da yaşlanma sürecinde korporal düz kasta elastik liflerin dejenerasyonu ve kolajen miktarının artması nedeniyle erektil fonksiyonun bozulduğu gösterilmiştir (77).

2.4.3. Hiperkolestrolemi Modelleri

Çalışmalar, total kolesterol seviyesindeki her bir mmol/L'lik artışın erektil disfonksiyon riskini 1.32 kat artırdığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, hiperkolestrolemiyeye bağlı ED modelleri genellikle sıçanlar ve tavşanlar üzerinde kullanılmaktadır. Bu hayvanlar, yaklaşık 3-12 ay boyunca yüksek yağ içerikli diyetlerle beslenir ve bu durum sonucunda intrakavernöz basınç /ortalama arter basıncı oranında ve eNOS, nNOS ekspresyonunda azalma gözlemlenir (89–91). Ayrıca, apolipoprotein E geni eksik farelerde endotelial disfonksiyon geliştiği, buna bağlı olarak vazoreaktivitenin değiştiği ve eNOS ekspresyonunun azalmasıyla ED'nin ortaya çıktığı belirlenmiştir (79).

2.4.4. Hipertansiyon Modelleri

Yüksek tansiyonun, erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında bir risk faktörü olarak bilindiği için, özellikle spontan hipertansif sıçanlar üzerinde ED çalışmaları yürütülmektedir. Araştırmalar, spontan hipertansif sıçanlarda intrakavernöz basıncın yanı sıra peniste eNOS ve nNOS ekspresyonunda azalma olduğunu ve kavernöz cisimde fibrotik değişiklikler gözlemlendiğini göstermektedir (92,93).

2.4.5. Kavernöz Sinir Hasarı

Prostat kanserinin yaygın tedavi yöntemlerinden biri olan radikal prostatektomi, sinir koruyucu cerrahi yöntemlerin yaygınlaşmasına rağmen, erektil disfonksiyonun en sık görülen komplikasyonlardan biri olmaya devam etmektedir (94). Walsh ve arkadaşları, radikal prostatektomi sonrası nöronal yolların etkilenecek ED'ye neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Langworthy ve arkadaşlarının sıçanlarda pelvik sinirlerin korpus kavernozumu uyardığını göstermesi, bu konudaki çalışmalara

hız kazandırmış ve Quinalan ve arkadaşları, erektil fonksiyonun değerlendirilmesi için ilk hayvan modelini geliştirmiştir (81).

Farklı hayvan modellerinde kavernöz sinir hasarı, tek veya çift taraflı sıkıştırma, kesme, dondurma ve germe gibi farklı tekniklerle uygulanmaktadır (77). KS sinir hasarı modeli genellikle bir klemp veya forseps yardımıyla çeşitli zaman dilimlerinde mekanik olarak sıkıştırma şeklinde uygulanır. Araştırmalar, bir süre sonra KS rejenerasyonunun gerçekleştiğini göstermiş olsa da, bu süreçte peniste meydana gelen morfolojik değişikliklerin erektil fonksiyonun tam olarak geri kazanılmasını engellediğini ortaya koymaktadır (95).

KS hasarı modelleri, tek taraflı (unilateral) ve çift taraflı (bilateral) olarak uygulanmaktadır. Tek taraflı modelde, KS'lerden biri zarar görürken, diğeri sağlam bırakılır. Ancak, bu modelde sağlıklı sinirden hasarlı bölgeye doğru istenmeyen aksonal dallanmalar ve yeniden innervasyon oluşabilir, bu da hipotezin test edilmesini zorlaştırır. Bu model, pelvik operasyonlar sonrası meydana gelen tek taraflı sinir hasarının bir modeli olarak kullanılır. Çift taraflı KS hasarı modelinde ise aynı hayvanda her iki KS de aynı protokolle zarar görür. Çift taraflı KS hasarı modelinin, sinirlerin korunduğu radikal prostatektomi sonrası gelişen ED'yi en iyi temsil eden model olduğu bulunmuştur (94,96,97).

Çift taraflı KS kesisi, sinirlerin korunmadığı radikal prostatektomi sonrası ortaya çıkan erektil disfonksiyonu temsil etmektedir(98). "Son yıllarda, radikal prostatektomi sonrası gelişen erektil disfonksiyonun tedavisinde nörotrofik ve nöroprotektif yaklaşımlar üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu tedavi yöntemleri için en uygun deneysel modeller olarak kabul edilen KS hasarı modellerinin kullanımı artış göstermiştir (81).

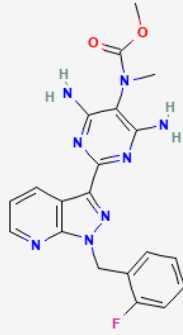
2.4.6. Diğer Modeller

ED patofizyolojisini ve potansiyel terapötik ajanların etkilerini araştırmak için literatürde operasyonel veya kimyasal kastrasyon, sigara ile indüklenen ED, omurilik hasarı, stres kaynaklı modeller ve arteriyel ligasyon gibi çeşitli modeller kullanılmaktadır (77,81).

2.5. Riosiguat

2.5.1. Riosiguat'ın Kimyasal Yapısı ve Endikasyonları

Riosiguat, Bayer HealthCare Pharmaceuticals tarafından Adempas markasıyla pazarlanan bir ilaçtır. Bu ilaç, çözünebilir guanylat kasetli siklaz (sGC) stimülatörü olarak bilinmektedir. Kimyasal yapısı, metil-N-[4,6-diamino-2-[1-(2-fluorofenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil]-N-metil-karbamat olarak tanımlanır. Moleküler formülü C₂₀H₁₉N₈O₂'dir ve ağırlığı 422.424 g/mol'dur (99).



Şekil 1: Riosiguatın kimyasal yapısı (100)

Riosiguat, iki ana pulmoner hipertansiyon türü olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaç, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu (WHO Grup 4) hastalar için, cerrahi tedavi sonrası devam eden veya cerrahiye uygulanamayan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavisinde, egzersiz kapasitesini ve WHO fonksiyonel sınıfını iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (WHO Grup 1) hastalar için, egzersiz kapasitesini, WHO fonksiyonel sınıfını ve klinik kötüleşmeyi geciktirmek için uygulanmaktadır. Riosiguat, bu tedavi yöntemlerinde monoterapi olarak veya endotelin reseptör antagonistleri veya prostanoitlerle kombinasyonla etkili bulunmuştur (101).

2.5.2. Riosiguat'ın Farmakokinetik Özellikleri

1) Emilim: Riosiguat oral uygulamadan sonra hızla emilir, plazmadaki maksimum konsantrasyona (*C_{maks}*) oral solüsyon olarak uygulanan 0,25-5,0 mg riociguat ile yaklaşık 0,5-1,5 saat sonra ulaşılır veya riociguat 0,5 ile yaklaşık 0,8-1,0 saat sonra ulaşılır. Sağlıklı erkek gönüllülerde oral tablet olarak –2,5 mg/gün uygulanılmıştır (102). Riosiguata sistemik maruz kalma dozla orantılıdır (103,104).

2) Dağılım: Riosiguat esas olarak plazmaya dağılır ve kan:plazma dağılım katsayısı yaklaşık 0,7'dir. Riosiguat'ın plazma proteinlerine bağlanması in vitro olarak yaklaşık %95'tir ve tamamen geri dönüşümlüdür; serum albümini ve a-1 asit glikoproteini ana bağlanma bileşenleridir (99,105). İntravenöz uygulamadan sonra kararlı durumdaki riociguatın dağılım hacmi 30,1 L'dir, bu da dokulara karşı afinitenin düşük olduğunu gösterir (99,102). Sıçanlarda yapılan çalışmalara dayanarak, riosiguat kan-beyin bariyerinde düşük penetrasyon ve plasenta bariyerinde orta derecede penetrasyon göstermektedir. Radyoaktif işaretli riosiguat uygulanan emziren sıçanlarda, dozun tahminen %2,2'si 32 saat içinde süte geçmiştir(99).

3) Metabolizma ve Eliminasyon: Riosiguat için ana biyotransformasyon yolu, sitokrom P450 (CYP) 1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8 ve CYP2J2 tarafından katalize edilen *N-demetilasyondur* (99,105). CYP1A1 öncelikle, riosiguat'ın biyolojik aktivitesinin onda biri ile üçte birine sahip olan ana aktif metabolit M1'in oluşumundan

sorumludur (99). Toplam riosiguat (değişmemiş riociguat ve metabolitleri) hem böbrek (%33-45) hem de safra/dışkı (%48-59) yoluyla atılır. Genel olarak, dozun %27 ila %71'i oksidatif biyotransformasyon yoluyla elimine edilir (M1, M3 ve M4 olarak), %9-44'ü değişmeden dışkıyla (%15-43'ü M1 olarak) ve %4-19'u atılır. Glomerüler filtrasyon yoluyla idrarda değişmeden kalır. Riosiguat, taşıyıcı proteinler P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) bir substratıdır (99). Sağlıklı olmayanlarda ortalama sistemik klerensi ~ 3,4 L/saat olan düşük klirensli bir ilaçtır. Sağlıklı sigara içmeyenlerde tek doz riosiguat 1 mg'ın ortalama terminal yarı ömrü 8,2 saattir, sigara içenlerde 4,5 saate düşer (102).

2.5.3. Riosiguat'ın Etki Mekanizması

Riosiguat'ın ikili bir etki şekli vardır: NO'dan bağımsız olarak sGC'yi doğrudan uyarır ve NO-sGC bağlanmasını stabilize ederek sGC'yi endojen NO'ya duyarlı hale getirir (106,107). NO ve sGC uyarıcılarının sGC aktivitesini etkilediği mekanizmalara ilişkin birçok çalışma literatürde mevcuttur(108–111). Klinik öncesi çalışmalarda, rekombinant sGC'nin aktivitesi tek başına riosiguat ile 73 kata kadar, NO salan bir ilaçla kombinasyon halinde riociguat ile ise 112 kata kadar arttırılmıştır (107). Riosiguat, normal ve nitrata dirençli tavşanlardan elde edilen izole safen arter halkalarında arteriyel gevşemeyi desteklenmiştir (112) ve sistemik hipertansiyon, PAH ve sol kalp hastalığına, kronik obstrüktif akciğer hastalığına ve pulmoner fibroza bağlı kemirgen modellerinde faydalı etkiler göstermiştir (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Riosiguatın çift taraflı kavernoöz sinir hasarı uygulanmış sıçan korpus kavernozum dokusundaki etkisinin in vitro ortamda incelendiği bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı izole organ laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada yaşlarına göre eşleştirilmiş, 10-12 haftalık Sprague-Dawley erkek sıçanlar (275-400 g) kullanılmıştır. Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen sıçanlar deney protokolü süresince $21\pm2^{\circ}\text{C}$ 'de 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusu doğrultusunda merkezde barındırılarak ad libitum beslenmiştir. Her bir deney hayvanı ayrı kafeslerde barındırılmıştır. Deneysel çalışmanın yapılabilmesi için KTÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2023-47, Ek-1).

3.2. Deney Grupları ve Deneysel Protokol

Çift taraflı kavernoöz sinir hasarı modelinde 7 günlük riosiguat tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinin planlandığı çalışma kapsamında Tablo 6'de yer alan deney grupları kurgulandı ve fonksiyonel çalışmaları gerçekleştirildi.

Deney bitiminde, sıçanların penis dokularına histopatolojik inceleme uygulandı.

Tablo 2: Deney grupları

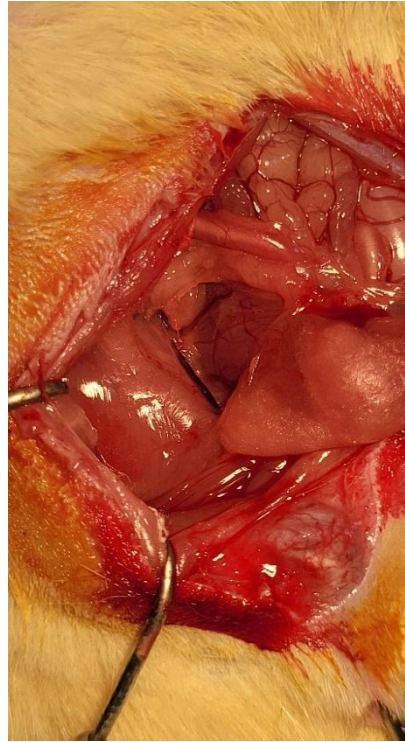
GRUP 1	Kontrol (Sham)	6
GRUP 2	BKSH	6
GRUP 3	Riosiguat	6
GRUP 4	BKSH + Riosiguat	6
TOPLAM		24

3.3. Bilateral Kavernöz Sinir Hasarı Modelinin Oluşturulması ve İlaç uygulanması

Sıçanlar anestezi altında supin (sırt üstü) pozisyonunda yatırılarak ekstremiteleri cerrahi tablaya sabitlendi. Aseptik şartlarda %70'lik alkolde sterilize edilmiş olan cerrahi aletler kullanılarak abdomen orta hattı boyunca yaklaşık 3 cm'lik bir kesi yapıldı. Deri altı dokusu ve kas diseksiyonu gerçekleştirilerek mesaneye ulaşıldı. Prostat bezinin görünürlüğünü kolaylaştırmak için mesanenin bütünlüğü bozulmadan baş kısmından küçük bir klemp yardımıyla pozisyonu değiştirildi. Kavernöz sinirlerin belirlenmesini kolaylaştırmak amacıyla skrotumda bulunan testislerin deri bağlantıları kesildi ve testis, duktus deferens ve seminal veziküller bir gazlı bez yardımıyla abdomene alındı. Prostat bezinin dorsolateralinde bulunan majör pelvik gangliyon ve bilateral kavernöz sinirler çevre dokulara zarar vermeden tespit edildi. İnce bir forseps yardımıyla prostat bezine bitişik yerleşim gösteren kavernöz sinirler izole edildi. Majör pelvik ganliyonun 3 mm distalinden, sağ ile sol kavernöz sinirler bistüri ile ayrıldı. Bilateral kavernöz sinir hasarı modeli oluşturulması ve sonrasında abdomene alınan testisler skrotuma geri yerleştirildi. Dokuların kurumasını önlemek amacıyla SF ile abdomen boşluğu yıkandı. İnsizyon önce kas dokusu yakınlştırılarak 4/0'lık cerrahi ipek ile ardından deri tabakası 3/0'lık cerrahi ipek ile suture edildi. Hasar uygulanmayan kontrol (sham) sıçanları için benzer işlemler uygulandı ancak kavernöz sinirler tespit edildikten sonra hiç bir kesme işlemi yapılmadan insizyonun kapatıldı. Enfeksiyon riskini önlemek için sütur bölgesi antiseptik solüsyonla temizlendi. İşlem sonrası deney hayvanlarının içme sularına üç gün süreyle 2 mg/mL dozunda asetaminofen eklendi. Tedavi gruplarında belirtilen 7 gün boyunca deney hayvanlarına günde 10 mg/kg hacminde i.p riosiguat (%10 DMSO, %90 Distile Su) uygulandı. Korpus kavernozumun orta kesimi apoptozis varlığının histopatolojik olarak incelenmesi için ayrıldı.



Resim 1: Kavernöz sinirlerin prostat dokusu çevresinden serbestlenmesi



Resim 2: Kavernöz sinirlerin kesilmesi



Resim 3: BKSH hasarının ardından abdominal insizyonun kapatılması

3.4. İzole Organ Deneyi yöntemi



Resim 4: İzole organ banyosu sistemi

3.4.1. Korpüs kavernozumların izolasyonu ve organ banyolarına yerleştirilmesi

Ketamin (80mg/kg) ve ksilazin (10mg/kg) anestezisi altındaki sıçanlarda, karın alt yarısı ve skrotum arasına transvers kesi ile girilerek penisin tamamı çıkarıldı. Bir gaz karışımıyla (95 O₂ + % 5 CO₂) gazlandırılan, soğutulmuş Krebs solüsyonu içeren petri kutularına konan penis dokusu hızla çevre dokularından temizlendi. Penisin kök kısmına yakın parçadan 2 tane preparat hazırlandı. Preparatlar, lümen açık kalacak şekilde “6/0 iğneli ipek” ile iki ucundan bağlanarak Krebs solüsyonu içeren, 37 °C sabit sıcaklıkta tutulan 30ml’lik organ banyolarına yerleştirildi. Korpüs kavernozum segmentlerinin bir ucu banyo tabanına cam bir askı yardımıyla sabitlenirken diğer ucu kalibrasyonu önceden yapılmış güç transdüseri (force displacement transducer; MAY FTD 10-A)’ne bağlandı. Böylece bir deneğe ait iki izole korpüs kavernozum dokusu iki ayrı organ banyosuna yerleştirilmiş oldu. Deneylerde kullanılan tüm preparatlar 1 gramlık istirahat gerilimi altında izometrik koşullarda 60 dakika süreyle dengelenmeye bırakıldı.



Resim 5: Penisin en blok rezeksiyonu



Resim 6: Diseksiyon plağına alınan bulbokavernöz kas dokusu



Resim 7: İzole organ banyosuna alınan kas dokusu

3.4.2. Kullanılan solüsyon ve ilaçlar

Deneylerde besleyici solüsyon olarak Krebs solüsyonu kullanıldı. Solüsyonun içeriği şu şekildeydi (g / L): NaCl: 6,896; KCl : 0,350; CaCl : 0,367; MgSO₄ : 0,274; NaHCO₃ : 2,100; KH₂PO₄ : 0,163; Glukoz : 2,180. Kullanılan ilaçlar, sağlandığı firmalar ve hazırlanışları: Fenilefrin hidroklorür (Sigma-Aldrich, Almanya), Asetilkolin klorür (Sigma-Aldrich, Almanya), Atropin hidroklorür (Sigma-Aldrich, Almanya), Guanetidin monosülfat (Sigma-Aldrich, Almanya), Gliseril Trinitrat (Trinity, Vem İlaç, Türkiye), Kullanılan tüm ilaçlar distile su ile çözülmüşlerdir.

3.4.3. Kayıt Sistemi

Organ banyolarına yerleştirilen korpus kavernozum segmentlerine 1 gramlık bir istirahat gerilimi uygulandı. Preparatların yerleştirildikleri banyoların besleyici solüsyonları 15 dakikada bir değiştirilerek ortam tazelendi. 60 dakikalık bir dengelenme döneminin sonunda aşağıda belirtilen çalışma protokollerinin

uygulanmasına geçildi. Organlardan alınan yanıtlar güç transdüserleri (MAY FTD 10-A) üzerinden, bilgisayara bağlı Biopac Sistem MP 35 aracılığıyla kaydedildi. Aynı program aracılığıyla verilerin analizi de yapıldı.

3.4.4. Elektriksel Alan Stimülasyonu

Korpus kavernozum segmentleri, bipolar platin elektrodlar arasına yerleştirildikten sonra “MAY ST95PT” model bir stimülatör kullanılarak ile 10 saniye süresince elektriksel alan stimülasyonuna (EAS; 50 V, 1 msn delay, 10 msn duration, 20 Hz interval) tabi tutuldular. Elektriksel alan stimülasyonu için 1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 64 Hz’ lik frekanslar uygulandı.

3.4.5. Fenilefrin ile Vitalite Kontrolü

İzole organ preparatlarında, 10^{-5} M konsantrasyondaki fenilefrin ile önkasılma oluşturulduktan sonra kasılması 1000 mg’ın altında kalan dokular organ çıkartılması sırasında vitalitesinin azaldığı kabul edilerek çalışmadan çıkartıldı.

3.4.6. Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlardaki asetilkolin yanıtları

İzole organ preparatlarında, 10^{-5} M konsantrasyondaki fenilefrin ile önkasılma oluşturulduktan sonra asetilkolin (10^{-5} M- 10^{-3} M) konsantrasyon-yanıt eğrileri ayrı ayrı olacak şekilde alındı.

3.4.7. Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlardaki gliseril trinitrat bağlı gevşeme yanıtları

İzole organ preparatlarında 10^{-5} M konsantrasyondaki fenilefrin ile önkasılma oluşturuldu ve gliseril trinitrat için kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri 10^{-8} M- 10^{-4} M konsantrasyon aralığında alındı.

3.4.8. Elektriksel Alan Stimülasyonu ile elde edilen yanıtlar

10^{-6} M Atropin ve 10^{-5} M Guanetidin ile 30 dakikalık inkübasyonunu takiben 10^{-5} M konsantrasyondaki fenilefrinle önkasılma oluşturulmuş preparatlarda, elektriksel alan stimülasyonuna bağlı yanıtlar kümülatif frekans-yanıt eğrileri şeklinde elde edildi.

3.5. Histopatolojik İnceleme Yöntemi

Her bir sıçandan çıkarılan penis dokularının orta parçaları etiketlenmiş kavanozlardaki %10'luk formolin solüsyonu içinde tespit edildi. Tespit işleminden sonra tüm dokular, dokular artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi ve ksilenle şeffaflaştırıldıktan sonra parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan yarı otomatik mikrotom (Leica RM 2255, Nussloch, Almanya) kullanılarak 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Lam üzerine alınan kesitler için önce etüvde ısıtılarak sonra sırasıyla ksilen ve azalan dereceli alkolden geçirilerek deparafinizasyon uygulandı. Deparafinize kesitler hematoksilen-eozin (H&E) ve Masson trikrom boyaları ile boyandı. H&E boyası ile boyanan kesitlerden, her bir preparatta rastgele seçilen beş farklı alan; ışık mikroskobunda (Olympus BX51; Olympus Co., Tokyo, Japonya) histopatolojik olarak değerlendirilerek skorlandı. Skorlama yapılırken saptanan patolojik değişikliklere (kavernöz sinüslerde dilatasyon-konjesyon, kavernöz dokuda ödem-dejenerasyon, enflamatuvar hücre infiltrasyonu) “0-3” arasında lezyonun kapladığı alana (% alan) göre (0: Hiç yok-normal, 1: Hafif <%25, 2: Orta %25-50 ve 3: Şiddetli >%50 olacak şekilde) puan verildi(114). Masson trikrom boyası ile boyanan kesitler ise fotoğraflanarak korpus kavernozumdaki düz kas (kırmızı)/bağ doku-kolajen liflerin (mavi) yoğunluğu açısından değerlendirildi (115). Tüm fotoğraflar ışık mikroskobuna entegre kamera (Olympus DP71, Olympus Co., Tokyo Japan) ile çekildi ve değerlendirmelerde Analysis 5 Research programı (Olympus Soft Imaging Solution, Germany) kullanıldı.

3.6. İstatistiksel İnceleme Yöntemi

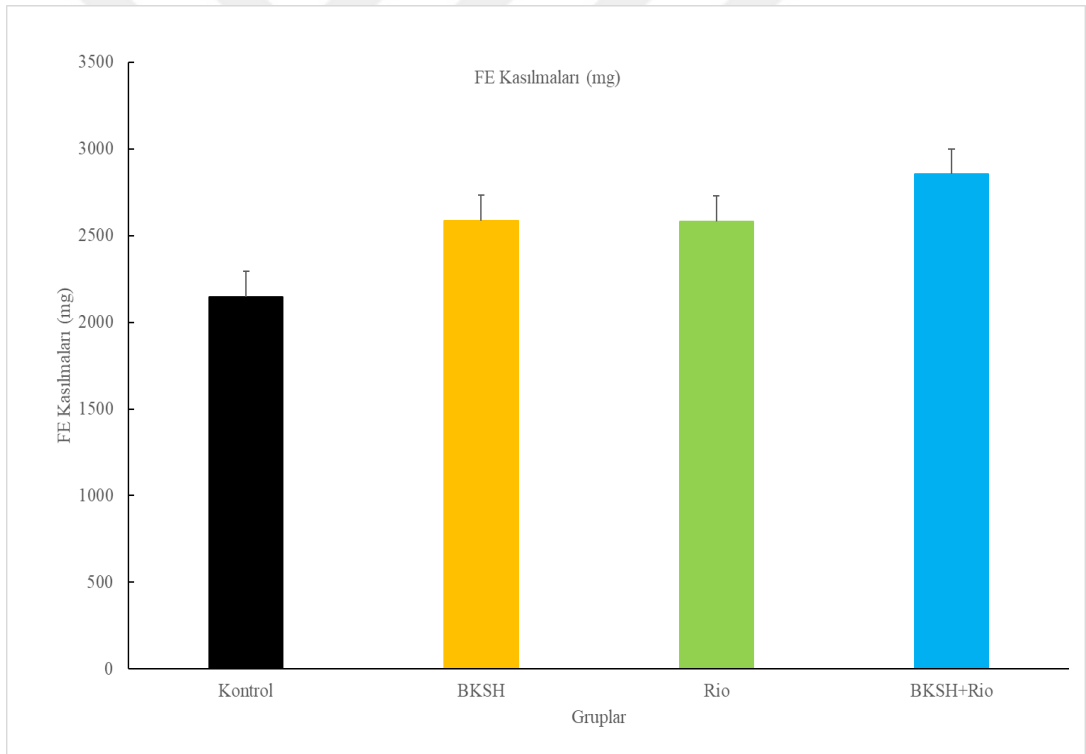
Grupların karşılaştırılmaları normal dağılıma uyan parametrik veriler için tek yönlü ANOVA (post hoc olarak LSD testi) ile; normal dağılıma uymayan parametrik ve parametrik olmayan veriler için Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc olarak Mann Whitney-U testi) ile yapıldı. Yanılma olasılığı (p değeri) 0,05 olarak seçildi.

4. BULGULAR

4.1. Farmakolojik Çalışma Bulguları

4.1.1. Fenilefrin ile Vitalite Kontrolünün Değerlendirilmesi

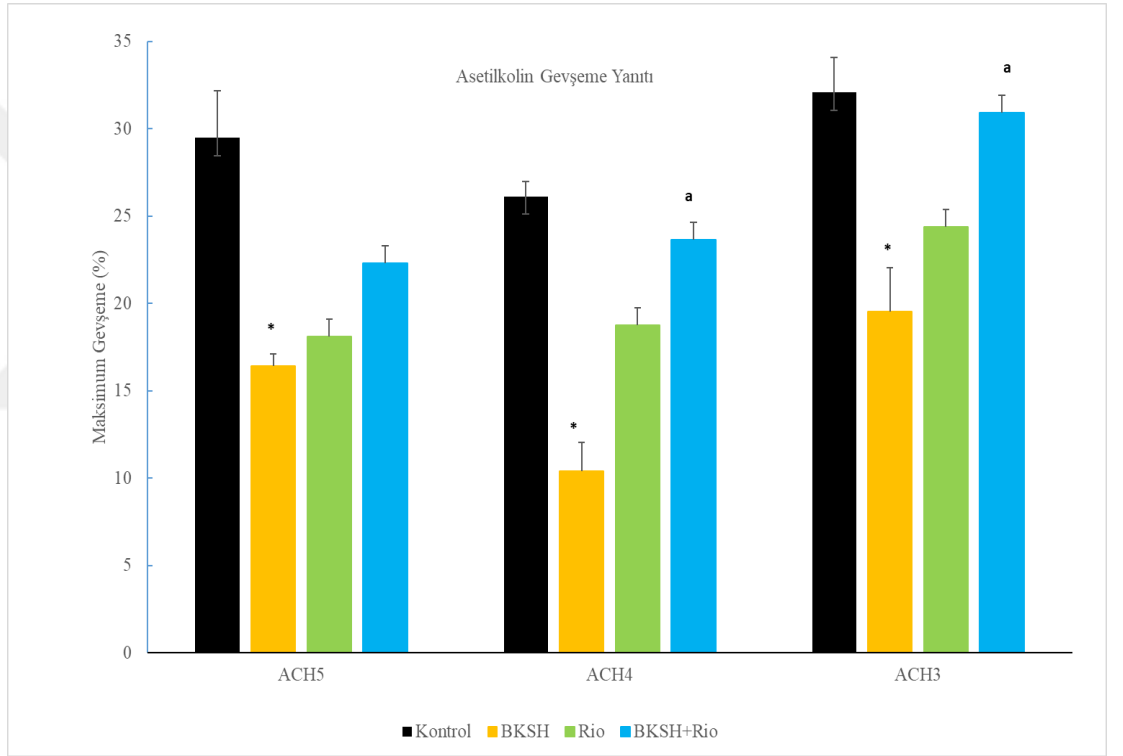
İzole organ preparatlarında, 10^{-5} M konsantrasyondaki fenilefrin ile kasılma oluşturulması sonrası elde edilen verilerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.



Grafik 1: Fenilefrin ile elde edilmiş kasılma yanıtları

4.1.2. Fenilefrin ile Önkasılma Oluşturulmuş Preparatlardaki Asetilkolin Yanıtlarının Değerlendirilmesi

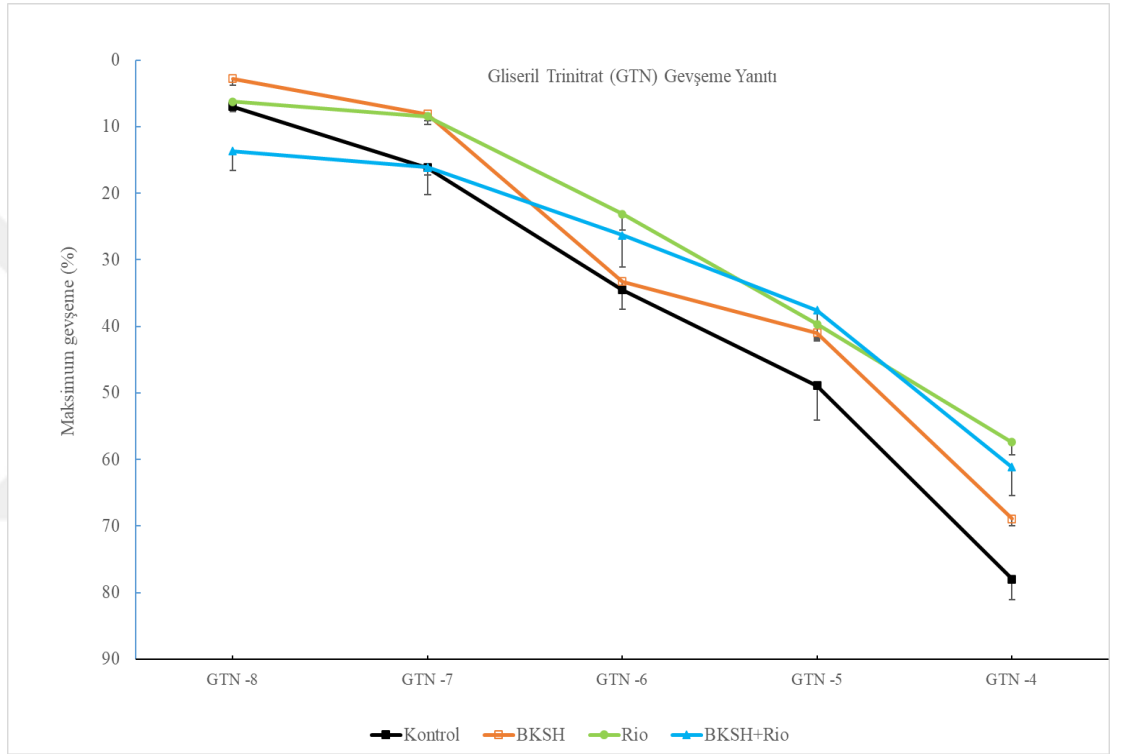
Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda elde edilen asetilkolin (10^{-5} - 10^{-3} M) konsantrasyon-yanıt eğrileri incelendiğinde, bilateral kavernöz sinir hasarı olan gruplarda kontrol grubundan anlamlı farklı olacak biçimde gevşeme yanıtlarında bozulmalar izlenmiştir. Bilateral kavernöz sinir hasarı varlığında riosigat uygulanan grupta 10^{-4} M ve 10^{-3} M konsantrasyonları değerlendirildiğinde hasarlı olan gruba göre anlamlı fark olup gevşeme değerinin normale yaklaştığı gözlenmiştir.



Grafik 2: Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda asetilkolin ile oluşturulan gevşeme yanıtları

4.1.3. Fenilefrin ile Önkasılma Oluşturulmuş Preparatlardaki Gliseril Trinitrat Bağlı Gevşeme Verilerinin Değerlendirilmesi

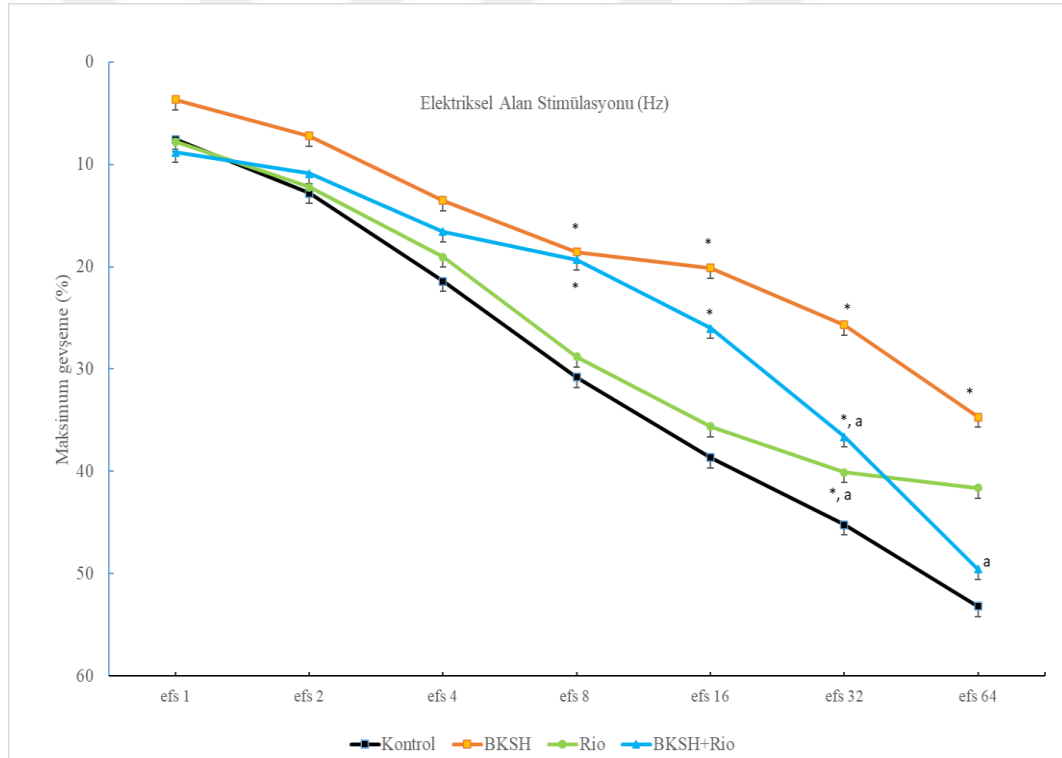
Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda gliseril trinitrat ile alınan kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri (10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyon aralığında) incelendiğinde, tüm gruplarda gevşeme yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



Grafik 3: Fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş preparatlarda gliseril trinitrat ile oluşturulan gevşeme yanıtları

4.1.4. Elektriksel Alan Stimülasyonu ile Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi

Elektriksel Alan Stimülasyonu ile elde edilen (1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 64 Hz' lik frekanslar) frekans-yanıt eğrileri incelendiğinde, 8 Hz ve daha yüksek frekanslardaki gevşemelerin bilateral kavernöz sinir hasarı grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı olduğu (azalma) gözlenmiştir. 32 Hz ve 64 Hz frekanslarda bilateral kavernöz sinir hasarı varlığında riosigat uygulanmış deneklerin bulunduğu grupta ise hasarlı gruba göre gevşeme yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi olduğu ve kontrol grubuna yaklaştığı gözlemlendi.



Grafik 4: Elektriksel alan stimülasyonu yanıtları

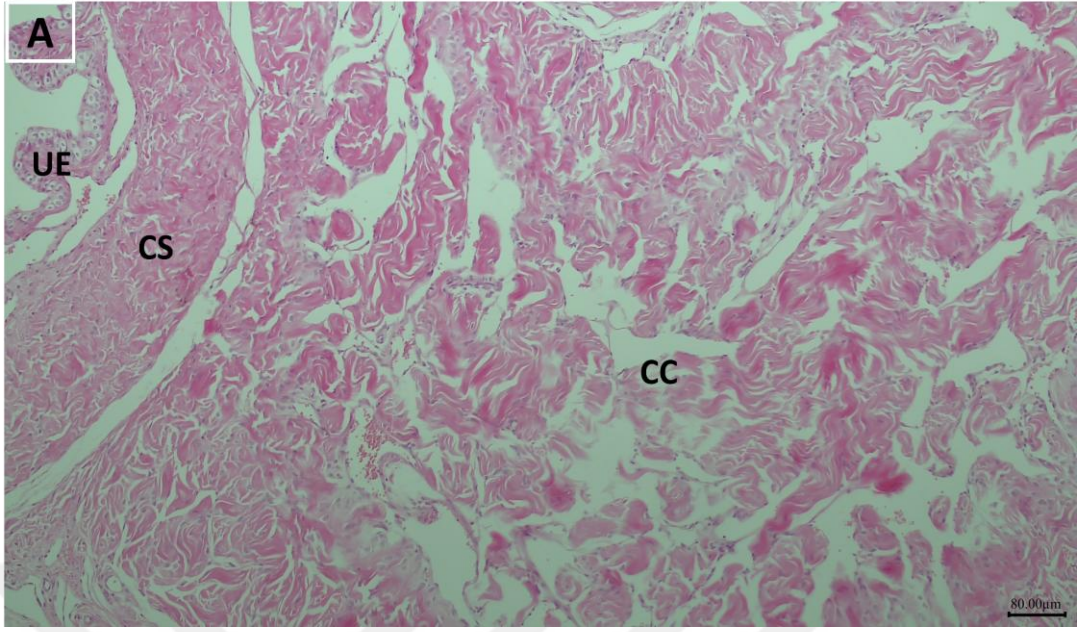
4.2. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Kontrol Grubu (G1), Korpus spongiozum ve korpus kavernozumlar doğal yapıdaydı. Kavernöz sinüsler, yer yer hafif dilatasyon ve konjesyon içermekle birlikte genel olarak normal görünümdeydi. Korpus kavernozumlarda bulunan düz kas ve kolajen lifler genel olarak normal izlenmekteydi (Resim A, E).

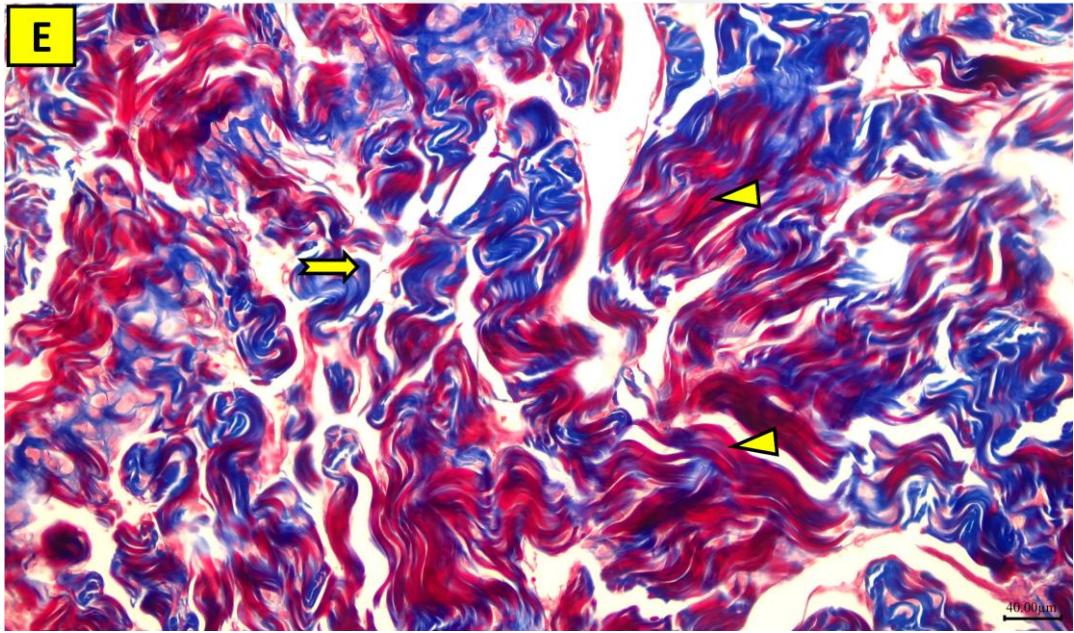
BKSH Grubu (G2); Korpus kavernozumda belirgin yapı düzensizliği mevcuttu. Kavernöz sinüslerde belirgin dilatasyon ve konjesyon izlenmekteydi. Düz kas ve kolajen liflerde düzensizlikler ve yer yer dejenerasyonlar ve ödem dikkati çekmekte olup kolajen lif ve bağ doku yoğunluğunda artış mevcuttu (Resim B, F).

Riosiguat Grubu (G3); Korpus spongiozum ve korpus kavernozumlar kontrole benzer görünümdeydi. Korpus kavernozumlarda yeralan kavernöz sinüslerde ödem ve konjesyon kontrole göre hafif artmıştı. Düz kas ve kolajen lifler genel olarak normal yapıdaydı (Resim C, G).

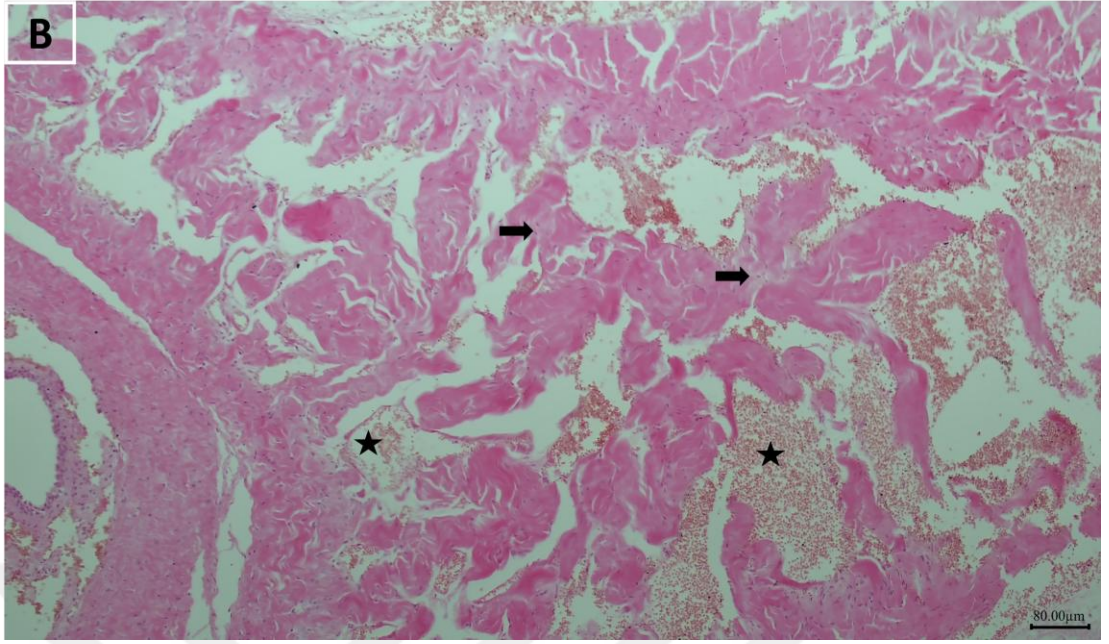
BKSH+Riosiguat Grubu (G4); Kavernöz sinüslerdeki dilatasyon- konjesyon hasar grubuna göre azalmıştı. Korpus kavernozumdaki ödem ve dejenerasyon da azalmış olup yapı daha düzenli görünümdeydi. Kolajen lif ve bağ doku yoğunluğu hasar grubuna göre daha düşüktü (Resim D, H).



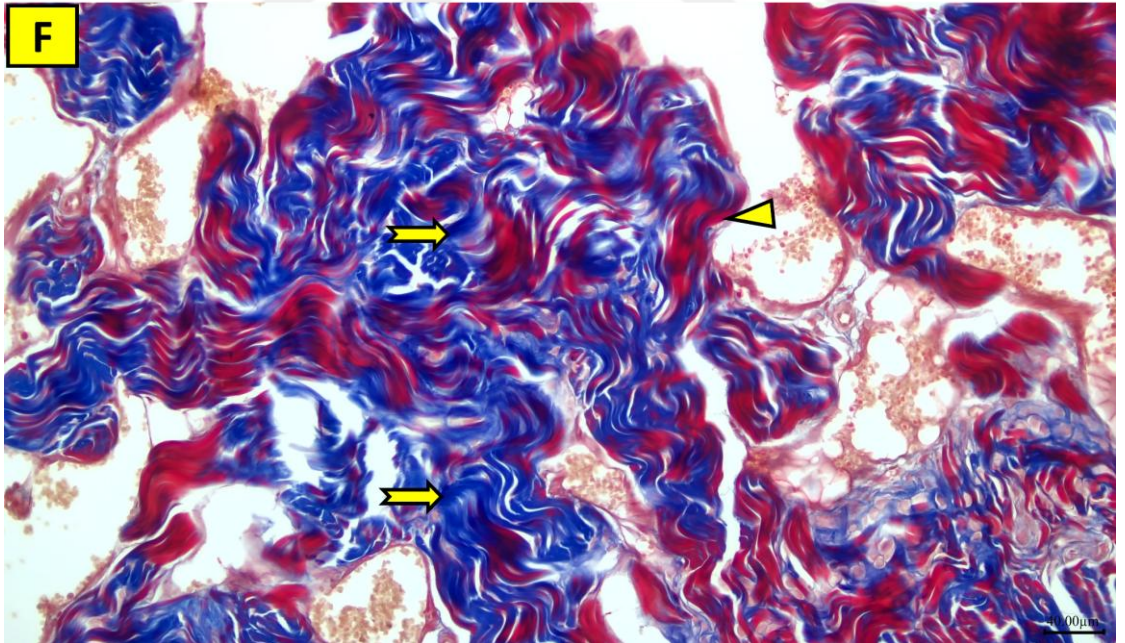
Resim 8 (A): Kontrol Grubuna ait bir deneğin penis kesiti. Üretral epitel (UE), Korpus spongiosum (CS), Korpus kavernozum (CC), (H&E x100).



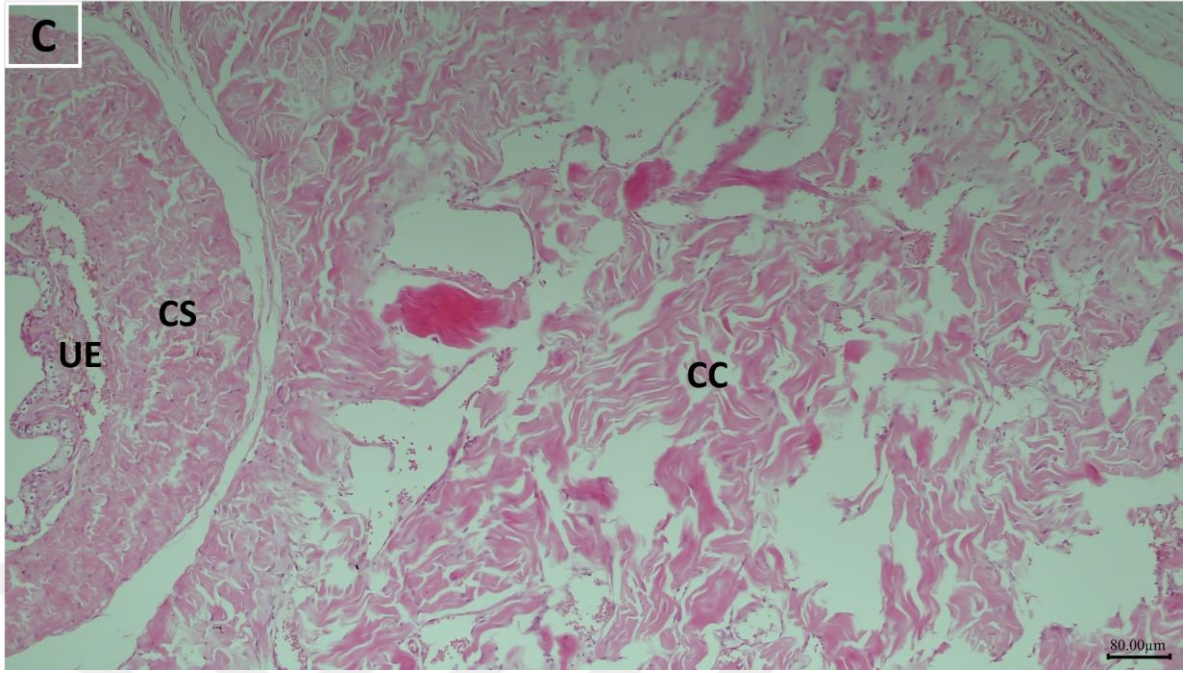
Resim 9 (E): Kontrol Grubuna ait bir deneğin penis kesiti. Bağ doku-kolajen lifler (çentikli ok) ve düz kas (ok başı) (Masson trikrom x200).



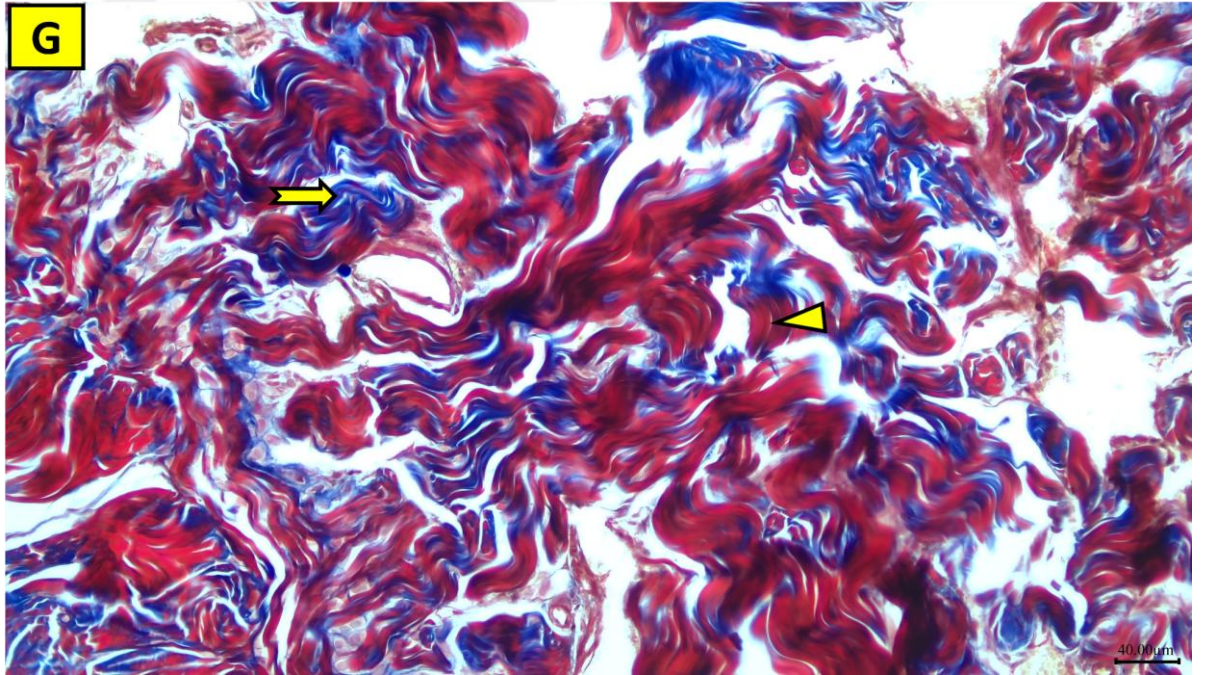
Resim 10 (B): BKSH Grubuna ait bir deneğin penis kesiti. Korpus kavernozumda dejenerasyon (ok), kavernöz sinüslerde dilatasyon ve konjesyon (yıldız) (H&E x100)



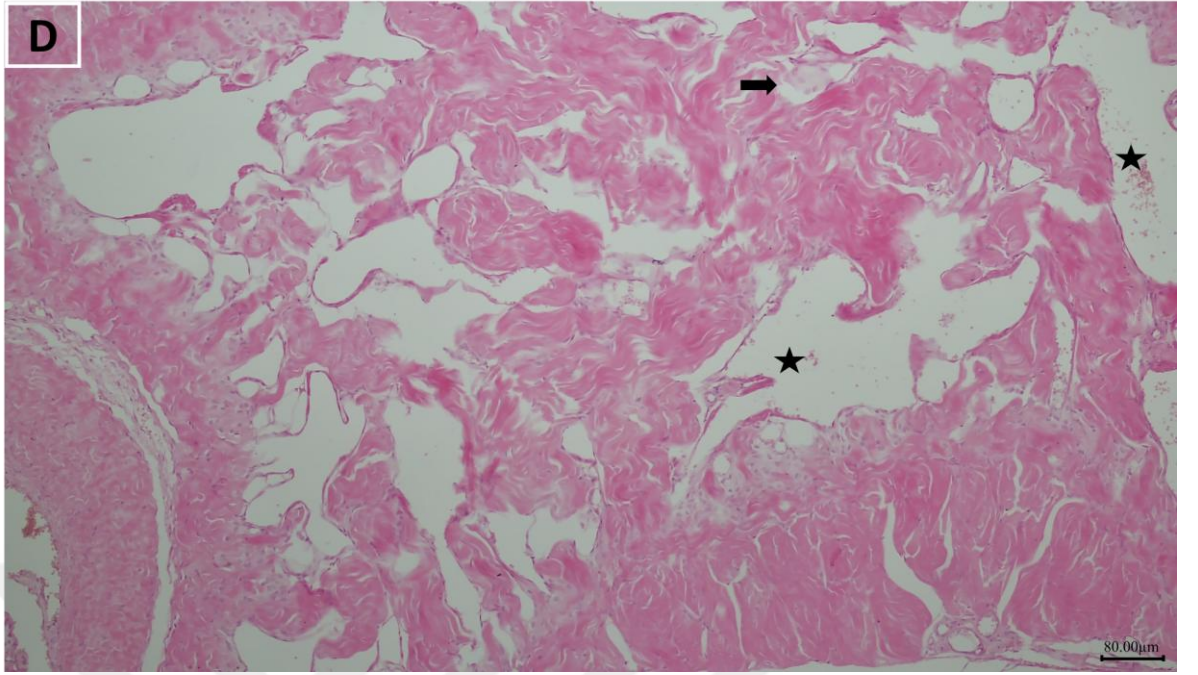
Resim 11 (F): BKSH Grubuna ait bir deneğin penis kesiti. Bağ doku-kolajen lifler (çentikli ok) ve düz kas (ok başı) (Masson trikrom x200)



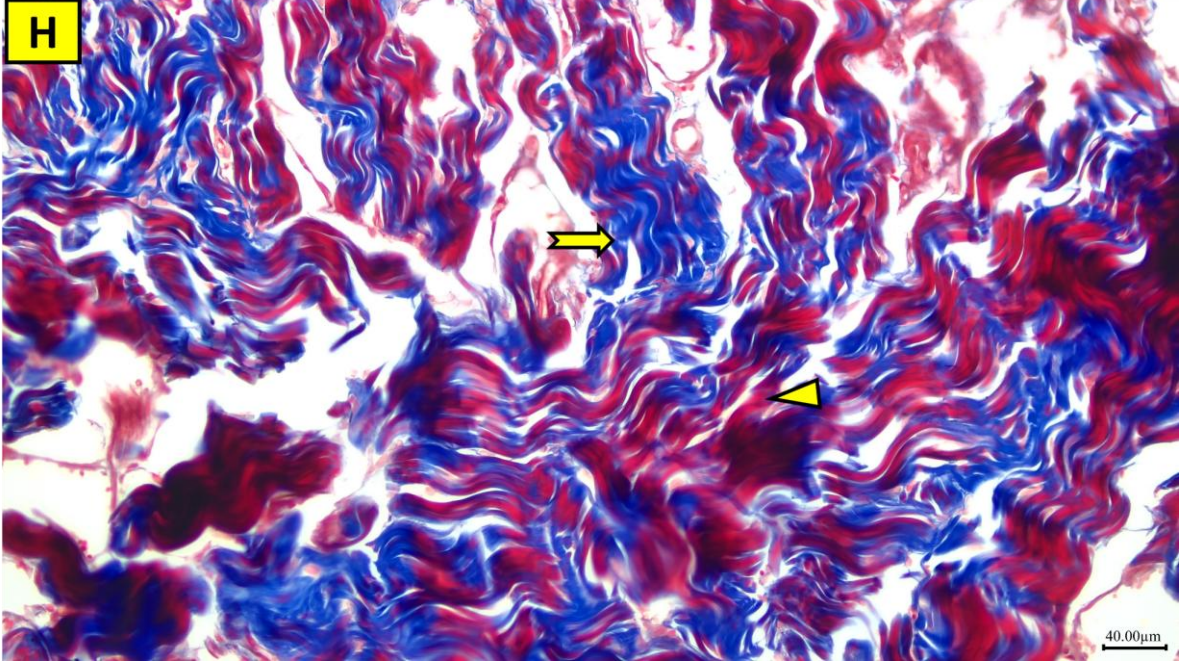
Resim 12 (C): Riosiguat Grubuna ait bir deneğin penis kesiti. Üretral epitel (UE), Korpus spongiozum (CS), Korpus kavernozum (CC), (H&E x100).



Resim 13 (G) : Riosiguat Grubuna ait bir deneğin penis kesiti. Bağ doku-kolajen lifler (çentikli ok) ve düz kas (ok başı) (Masson trikrom x200)



Resim 14 (D): BKSH+Riosigat Grubuna ait bir deneğin penis kesiti. Korpus kavernozumda dejenerasyon (ok), kavernöz sinüslerde dilatasyon ve konjesyon (yıldız) (H&E x100).



Resim 15 (H): BKSH+Riosigat Grubuna ait bir deneğin penis kesiti. Bağ doku-kolajen lifler (çentikli ok) ve düz kas (ok başı) (Masson trikrom x200)

Tablo 3: Histopatolojik incelemede elde edilen verilerle oluşturulan skorlama tablosu

	Kavernöz sinüs dilatasyonu/ konjesyonu	Kavernöz dokuda dejenerasyon-ödem	Enflamatuvar hücre infiltrasyonu
G1-1	0	0	0
G1-2	1	0	1
G1-3	1	1	0
G1-4	1	0	1
G1-5	1	1	1
G1-6	1	1	1
G2-1	2	1	0
G2-2	2	1	1
G2-3	3	3	2
G2-4	3	3	2
G2-5	3	2	1
G2-6	3	3	2
G3-1	1	1	0
G3-2	1	1	1
G3-3	1	0	1
G3-4	1	0	1
G3-5	1	1	0
G3-6	2	2	1
G4-1	2	1	1
G4-2	1	1	1
G4-3	2	2	1
G4-4	2	1	2
G4-5	2	2	1
G4-6	2	2	1

Skorlama sonuçları istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında bir fark olup olmadığını ortaya koymak için uygulanan testin sonucunda, kavernöz sinüs dilatasyonu / konjesyonu ve kavernöz dokuda dejenerasyon-ödem değişkenleri için gruplar arasında bir fark olabileceği yönünde sonuçlar elde edildi (sırası ile $p = 0,001$ ve $p = 0,014$). Enflamatuvar hücre infiltrasyonu olarak anılan değişken için gruplar arasında fark ortaya konulamadı ($p > 0,05$).

Posthoc analizlerin ilkinde (kontrol grubu ile BKSH grubu arasında), BKSH grubunun, kavernöz sinüs dilatasyonu / konjesyonu ve kavernöz dokuda dejenerasyon-

ödem değişkenleri açılarından kontrolden farklı olduğu (sırası ile $p = 0,002$ ve $p = 0,011$) görüldü.

Posthoc analizlerin ikincisinde (kontrol grubu ile riosiguat grubu arasında), riosiguat grubunun, kavernoöz sinüs dilatasyonu / konjesyonu ve kavernoöz dokuda dejenerasyon-ödem değişkenleri açılarından kontrolden farksız olduğu (her ikisi için de $p > 0,05$) görüldü.

Posthoc analizlerin üçüncüsünde (BKSH grubu ile BKSH+riosiguat grubu arasında), BKSH+riosiguat grubunun, kavernoöz sinüs dilatasyonu / konjesyonu açısından BKSH grubundan farklı olduğu ($p = 0,018$), ancak kavernoöz dokuda dejenerasyon-ödem açısından BKSH grubundan farksız olduğu ($p > 0,05$) görüldü.

5. TARTIŞMA

Penisin tatmin edici bir cinsel yaşam elde etmek için yeterli ereksiyon sertliğine ulaşamaması ve/veya bunu sürdürememesi erektil disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır(116). Geliştirilen sinir koruyucu cerrahi tekniklere rağmen, sinirlerin cerrahi sırasında hasarlanması klinikte radikal prostatektomi sonucunda erektil disfonksiyon gelişmesine neden olmaktadır. Radikal prostatektomi, lokalize prostat kanseri olan erkeklerde en çok kullanılan tedavilerden biridir. Ancak, sinir koruyucu onkolojik pelvik cerrahi, postoperatif erektil disfonksiyon oluşumunu tamamen ortadan kaldırmamaktadır (117). Son dönemlerde radikal prostatektomi ile ortaya çıkan erektil disfonksiyonda tedavi arayışları artmaktadır. Bilateral kavernoöz sinir kesisi modeli sinirlerin korunmadığı radikal prostatektomi sonucu gelişen ED'yi yansıtmaktadır (118). Bu yaklaşımlar için en uygun deney modelleri olan KS hasarı modellerinin kullanımı artmıştır(119)

NO, düz kas cGMP sinyal yolunu aktive ederek penis ereksiyonunu düzenler (120). Cinsel uyarıya yanıt olarak, NO, korpus kavernozumun endotel hücrelerinden salınır ve daha sonra guanilat siklazı uyarır ve guanozin trifosfatı cGMP'ye dönüştürür. Sertleşme fonksiyonu damarlar ve düz kas hücreleri tarafından düzenlenir. ED etiyolojisi ile ilgili mevcut hipotezde, sürece NO'nun dahil olduğu yaygın olarak kabul edilmiştir. Sertleşme süreci sırasında, nNOS ve eNOS'un etkisinden sonra, NO sentezlemek için L-arginin kullanılır. NO, bir kaskad reaksiyon yoluyla siklik guanozin fosfatı aktive etmek için düz kas hücrelerine girer. Böylece, siklik guanozin fosfat protein kinaz G'yi aktive ederek sitoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonunda bir azalmaya, düz kas gevşemesine ve sonuçta ereksiyona neden olur (121). Özetle erektil disfonksiyon, çeşitli patojenik faktörler ve özellikle NO ile ilişkili bulunmuştur (122).

Penisi innerve eden parasempatik sinirlerde nörotransmitter olarak görev alan NO'nun keşfinden bu yana, NOS içeren nöronların histolojisine büyük ilgi

gösterilmiştir. NOS immünohistokimyasal histokimyasal yöntemleriyle yapılan çalışmalar, insanda ve sıçanlarda penis dokusunda NOS içeren nöronların varlığını kanıtlamıştır (123,124). Carrier ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada kavernöz sinirin bir segmentinin bilateral nörotomisine tabi tutulan sıçanlarda, alınan dokulardaki NOS sinir liflerinin 3. haftada ve 6. ayda azaldığı gözlenmiştir. Tek taraflı ablasyon uygulanan sıçanlarda, pozitif boyalı lifler ipsilateral tarafta 3. haftada azalırken 6. ayın sonunda sayının kontralateral taraftaki seviyeye yükseldiği görülmüştür (125).

ED'nin şu anki birinci basamak tedavisi olan PDE5 inhibitörleri, PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP'nin eliminasyonunu önleyebilir ve böylece ereksiyonu koruyabilir (126). Aydoğdu ve arkadaşlarının sinir koruyucu RP'den sonra tadalafil tedavisinin ereksiyon fonksiyonuna etkisini değerlendirdiği çalışmada, 12 aylık takip süresince plasebo ve tadalafil tedavisi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (127). Montorsi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği randomize kontrollü bir klinik çalışmada plasebo ve vardenafil tedavisi arasında ereksiyon fonksiyonunda anlamlı bir fark ortaya konulamamıştır (128). PDE5 inhibitörü tedavisinin etkisinin zayıf olmasında RP'den sonra peniste gelişen yapısal değişikliklerin rolünün olabileceği kanısına varılmıştır (129).

Sinir koruyucu prosedürlerde bile sinirler, nöropraksiye yol açtığı düşünülen sürüklenme, termal hasar, iskemi ve lokalize inflamasyon gibi olaylardan etkilenebilirler (130,131). Bu doğrultuda anatomik olarak sinir lifleri sağlam olsa da sinir iletimi için geçici bir engel oluşturabilirler. Nöropraksi sırasında penis sürekli bir hipoksi durumundadır, bunun da apoptozis ve düz kas fibrozisine neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir(132).

Riosiguat, iki ana pulmoner hipertansiyon türü olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan yeni bir ajandır (101). Riosiguat, siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini artıran çözünür bir guanilat siklaz (sGC) aktivatörüdür (133). Çalışmamızda sıçanlarda riosiguatın etkinliğini değerlendirmek üzere literatür araştırmaları doğrultusunda

deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilen etkili dozlarından biri olan 10 mg/kg/gün dozu seçilmiştir (134,135). Çalışmamızda, sıçanlara BKSH modeli sonrası 7 günlük ilaç tedavisi uygulanmıştır.

Bilateral kavernoöz sinir kesisi sonrası elde ettiğimiz dokulardaki histolojik incelemelerde dokularda fibrozis ve dejenerasyon ile kolajen miktarında artış olduğu gözlenmiştir. Diğer benzer çalışmalarda da KS hasarını takiben 7. günde erektile fonksiyonun anlamlı olarak azaldığı ve ED geliştiği rapor edilmiştir (136).

Çalışmamızda sadece riosiguat uygulanan sıçanlarda korpus spongiosum ve korpus kavernozumlarda yer alan kavernoöz sinüslerde düz kas ve kolajen liflerin kontrol grubuna yakın bulgular içerdiği gözlenmiştir.

Diğer yandan bilateral kavernoöz sinir tam kesisi sonrasında kavernoöz dokularda ortaya çıkan dejenerasyon ve kolajen lif ile bağ doku yoğunluğundaki artışın, riosiguat uygulaması varlığında BKSH grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Histolojik olarak değerlendirdiğimizde, riosiguat tedavisinin BKSH sonucu gelişen korpus kavernosum zedelenmesini önleyebileceği yönünde bir kanı oluşmuştur.

Fenilefrin sadece $\alpha 1$ reseptörleri uyarak başta damarlarda vazokonstriksiyon olmak üzere diğer efektör yapıların normal fizyolojik fonksiyonlarına uygun sempatik cevapları meydana getirir. Çalışmamızda bu bağlamda fenilefrin hem dokuların kasılma mekanizmalarının korunup korunmadığının kontrolü hem de dokuların önkasılma sonrası gevşeme yeteneklerinin kontrolünün sağlanması için kullanılmıştır.

Ereksiyon sürecinde, kolinerjik nöronlar tarafından salgılanan asetilkolin, kolinerjik reseptörlere bağlanır, endotel hücreleri ile adrenerjik ve kolinerjik olmayan nöronlardan NO salınımını uyarır. NO daha sonra guanilat siklazı uyarak hücre içi guanozin trifosfatın cGMP'ye dönüşümüne yol açar. Artan cGMP seviyeleri damar

düz kas gevşemesine neden olur ve bunun sonucunda penis ereksiyonu gerçekleşir (137). Bu nedenle çalışmamızda asetil kolin, fenilefrin ile önkasılma oluşturulmuş kavernoöz dokuların gevşeme yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılmış ve riosigat uygulanan grupta 10^{-4} M ve 10^{-3} M konsantrasyonları varlığında BKSH grubuna göre anlamlı fark ortaya koymuş ve gevşeme değerlerinin normale yaklaştığı görülmüştür.

Nitrik oksit, angina pectoris olarak bilinen göğüs ağrısının terapötik olarak hafifletilmesi için klinikte yaygın olarak kullanılan gliseril trinitrat (nitrogliserin) gibi nitrovazodilatörden salıverilen aktif bileşendir (138). Vasküler ve gastrointestinal düz kasların gevşemesi, trombosit agregasyonunun inhibisyonu NO'nun neden olduğu sayısız fizyolojik süreçler arasındadır (139). Sodyum nitroprussit doğrudan NO salgıladığından, deneysel çalışmalarda endotelden bağımsız gevşetici yanıtları test etmek için sıklıkla kullanılır (140). Çalışmamızda fenilefrin ile ön kasılma oluşturulan dokularda dışarıdan verilen NO kaynağı olarak sodyum nitroprussit benzeri gliseril trinitratın dokuların gevşeme yanıtları üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde dokunun gevşeme yeteneğinin ne kadar korunduğu incelenmiştir. Gliseril trinitrat kullanılarak yapılan gevşeme yanıtları incelendiğinde, tüm gruplarda gevşeme yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu da dokunun tüm gruplarda nöronal NOS dışı gevşeme yanıtları oluşturabildiğini ortaya koymuştur.

Atropin ve guanetidin varlığında, adrenerjik ve kolinerjik bileşenler engellenerek EAS ile indüklenen NO'ya bağlı gevşeme (141), nitrenerjik sinir uyarımı sonucunda ortaya çıkmaktadır (142). Çalışmamızda bu bağlamda elektriksel alan stimülasyonu ile nöronal NO sentezletilerek kavernoöz dokularda gevşeme yanıtları elde edilmiştir. Elde edilen yanıtlar incelendiğinde 32 Hz ve 64 Hz frekanslarında bilateral kavernoöz sinir hasarı varlığında riosigat uygulanmış deneklerin bulunduğu grupta hasarlı gruba göre gevşeme yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi olduğu ve kontrol grubuna yaklaştığı gözlenmiştir. Bu da bizlere riosigat uygulamasının BKSH ile oluşan hasarı önleyebildiğini ve nöronal NO üretiminin korunduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda bilateral kavernoöz sinir kesisi sonrası dokularda gevşeme yanıtlarının azaldığı ve erektil fonksiyonun bozulduğu literatüre benzer şekilde gözlenmiştir (136). Fizyolojik koşullarda riosiguatın sGC'yi aktive edebilmesi nedeniyle dokuların nitrik oksite verdiği yanıtı güçlendirmesi, bilateral kavernoöz sinir hasarı varlığında kavernoöz dokularının gevşeme yeteneğinin koruyabilmesini sağlamıştır. Ayrıca nitrik oksitin antiproliferatif etkinliği aracılığıyla da histolojik olarak dokuların fibrozise gidişini ve kolajen birikimini engellediği gözlenmiştir.

Bu çalışmada, BKSH modeli olarak literatürde bulunan çoğu çalışmadan farklı olarak tam sinir kesisi ve uzaklaştırılması olarak planlanmıştır. Radikal prostatektomi cerrahisi sonucu gelişen ED senaryosunu daha iyi temsil ettiği için BKSH modeli diğer modeller (termal travma, mekanik travma, ezilme, traksiyon gibi) yerine seçilmiştir.

Riosiguatın doğrudan sGC'yi aktive edebilmesi nedeniyle dokuların NO'ya verdiği gevşeme yanıtını güçlendirmesi ve pelvik sinir yolaklarında NO aracılı antiproliferatif etki potansiyeli ile sinir hasarı varlığında dokuların korunmasına destek olduğu kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bilateral kavernöz sinir hasarı modeli olarak seçilen kavernöz sinirlerin bilateral tam kesisi sonucunda kavernöz dokularda fibrozis ile kavernöz kas ve kolajen liflerde düzensizlikler, dejenerasyonlar ve kolajen lif ile bağ doku yoğunluğunda artış gözlenmiştir.

Bilateral kavernöz sinir tam kesisi sonrasında kavernöz dokularda ortaya çıkan dejenerasyon ve kolajen lif ile bağ doku yoğunluğundaki artışın, riosiguat uygulaması varlığında daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Bilateral kavernöz sinir tam kesisi sonrasında fenilefrin ile ön kasılma oluşturulan kavernöz dokularda asetilkolin gevşeme yanıtlarının bozulduğu gözlenmiştir.

Bilateral kavernöz sinir tam kesisi sonrasında fenilefrin ile ön kasılma oluşturulan kavernöz dokularda elektriksel alan stimülasyonuna bağlı gevşeme yanıtlarının bozulduğu gözlenmiştir.

Bilateral kavernöz sinir tam kesisi varlığında, riosiguat uygulaması sonrasında, asetilkolinle elde edilen gevşeme yanıtlarının asetilkolinin $10^{-4}M$ ve $10^{-3}M$ konsantrasyonları ile normalleştiği gözlenmiştir.

Bilateral kavernöz sinir tam kesisi varlığında, riosiguat uygulaması sonrasında, elektriksel alan stimülasyonu ile elde edilen gevşeme yanıtlarının 32 Hz ve 64 Hz sıklığındaki uyarılar ile normalleştiği gözlenmiştir.

Riosiguat uygulanmasının kavernöz dokuları ve kavernöz kas fonksiyonlarını koruduğu yönünde farmakolojik ve histolojik bulgular sağlayan çalışmamızın klinik çalışmalarla desteklenmesinin yarar sağlayacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKÇA

1. Weech D, Ameer MA, Ashurst JV. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Penis Dorsal Nerve. 2023.
2. Kim S, Dennis M, Holland J, Terrell M, Loukas M, Schober J. The anatomy of abdominal flap phalloplasty for transgender surgery. Clin Anat N Y N. Mart 2018;31(2):181-6.
3. Koifman L, Barros R, Schulze L, Ornellas AA, Favorito LA. Myiasis associated with penile carcinoma: a new trend in developing countries? Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2017;43(1):73-9.
4. Othmane Y, Touzani A. [Isolated male epispadias]. Pan Afr Med J. 2017;28:202.
5. Dean RC, Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. Urol Clin North Am. Kasım 2005;32(4):379.
6. Burnett AL, Tillman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, vd. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol. 1993;150(1):73-6.
7. Ralph DJ. Normal erectile function. Clin Cornerstone. Ocak 2005;7(1):13-7.
8. Wagner G, Gerstenberg T, Levin RJ. Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: a new diagnostic method? J Urol. 1989;142(3):723-5.
9. Bosch RJJH, Benard F, Aboseif SR, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Penile detumescence: characterization of three phases. J Urol. 1991;146(3):867-71.
10. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. J Urol. 1985;133(2):207-12.
11. Lue TF. Neurogenic erectile dysfunction. Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc. 2001;11(5):285-94.
12. Tompkins JD, Vizzard MA, Parsons RL. Synaptic transmission at parasympathetic neurons of the major pelvic ganglion from normal and diabetic male mice. J Neurophysiol. Şubat 2012;109(4):988.

13. Keast JR. Plasticity of pelvic autonomic ganglia and urogenital innervation. *Int Rev Cytol.* 2006;248:141-208.
14. Cheng S, Yang X, Zhang Y, Xiao C. Culture of major pelvic ganglion neurons from adult rat. *Cytotechnology.* Ağustos 2013;65(4):663.
15. Keast JR. Visualization and immunohistochemical characterization of sympathetic and parasympathetic neurons in the male rat major pelvic ganglion. *Neuroscience.* 1995;66(3):655-62.
16. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, vd. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* Eylül 2021;80(3):333-57.
17. Wang CM, Wu BR, Xiang P, Xiao J, Hu XC. Management of male erectile dysfunction: From the past to the future. *Front Endocrinol.* 2023;14:1148834.
18. Aytaç IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int.* 1999;84(1):50-6.
19. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, vd. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primer.* 04 Şubat 2016;2:16003.
20. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med.* Şubat 2007;120(2):151-7.
21. Zeleke M, Hailu D, Daka D. Erectile dysfunction and associated factors among diabetic patients at, Hawassa, Southern, Ethiopia. *BMC Endocr Disord.* 01 Temmuz 2021;21(1):139.
22. Bauer SR, Breyer BN, Stampfer MJ, Rimm EB, Giovannucci EL, Kenfield SA. Association of Diet With Erectile Dysfunction Among Men in the Health Professionals Follow-up Study. *JAMA Netw Open.* 02 Kasım 2020;3(11):e2021701.
23. Liu Q, Zhang Y, Wang J, Li S, Cheng Y, Guo J, vd. Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* Ağustos 2018;15(8):1073-82.
24. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, vd. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* Ekim 2011;60(4):809-25.

25. Andersson KE, Groat WCD, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, vd. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn*. Mart 2011;30(3):292-301.
26. Chitaley K, Kupelian V, Subak L, Wessells H. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: field overview and research priorities. *J Urol*. Aralık 2009;182(6 Suppl):S45-50.
27. Esposito K, Giugliano F, Maiorino MI, Giugliano D. Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(7):2338-45.
28. Juenemann KP, Lue TF, Luo JA, Benowitz NL, Abozeid M, Tanagho EA. The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urol*. 1987;138(2):438-41.
29. Dorey G. Is smoking a cause of erectile dysfunction? A literature review. *Br J Nurs Mark Allen Publ*. 2001;10(7):455-65.
30. Angulo J, Cuevas P, Gabancho S, Gonzalez-Corrochano R, Videla S, Tejada IS de. Enhancement of both EDHF and NO/cGMP pathways is necessary to reverse erectile dysfunction in diabetic rats. *J Sex Med*. 2005;2(3):341-6.
31. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM, vd. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*. Ekim 2002;36(10):1577-89.
32. Nunes KP, Labazi H, Webb RC. New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Mart 2012;21(2):163-70.
33. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, vd. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):445-75.
34. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res*. 1999;11(3):141-3.
35. Melnik T, Abdo CHN. Psychogenic erectile dysfunction: comparative study of three therapeutic approaches. *J Sex Marital Ther*. Mayıs 2005;31(3):243-55.
36. Steers WD. Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(5):507-16.
37. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Sympathetic inhibition of papaverine induced erection. *J Urol*. 1991;146(1):195-8.

38. Kupelian V, Araujo AB, Chiu GR, Rosen RC, McKinlay JB. Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev Med.* Ocak 2010;50(1-2):19-25.
39. Fibbi B, Morelli A, Marini M, Zhang XH, Mancina R, Vignozzi L, vd. Atorvastatin but not elocalcitol increases sildenafil responsiveness in spontaneously hypertensive rats by regulating the RhoA/ROCK pathway. *J Androl.* Ocak 2008;29(1):70-84.
40. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* Kasım 2005;32(4):379-95.
41. Mathias CJ. Autonomic nervous system disorders and erectile dysfunction. *Int J STD AIDS.* 1996;7 Suppl 3(SUPPL. 3):5-8.
42. Bemelmans BLH, Meuleman EJH, Anten BWM, Doesburg WH, Kerrebroeck PEVV, Debruyne FMJ. Penile sensory disorders in erectile dysfunction: results of a comprehensive neuro-uropathological diagnostic evaluation in 123 patients. *J Urol.* 1991;146(3):777-82.
43. Comarr AE. Sexual function among patients with spinal cord injury. *Urol Int.* 1970;25(2):134-68.
44. Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, González-Cadavid NF. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod.* 1996;55(3):567-74.
45. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol.* 1990;143(3):538-43.
46. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* Ocak 1995;75(1):191-236.
47. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, vd. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med.* Ekim 1992;327(17):1185-91.
48. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP, Fitch WP, Goldstein I. Impotence and chronic renal failure: a study of the hemodynamic pathophysiology. *J Urol.* 1994;151(3):612-8.

49. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, vd. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. *World J Mens Health*. Temmuz 2021;39(3):466-9.
50. MacDonald SM, Burnett AL. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am*. Kasım 2021;48(4):513-25.
51. Najari BB, Kashanian JA. Erectile Dysfunction. *JAMA*. Kasım 2016;316(17):1838.
52. Raheem OA, Natale C, Dick B, Reddy AG, Yousif A, Khera M, vd. Novel Treatments of Erectile Dysfunction: Review of the Current Literature. *Sex Med Rev*. Ocak 2021;9(1):123-32.
53. Cayetano-Alcaraz AA, Tharakan T, Chen R, Sofikitis N, Minhas S. The management of erectile dysfunction in men with diabetes mellitus unresponsive to phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Andrology*. Şubat 2023;11(2):257-69.
54. Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin N Am*. Şubat 2014;24(1):49-65.
55. Watson JC, Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc*. Temmuz 2015;90(7):940-51.
56. Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):185-92.
57. Williams IR, Gilliat RW. Regeneration distal to a prolonged conduction block. *J Neurol Sci*. 1977;33(1-2):267-73.
58. Bradley WE. Autonomic neuropathy and the genitourinary system. *J Urol*. 1978;119(3):299-302.
59. Burakgazi AZ, Alsowaity B, Burakgazi ZA, Unal D, Kelly JJ. Bladder dysfunction in peripheral neuropathies. *Muscle Nerve*. Ocak 2012;45(1):2-8.
60. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. Mart 2014;7:95-105.
61. Singla N, Singla AK. Post-prostatectomy incontinence: Etiology, evaluation, and management. *Turk J Urol*. Mart 2014;40(1):1-8.

62. Emanu JC, Avildsen IK, Nelson CJ. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care*. Mart 2016;10(1):102-7.
63. Hehemann M, Choe S, Kalmanek E, Harrington D, Stupp SI, McVary KT, vd. Pelvic and hypogastric nerves are injured in a rat prostatectomy model, contributing to development of stress urinary incontinence. *Sci Rep*. 06 Kasım 2018;8(1):16432.
64. O B, I O, D M, D S, A N, B G, vd. Erectile dysfunction post-radical prostatectomy - a challenge for both patient and physician. *J Med Life*. Ocak 2017;10(1):13-8.
65. Cho OH, Yoo YS, Kim JC, Park RH, Hwang KH. Factors Influencing Lower Urinary Tract Symptoms in Advanced Cancer Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int Neurourol J*. Eylül 2018;22(3):192.
66. Edwards D, Carrier J. Men's perceptions of the impact of the physical consequences of a radical prostatectomy on their quality of life: a qualitative systematic review. *Int J Evid Based Healthc*. Haziran 2019;17 Suppl 1:S41-2.
67. Kendirci M, Tanriverdi O, Trost L, Hellstrom WJG. Management of sildenafil treatment failures. *Curr Opin Urol*. Kasım 2006;16(6):449-59.
68. Capogrosso P, Salonia A, Briganti A, Montorsi F. Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health*. 2016;34(2):73.
69. Mulhall JP. Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Curr Opin Urol*. Kasım 2008;18(6):613-20.
70. Kam SC, Lee SH, Jeon JH, So I, Chae MR, Park JK, vd. Gene expression profile comparison in the penile tissue of diabetes and cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction rat model. *Investig Clin Urol*. Temmuz 2016;57(4):286-97.
71. Weyne E, Castiglione F, Aa FVD, Bivalacqua TJ, Albersen M. Landmarks in erectile function recovery after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol*. Mayıs 2015;12(5):289-97.
72. Iacono F, Giannella R, Somma P, Manno G, Fusco F, Mirone V. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173(5):1673-6.
73. Hu WL, Hu LQ, Li SW, Zheng XM, Tian BC. Expression of transforming growth factor-beta1 in penile tissue from rats with bilateral cavernosal nerve ablation. *BJU Int*. Ağustos 2004;94(3):424-8.

74. Cho MC, Park K, Chai JS, Lee SH, Kim SW, Paick JS. Involvement of sphingosine-1-phosphate/RhoA/Rho-kinase signaling pathway in corporal fibrosis following cavernous nerve injury in male rats. *J Sex Med.* 2011;8(3):712-21.
75. Cho MC, Lee J, Son H, Kim SW. Rectification of cavernosal fibrosis and veno-occlusive dysfunction by administration of suberoylanilide hydroxamic acid in a rat model of cavernosal nerve injury: Comparison with a PDE5 inhibitor. *Andrology.* Mart 2021;9(2):720-7.
76. Williams JK, Andersson KE, Christ G. Animal models of erectile dysfunction (ED): potential utility of non-human primates as a model of atherosclerosis-induced vascular ED. *Int J Impot Res.* Mayıs 2012;24(3):91-100.
77. Chung E, Young LD, Brock GB. Investigative models in erectile dysfunction: a state-of-the-art review of current animal models. *J Sex Med.* 2011;8(12):3291-305.
78. Burnett AL. General use of animal models for investigation of the physiology of erection. *Int J Impot Res* 2001 133. Temmuz 2001;13(3):135-9.
79. Junod A, Lambert AE, Orci L, Pictet R, Gonet AE, Renold AE. Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* 1967;126(1):201-5.
80. Jakobsen J. Axonal dwindling in early experimental diabetes. II. A study of isolated nerve fibres. *Diabetologia.* Aralık 1976;12(6):547-53.
81. Gajbhiye SV, Jadhav KS, Marathe PA, Pawar DB. Animal models of erectile dysfunction. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India.* Ocak 2015;31(1):15.
82. McVary KT, Rathnau CH, McKenna KE. Sexual dysfunction in the diabetic BB/WOR rat: a role of central neuropathy. *Am J Physiol.* Ocak 1997;272(1 Pt 2):R259-267.
83. Wright JR, Yates AJ, Sharna HM, Thibert P. Pathological lesions in the spontaneously diabetic BB Wistar rat: a comprehensive autopsy study. *Metabolism.* 1983;32(7 Suppl 1):101-5.
84. Zwieten PAV, Kam KL, Pijl AJ, Hendriks MGC, Beenen OHM, Pfaffendorf M. Hypertensive diabetic rats in pharmacological studies. *Pharmacol Res.* 1996;33(2):95-105.
85. Davidson EP, Coppey LJ, Holmes A, Lupachyk S, Dake BL, Oltman CL, vd. Characterization of diabetic neuropathy in the Zucker diabetic Sprague-Dawley rat: a new animal model for type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2014;2014:714273.

86. Musicki B, Kramer MF, Becker RE, Burnett AL. Inactivation of phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (Ser-1177) by O-GlcNAc in diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Ağustos 2005;102(33):11870-5.
87. Akingba AG, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase protein expression, localization, and activity in the penis of the alloxan-induced diabetic rat. *Mol Urol*. Aralık 2001;5(4):189-97.
88. Yamanaka M, Shirai M, Shiina H, Shirai M, Tanaka Y, Fujime M, vd. Loss of anti-apoptotic genes in aging rat crura. *J Urol*. Kasım 2002;168(5):2296-300.
89. Xie D, Kontos CD, Donatucci CF, Annex BH. Cholesterol feeding reduces vascular endothelial growth factor signaling in rabbit corporal tissues. *J Sex Med*. 2005;2(5):634-40.
90. Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D, Carrion RE, Nunes L, Lue TF. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: the hyperlipidaemic rat. *BJU Int*. Eylül 2007;100(3):658-63.
91. Huang YC, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, Lin G, Harraz AM, vd. The Effect of Intracavernous Injection of Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Hyperlipidemia-associated Erectile Dysfunction in a Rat Model. *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 1):1391.
92. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Compagnie S, Kern P, Sivan V, vd. Erectile dysfunction: an early marker for hypertension? A longitudinal study in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Ocak 2005;288(1):R276-283.
93. Yono M, Yamamoto Y, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Effects of doxazosin on blood flow and mRNA expression of nitric oxide synthase in the spontaneously hypertensive rat genitourinary tract. *Life Sci*. Haziran 2007;81(3):218-22.
94. Canguven O, Burnett A. Cavernous nerve injury using rodent animal models. *J Sex Med*. 2008;5(8):1776-85.
95. Nangle MR, Keast JR. Reduced efficacy of nitrergic neurotransmission exacerbates erectile dysfunction after penile nerve injury despite axonal regeneration. *Exp Neurol*. Eylül 2007;207(1):30-41.
96. Bella AJ, Hayashi N, Carrion RE, Price R, Lue TF, Kim NN. FK1706 enhances the recovery of erectile function following bilateral cavernous nerve crush injury in the rat. *J Sex Med*. 2007;4(2):341-7.

97. Hayashi N, Minor TX, Carrion R, Price R, Nunes L, Lue TF. The effect of FK1706 on erectile function following bilateral cavernous nerve crush injury in a rat model. *J Urol*. Ağustos 2006;176(2):824-9.
98. Hisasue SI, Kato R, Sato Y, Suetomi T, Tabata Y, Tsukamoto T. Cavernous nerve reconstruction with a biodegradable conduit graft and collagen sponge in the rat. *J Urol*. 2005;173(1):286-91.
99. Frey R, Becker C, Saleh S, Unger S, Mey D van der, Mück W. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Riociguat. *Clin Pharmacokinet*. Haziran 2018;57(6):647.
100. Zhou X, Hu X, Gu J, Zhu J. Comparison of the crystal structures and thermochemistry of a novel soluble guanylate cyclase stimulator riociguat and its solvates. *Acta Crystallogr Sect B Struct Sci Cryst Eng Mater*. 2017;73:891-8.
101. Khaybullina D, Patel A, Zerilli T. Riociguat (Adempas): a Novel Agent For the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Pharm Ther*. Kasım 2014;39(11):749.
102. Becker C, Frey R, Hesse C, Unger S, Reber M, Mück W. Absorption of riociguat (BAY 63-2521): bioavailability, food effects, and dose proportionality. *Pulm Circ*. Mart 2016;6(Suppl 1):S27.
103. Frey R, Mück W, Unger S, Artmeier-Brandt U, Weimann G, Wensing G. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: an ascending-dose study in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. Ağustos 2008;48(8):926-34.
104. Zhao X, Wang Z, Wang Y, Zhang H, Blode H, Yoshikawa K, vd. Pharmacokinetics of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Riociguat in Healthy Young Chinese Male Non-Smokers and Smokers: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Pharmacokinet*. Mayıs 2016;55(5):615-24.
105. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Erişim adresi: www.fda.gov/medwatch.
106. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. Mayıs 2011;123(20):2263-73.
107. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, Middendorff R, Müller D, Schlüter KD, vd. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. Ekim 2008;32(4):881-91.

108. Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch JP, Wilkins MR, vd. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. *Chest*. Şubat 2017;151(2):468-80.
109. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313.
110. Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;191(191):277-308.
111. Follmann M, Griebenow N, Hahn MG, Hartung I, Mais FJ, Mittendorf J, vd. The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Angew Chem Int Ed Engl*. Eylül 2013;52(36):9442-62.
112. Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, vd. Nitric oxide-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces organ damage in experimental low-renin and high-renin models. *J Hypertens*. 2010;28(8):1666-75.
113. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, vd. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. Temmuz 2013;369(4):330-40.
114. Casanova MR, Mota P, Vala H, Nóbrega C, Morais A da S, Silva CS, vd. Functional recovery of injured cavernous nerves achieved through endogenous nerve growth factor-containing bioactive fibrous membrane. *Acta Biomater*. 15 Eylül 2023;168:416-28.
115. Yao L, Cong R, Zhou X, Zhou X, Ji C, Wei X, vd. Lacosamide alleviates bilateral cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction in the rat model by ameliorating pathological changes in the corpus cavernosum. *Int J Impot Res*. Mayıs 2024;36(3):283-90.
116. Muritala HF, Abdulrahman RA, Oyewusi HA, Muhammad HN. Ameliorative Effect of Rauwolfia vomitoria Ethanol Extract on the Erectile Dysfunction Complicated with Coronary Artery Disease: An In-Vivo and Molecular Docking Approach. *Cell Biochem Biophys*. 13 Mart 2025;
117. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, vd. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. Mart 2017;14(3):297-315.
118. Hisasue SI, Kato R, Sato Y, Suetomi T, Tabata Y, Tsukamoto T. Cavernous nerve reconstruction with a biodegradable conduit graft and collagen sponge in the rat. *J Urol*. Ocak 2005;173(1):286-91.

119. Kapoor MS, Khan SA, Gupta SK, Choudhary R, Bodakhe SH. Animal models of erectile dysfunction. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2015;76:43-54.
120. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest*. 01 Kasım 1997;100(9):2146-52.
121. Liu C, Cao Y, Ko TC, Chen M, Zhou X, Wang R. The Changes of MicroRNA Expression in the Corpus Cavernosum of a Rat Model With Cavernous Nerve Injury. *J Sex Med*. Temmuz 2018;15(7):958-65.
122. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther*. 01 Mayıs 2005;106(2):233-66.
123. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, vd. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol*. Temmuz 1993;150(1):73-6.
124. Magee TR, Ferrini MG, Davila HH, Zeller CB, Vernet D, Sun J, vd. Protein inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) and the N-methyl-D-aspartate receptor are expressed in the rat and mouse penile nerves and colocalize with penile neuronal NOS. *Biol Reprod*. Şubat 2003;68(2):478-88.
125. Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol*. Mayıs 1995;153(5):1722-7.
126. Lima TFN, Bitran J, Frech FS, Ramasamy R. Prevalence of post-prostatectomy erectile dysfunction and a review of the recommended therapeutic modalities. *Int J Impot Res*. Mayıs 2021;33(4):401-9.
127. Aydogdu O, Gokce MI, Burgu B, Baltacı S, Yaman O. Tadalafil rehabilitation therapy preserves penile size after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2011;37(3):336-44; discussion 344-346.
128. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, vd. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*. Ekim 2008;54(4):924-31.
129. Fode M, Ohl DA, Ralph D, Sønksen J. Penile rehabilitation after radical prostatectomy: what the evidence really says. *BJU Int*. Kasım 2013;112(7):998-1008.
130. Burnett AL. Rationale for cavernous nerve restorative therapy to preserve erectile function after radical prostatectomy. *Urology*. Mart 2003;61(3):491-7.

131. Masterson TA, Serio AM, Mulhall JP, Vickers AJ, Eastham JA. Modified technique for neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: association between technique and recovery of erectile function. *BJU Int.* Mayıs 2008;101(10):1217-22.
132. Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res.* Haziran 1998;10(2):113-20.
133. Abdelrahman AM, Al Maskari R, Ali H, Manoj P, Al Suleimani Y. Effect of Riociguat on Adenine-Induced Chronic Kidney Disease in Rats. *Biology.* 06 Şubat 2025;14(2):161.
134. Lang M, Kojonazarov B, Tian X, Kalymbetov A, Weissmann N, Grimminger F, vd. The Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Riociguat Ameliorates Pulmonary Hypertension Induced by Hypoxia and SU5416 in Rats. *Abbate A, editör. PLoS ONE.* 17 Ağustos 2012;7(8):e43433.
135. Donda K, Zambrano R, Moon Y, Percival J, Vaidya R, Dapaah-Siakwan F, vd. Riociguat prevents hyperoxia-induced lung injury and pulmonary hypertension in neonatal rats without effects on long bone growth. *PloS One.* 2018;13(7):e0199927.
136. Chen YL, Chao TT, Wu YN, Chen MC, Lin YH, Liao CH, vd. nNOS-positive minor-branches of the dorsal penile nerves is associated with erectile function in the bilateral cavernous injury model of rats. *Sci Rep.* 17 Ocak 2018;8:929.
137. Cartledge J, Minhas S, Eardley I. The role of nitric oxide in penile erection. *Expert Opin Pharmacother.* Ocak 2001;2(1):95-107.
138. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Nisan 2000;27(4):313-9.
139. Hofmann F, Bernhard D, Lukowski R, Weinmeister P. cGMP regulated protein kinases (cGK). *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(191):137-62.
140. Chitale K, Wingard CJ, Clinton Webb R, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, vd. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nat Med.* Ocak 2001;7(1):119-22.
141. Way KJ, Reid JJ. The effects of diabetes on nitric oxide-mediated responses in rat corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol.* 02 Temmuz 1999;376(1-2):73-82.

142. Ghasemi M, Sadeghipour H, Asadi S, Dehpour AR. Time-dependent alteration in cromakalim-induced relaxation of corpus cavernosum from streptozocin-induced diabetic rats. Life Sci. 01 Eylül 2007;81(12):960-9.

