



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

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUŞTURULMUŞ
RAT MODELİNDE KRONİK SİLDENAFİL
UYGULAMASININ EREKTİL FONKSİYON ÜZERİNE
TEDAVİ EDİCİ ETKİSİNİN MOLEKÜLER
DÜZEYDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif KOL

Antalya, 2011



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUŞTURULMUŞ
RAT MODELİNDE KRONİK SİLDENAFİL
UYGULAMASININ EREKTİL FONKSİYON ÜZERİNE
TEDAVİ EDİCİ ETKİSİNİN MOLEKÜLER
DÜZEYDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif KOL

Tez Danışmanları: Prof. Dr. Metin SEVÜK

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2007.01.0103.022 Proje No ile desteklenmiştir”

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erdal KUKUL olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarımıza;

Tezimin planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Metin SEVÜK ve Sayın Prof. Dr. Mustafa F. USTA'ya, Biyokimya Anabilim Dalından Sayın Nilgün GÜRBÜZ ve Sayın Gamze SAĞDIÇ'a;

Eğitim süresi boyunca dostluklarını paylaştığım, yardımlarını ve desteklerini eksik etmeyen, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Üroloji Anabilim Dalının tüm sekreter ve personeline, beraber çalışma fırsatı bulduğum, her konuda bana destek olan sevgili ameliyathane personelimiz Saim ERGÖN ve ameliyathane hemşiremiz Yasemin İENGÜDEN'e;

Tezimde emeği geçen Dr. Hüseyin GÜNCÜ'ye;

Ve ayrıca bugünlere gelmemi sağlayan, maddi, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar ve şekiller Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Eretil Disfonksiyon	3
2.1.1. Eretil Disfonksiyonun Tarihçesi	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Sınıflama	7
2.2. Penis Anatomisi	8
2.2.1. Tunika Albuginea	11
2.2.2. Korpus Kavernozumlar, Korpus Spongiozum Ve Glans Penis	12
2.2.3. Penisin Arteriyel Dolaşım	13
2.2.4. Penisin Venöz Drenajı	15
2.2.5. Penisin Nöroanatomisi	17
2.3. Ereksiyon Fizyolojisi	20
2.3.1. Ereksiyonun Santral Kontrolü	20
2.3.1.1. Santral Nöromediyatörler	22
2.3.2. Ereksiyonun Periferik Kontrolü	23
2.3.2.1. Periferik Nöromediyatörler	23
2.3.2.2. Gyn Kanalları	27
2.3.2.3. Fosfodiesterazlar	28
2.3.3. Ereksiyonun Moleküler Fizyolojisi	28
2.3.3.1. Penis Düz Kas Kontraksiyonu	28
2.3.3.2. Penis Düz Kas Gevşemesi	31
2.3.4. Ereksiyonun Hemodinamisi	32
2.4. Eretil Disfonksiyon Nedenleri	35
2.4.1. Psikojenik Nedenler	35
2.4.2. Organik Nedenler	36

	<u>Sayfa</u>
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Gereç	43
3.2. Yöntem	44
3.2.1. Kavernoza Sinir Stimülasyon Protokolü	44
3.2.2. Kavernoza Doku MDA Ölçümü	44
3.2.3. Kavernoza Doku 5-HMF Ölçümü	45
3.2.4. Kavernoza Doku cGMP Düzeyi Ölçümü	46
3.2.5. Kavernoza Doku iNOS Protein Ekspresyonlarının Ölçümü	48
3.2.6. Kavernoza Doku nNOS Protein Ekspresyonlarının Ölçümü	49
3.3. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
4.1. Serum BUN/Kreatinin Değerleri	51
4.2. İntrakavernoza Basınç Değerleri	52
4.3. Korpus Kavernoza MDA Düzeyleri	54
4.4. Korpus Kavernoza 5-HMF Düzeyleri	54
4.5. Korpus Kavernoza iNOS Protein Ekspresyonu	55
4.6. Korpus Kavernoza nNOS Protein Ekspresyonu	56
4.7. Korpus Kavernoza cGMP Düzeyleri	57
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	64
7. ÖZET	65
8. ABSTRACT	67
9. KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2-TBA	2 Tiyobarbitürik Asit
5-HMF	Hidroksimetilfurfural
5-HT	5 Hidroksitriptofan
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AGE	Advanced Glycation End Product
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BUN	Blood Urea Nitrogen
Ca ⁺²	Kalsiyum
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
cAMP	Siklik Adenozin 3'5' Monofosfat
DM	Diabetes Mellitus
ED	Eretil Disfonksiyon
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ET	Endotelin
GnTH	Gonadotropik Hormon
KB	Kavernoza Basıncı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KSS	Kavernoza Sinir Stimülasyonu
MDA	Malondialdehit
MMAS	Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması
MPOA	Medial Preoptik Alan
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NANC	Nonadrenerjik Nonkolinerjik
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentaz

nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
OAB	Ortalama Arteriyel Basınç
PDE	Fosfodiesteraz
PG	Prostaglandin
PKC	Protein Kinaz C
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
SSS	Santral Sinir Sistemi
TURP	Transüretral Prostat Rezeksiyonu
TCA	Triklorasetik Asit
WB	Western Blotting
VIP	Vazoaktif İntestinal Peptit
V	Volt

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Seksüel Fonksiyonlarda Rol Oynayan Beyin Merkezleri	20
4.1. Gvivo KB/OKB Değerleri	52
4.2. Total KB Ortalama Değerleri	53

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İmpotansın Fonksiyonel Sınıflaması	7
2.2. Penisin Anatomisi	9
2.3. Bulbospongiozve İkiokavernozal Kaslar	10
2.4. TunikaAlbugineanın Yapısı	11
2.5. Penisin Enine Kesiti	13
2.6. İnternalİak Arter ve Penisin Arteriyel Beslenmesi	14
2.7. Penisin Arteriyel Beslenmesi	15
2.8. Penisin Venöz Drenajı	16
2.9. Penisin İnnervasyonu	17
2.10. Penisin İnnervasyonu	18
2.11. Dorsal Penil Arter ve Sinirler	19
2.12. Penil Düz Kas Kasılmasının Moleküler Mekanizması	29
2.13. Penil Düz Kas Gevçemesinin Moleküler Mekanizması	31
2.14. Flask Durumda Kavernoza Sinüzoidler	33
2.15. Ereksiyon Sırasında Kavernoza Sinüzoidler	34
2.16. Penil Ereksiyon ve Detümesans Esnasında Kan Akımı ve İtrakavernöz Basınç Değişiklikleri	35
3.1. MDA Standart Grafiği	45
3.2. 5-HMF Standart Grafiği	46
3.3. cGMP Standart Grafiği	47
3.4. Protein Standart Grafiği	49

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Serum BUN Değerleri	51
4.2. Serum Kreatinin Değerleri	51
4.3. ÇKB/OKB Sonuçları	52
4.4. Total ÇKB Sonuçları	53
4.5. Kavernoza Doku MDA Düzeyleri	54
4.6. Kavernoza Doku 5-HMF Düzeyleri	55
4.7. Korpus Kavernoza iNOS Dansitometrisi	55
4.8. Kavernoza Doku iNOS Ekspresyonu	56
4.9. Korpus Kavernoza nNOS Dansitometrisi	56
4.10. Kavernoza Doku nNOS Ekspresyonu	57
4.11. Kavernoza Doku cGMP Düzeyleri	58

1. GİRİŞ

Eretil fonksiyonlar bireylerin yaşam kalitesiyle ilişkilidir ve yapılan çalışmalarda eretil fonksiyonlarda azalmanın yaşam kalitesinde azalmaya yol açtığını göstermektedir. Sağlıklı bir cinsel yaşam için cinsel ilişkiyi sağlayacak ve devam ettirecek ereksiyonun oluşması gereklidir. Bunun içinde nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal bir bütünlük gerekmektedir.

Daha önceki yıllarda impotans olgularının %90'ında nedenin psikojenik olduğu savunulurken, günümüzdeki çalışmalar organik nedenlerin, medikal hastalık ve ilaçların daha büyük bir grubu oluşturduğunu desteklemiştir. Yaklaşık olarak hastaların % 80'inde impotans ilaç veya organik hastalıklardan kaynaklanmakta, diğer % 20'sinde ise psikojenik nedenler etken olmaktadır. Medikal hastalıklar içinde, vasküler oklüziv hastalık ve ateroskleroz ile ilişkili hastalıklar en yaygın eretil disfonksiyon sebebidir ¹.

Kronik Böbrek Yetmezlikli (KBY) erkeklerdeki eretil disfonksiyon (ED) insidansı yaklaşık %40 civarındadır. KBY'nin, erkek eretil fonksiyonunu birçok değişik yol üzerinden olumsuz yönde etkilediği rapor edilmiştir ^{2,3}. Üreminin penil mikrosirkülasyon üzerine olan bozucu etkisi ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Hemodiyaliz tedavisi gören hastaların eretil kapasitelerinde anlamlı düzeyde iyileşmeler sağlanamadığı halde, böbrek transplantasyonu sonrası hastaların yaklaşık olarak yarısında eretil fonksiyonların normale döndüğü bildirilmiştir ². KBY nedeni ile hemodiyaliz tedavisi gören hastalar incelendiğinde hipogonatotropik hipogonadizm sıklıkla rastlanılmaktadır. Ekzojen hCG verilmesine rağmen testosteron seviyelerinin yükselmemesi, olayın temelinde intrinsik testiküler yetersizliğin yer aldığını düşündürmektedir. Prolaktin yapımının artması ve renal klirensinin düşmesi de eretil disfonksiyon gelişimine neden olur ⁴. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda, KBY ve özellikle diabetes mellitus (DM)'da kan ve dokuda yükselen advanced glycation end product (AGE) yapılarının penil dokuda kollagen yapısını ve eNOS ile nNOS gibi eretil fizyolojide anahtar rol oynayan enzimlerin aktivasyonlarını bozarak ED'a neden olduğu gösterilmiştir ^{3,5}.

Sildenafil sitrat, (*Viagra, Pfizer, NY, USA*) ED tedavisinde oral yolla ilk olarak kullanılmış medikal ajandır. Penil düz kas hücrelerinde fosfodiesteraz tip-5 enzimini

inhibe ederek ortamdaki cGMP düzeylerini yükseltmekte ve böylelikle kavernozaal düz kas hücrelerinin relaksasyonunu sağlayarak etki etmektedir ⁶. Bununla birlikte özellikle KBY ve DM gibi kronik sistemik hastalıkları bulunan erkeklerde sildenafil sitratın tedavi etkinliği %50 dolaylarına kadar düşmektedir ⁷. Buna karşılık kronik sildenafil sitrat kullanımının ratlarda erektile kapasite ve endotelyal fonksiyon üzerine iyileştirici etkilerinin olduğu yakın zamanda rapor edilmiştir ⁸. Ek olarak tek başına kronik sildenafil uygulanmasının KBY oluşturulmuş ratlarda erektile fonksiyon üzerine yaptığı etki de henüz araştırılmamış bir başlıktır. Bununla birlikte güncel literatürde sildenafilin, ED'lu hastalarda sadece cinsel ilişki öncesi (On demand) kullanımının değil, kronik kullanımda da endotelyal ve erektile fonksiyonlar üzerine düzeltici etkisi olduğu bildirilmektedir.

Günümüzde ED tedavisinde oral farmakoterapötik ajanlar ile elde edilen sonuçlar son derece yüz güldürücüdür. Bununla birlikte, sistemik hastalıkların varlığında bu ajanların etkinliği belirgin derecede azalmaktadır. Biz bu çalışmamızda, kronik sildenafil uygulama-larının KBY oluşturulmuş rat modelinde erektile kapasite ve erektile fizyolojide kritik rol oynayan mediyatörler üzerine olan etkisinin araştırılmasını hedefledik. Elde edeceğimiz bulguların; sildenafil sitratın klasik kullanım biçimi dışında kronik uygulanması ve KBY'ye bağılı oluşan molekülleri hedef alan ajanlarla kombine edildiğı yeni tedavi modalitelerini gündeme getirebileceğini düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erektıl Disfonksiyon

ED; nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal anormallikler neticesinde normal bir ereksiyon elde edememe veya bir ereksiyon oluşması ancak tam bir seksüel aktivite için yeterli süre tutamama arasında değişen derecelerde sertleşme problemidir.

2.1.1. Erektıl disfonksiyonun tarihçesi

İmpotans terimi, cinsel ilişki için ereksiyonun sağlanmasının ve devam ettirilmesinin yetersiz olduğunu anlatmak için kullanılmıştır. Bu terim yüzyıllarca kullanılmış olmasına rağmen karışıklık yaratmamak için 1992’de erektıl disfonksiyon ile değiştirilmiştir ⁹.

Erektıl disfonksiyon (ED), başarılı bir cinsel ilişkinin gerçekleştirilmesi için gerekli penis sertliğinin sağlanamaması, ya da sağlansa bile devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır ¹⁰.

İmpotans, latinedeki “impotencia” kelimesinden köken alır ve güç eksikliği anlamına gelir. İlk olarak 1420’de Thomas Hoccleve (1370-1454) “De Regimine Principum” şiirinde impotans terimi kullanılmıştır ⁹.

Tarih boyunca çeşitli kaynaklarda ED ile ilişkili kayıtlara rastlamak mümkündür. ED ilk tanımı, İsa’dan önce 2000 yıllarına kadar gider ve Mısır Papirüslerinde yazılıdır ⁹. Yazılı en eski kaynaklarda Hindistanda Sushruta’lı Samhita MÖ 8. yüzyılda impotansın istemli, konjenital, prekoks ve genital organların hastalığına bağlı olabileceğini yazmıştır. Yunan mitolojisinde çocukluktaki seksüel anksiyetenin adult dönemde impotansa neden olduğunu gösteren örnekler vardır. Hipokrat, impotansın uzun süre ata binenlerde gelişebileceğinden bahsetmiştir. Ortaçağda, impotansdan cadıları sorumlu tutmuşlardır. “The Malleus Maleficarum” (Cadıların Çekici) 1486’da cadı avcıları için yazılmış bir kitaptır ve cadıların erkekleri nasıl impotan yaptıkları anlatılmış bunun için yapılması gerekenleri belirtmiştir. 19. yüzyılda impotansın nedeni mastürbasyona ve istemsiz ejakülasyona (bunu spermatorrhoea olarak adlandırmışlar) bağlı sperm kaybı olduğu düşünülmüş, bunun

için aileleri bilgilendirici kitaplar yazarak çocuklarını bu şeytani eylemden uzak tutmaları gerektiği anlatılmıştır ⁹.

Aristo, penil ereksiyon sırasında 3 sinir dalının penise ruh ve enerji taşıdığını ve ereksiyonun hava girişi ile sağlandığını belirtmiştir ¹¹. Bu teori 1504'de Leonardo da Vinci'nin asılan adamların penislerinde kan olduğunu göstermesine kadar geniş ölçüde kabul görmüştür ¹². 1573'de Varolio, iskiokavernöz ve bulbokavernöz kasların penis kökünü konstrikte ederek ereksiyon oluştuğunu yazmıştır. Regnier de Graaf (1641-1673) kadavralarda hipogastrik arter sıvı enjeksiyonunun ereksiyona yol açtığını gözlemlemiştir. Eckhar köpeklerde nervi erigentes'in elektriksel stimülasyonu ile ereksiyon oluşturmuştur. Lovén elektriksel stimülasyonun kavernoöz doku arteriollerinde dilatasyon yaptığını göstermiştir. 1585'de Ambroise Pare "Cerrahi Üzerine On Kitap ve Üretim Kitabı"nda penil anatomi ve ereksiyon konusunda doğru bir tanımlama yapmıştır. Penisin; sinirler, venler, arterlerden oluşan konsentrik tabakalar ve iki ligament (korpus kavernozumlar), bir üriner sistem ve dört adaleden meydana geldiğini bildirmiştir ^{9,12}.

O zamandan beri ereksiyon ve detümesans sırasında oluşan hemodinamik olayları açıklamak için birçok teori sunulmuştur. 19. yüzyılda ereksiyonun başarılması ve devamında venöz oklüzyonun temel faktör olduğu düşünülmüştür. 1933'de Howell arterial sistemin rolünü ortaya koymuştur. Aynı yıllarda Oswald Lowsey köpekte iskiokavernöz ve bulbokavernöz kas ablasyonu yapılırca ereksiyon olmadığını, bu kasların katgut ile separe plikasyonu sonucu ereksiyonun kolaylıkla gerçekleştiğini ve plikasyonun sık aralıklı yapılmasının priapizme neden olduğunu göstermiştir ⁹. Newman ve ark. (1964); gönüllülerde ve insan kadavralarında venöz konstruksiyon olmadan tek başına izotonik solüsyon infüzyonu ile ereksiyonun oluşabildiğini göstermişlerdir ¹². Shiari ve ark. (1978); venöz akım artmasına karşın, arteriyel akımın aşırı artarak venöz akıma üstünlük sağladığı sonucuna varmıştır. Wagner (1981), arteriyel akımın arttığı buna karşılık venöz akımın azaldığı sonucuna varmıştır.

Ereksiyon mekanizmasını açıklamak üzere çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bu teoriler; arteriyel yastıkçıklar (Von Enbner, 1990; Kiss, 1921), arteriyel ve venöz yastıkçıklar (Conti, 1952), kanal teorisi (Deysach, 1939), arteriyovenöz şant (Newman ve ark., 1964; Wagner ve ark., 1982) ve kavernoöz düz kas kontraksiyonu (Goldstein AMB ve ark., 1982) olarak sıralanabilir ¹². Ereksiyon fizyolojisi hakkındaki bilgilerin çoğu 1980'ler ve 1990'lar da elde edilmiştir. Arteriyel ve venöz kan akımını regüle

eden düz kasların rolüne ek olarak, tunika albugineanın üç boyutlu yapısı ve onun venöz oklüzyondaki rolü ortaya konulmuştur. Sinirsel kontrolün anlaşılmasında önemli bir aşamada nitrik oksidin (NO) ereksiyon için başlıca nörotransmitter olduğunun ve fosfodiesterazların penisi flask duruma geri döndürdüğünün belirlenmesidir. Düz kas tonusunun ayarlanmasında endotelin rolü ve hücreler arasındaki bağlantı noktaları “gap junctions” yoluyla oluşan ilişkiler de ortaya konulmuştur ¹².

2.1.2. Epidemiyoloji

ED, cinsel ilişkiyi başlatmak ve sürdürmek için yeterli ereksiyonun sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır ve 40-70 yaş arasındaki erkeklerin %52-67’sini etkilediği bildirilmektedir ¹³. ED, günümüzde insanların yaşam kalitelerini etkileyen başlıca sorunlardan olup, insidansı giderek artış göstermektedir. 2025 yılında, 322 milyondan fazla erkeğin ED’den etkileneceği tahmin edilmektedir ¹⁴. Epidemiyolojik veriler, hasta popülasyonu ve ED’un tanımına bağlı olarak, ED prevalansının %16-25 arasında olduğunu göstermiştir ¹⁵.

ED prevalansını saptamaya yönelik çalışmaların sonuçlarına göre ED prevalansı yaş ile birlikte artış göstermektedir. “National Health And Social Life Survey” (NHSLs) çalışmasında ED prevalans oranları; 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11, 50-59 yaş için %18 olarak bulunmuştur ¹⁶. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 40 yaş üzeri erkeklerde; erkeklerin %35,7’sinde hafif, %23’ünde orta derecede, %6’sında ise ileri düzeyde ED olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ED prevalansını arttıran faktörlerin ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon, psikolojik stres, prostat hastalıkları olduğu belirtilmiştir ¹⁷. Yine bir başka çalışmada ise Türkiye’de ED prevalansı %69,2 olarak saptanılmış, özellikle yaş ile birlikte orta – ciddi düzeyde ED prevalansının artış gösterdiği izlenilmiştir ¹⁸. Massachusetts Erkek Yaşlanması Çalışmasında (MMAS), 40-70 yaş arası erkeklerin %9,6’sında ciddi, %25,2’sinde orta ve %17,2’sinde minimal ED olduğu gösterilmiştir. Tam bir ED olasılığı 40. yaşta %5,1’den 70. yaşlarda %15’e yükselmiştir ¹³. Bu ve benzeri çalışmalar ED’un yaşla birlikte arttığı ve libidonun olasılıkla ereksiyonların kaybıyla birlikte azaldığı açıkça görülmektedir. Azalma hızının öncel cinsel aktivitenin sıklığına bağlı olduğuna ve cinsel yönden daha aktif olmuş erkeklerde daha iyi korunduğuna ilişkin bazı kanıtlar vardır ¹⁹.

Pek çok çalışmada diyabet ile ED arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. MMAS'da tedavi edilen diyabetiklerde ED insidansı %28 oranındadır ¹³. Bir çalışmaya göre ABD populasyonunun %6'sından fazlası DM hastasıdır ve bunlarında yaklaşık 8 milyonunda ED mevcuttur ²⁰. ED Tip 1 DM erkeklerin %32'si, Tip 2 DM erkeklerin %46'sında gözlenmektedir ²¹. DM olan erkek erkeklerin %50'sinde 10 yıl içinde ED meydana gelmektedir ve DM'lu erkeklerin %12'si ED ile başvurduktan sonra tanı almaktadır ²². DM'lu hastalarda ED normal popülasyona göre 3 kat daha sık görülmektedir ¹³.

Kardiyovasküler hastalıklar çeşitli mekanizmalar ile potensi etkileyebilir. Myokard infarktüsünden sonra erkeklerin %45'e varan bölümünde ED oluşmasında karşın, kardiyak atak geçirmeden öncede yüksek bir insidansın varolduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Hipertansiyon ile ED arasındaki ilişki iyice bilinmektedir. Hipertansiyonun kendisi ED'ye yol açmakla beraber, sıklıkla kullanılan antihipertansifler de ED sebebidir ²³.

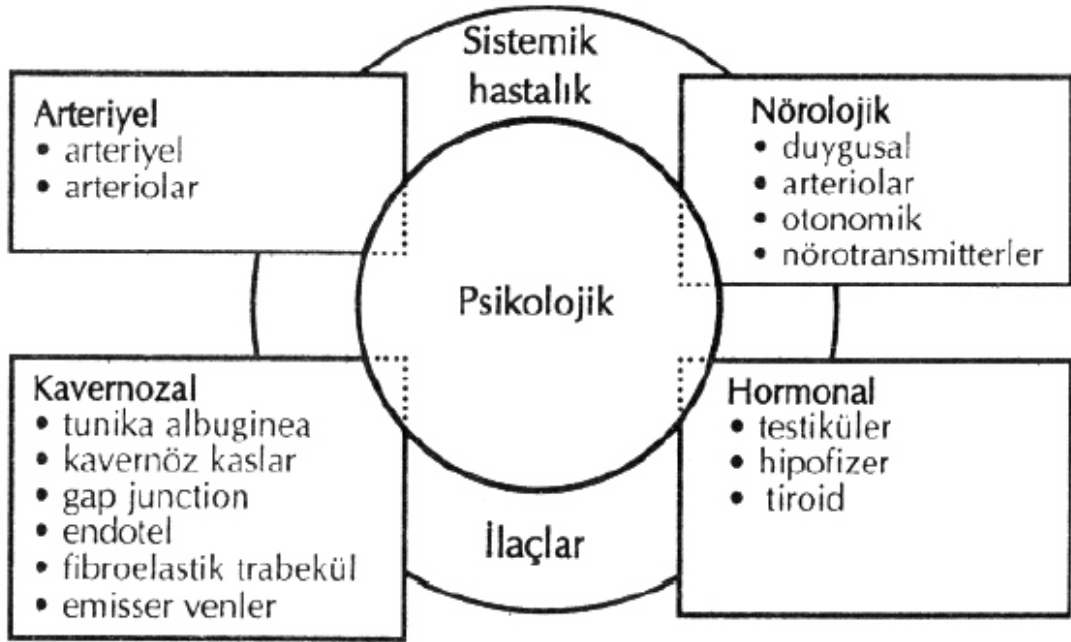
Serebrovasküler olaylardan sonra ED sıktır ve %85'e varan oranlarda ED insidansı bildirilmiştir. Çeşitli nörolojik hastalıklar ile ED arasında güçlü bir ilişki vardır. Multipl sklerozlu erkeklerde ED insidansının yüksek, %70-80 oranında olduğu ve bu erkeklerin %50'sinden fazlasının ayrıca libido azalmasında yakındığı bildirilmiştir. Bu etkiler yalnızca multipl sklerozlu erkekleri etkileyen otonomik ve somatik nöropatilere bağlı olmayıp, aynı zamanda hastalığa eşlik eden depresyon ve anksiyete gibi psikolojik faktörlerle de ilişkilidir.

Kronik renal yetmezlik; erektile fonksiyonlarda azalma, libido kaybı ve infertilite ile ilişkilidir. KBY'li erkeklerde ED insidansı yaklaşık %40 civarındadır. Kavernöz arterlerde oklüziv hastalık, veno-oklüziv disfonksiyon, testosteron azlığı, prolaktin düzeyinde yükselme, kullanılan çeşitli ilaçlar, otonomik ve somatik nöropati ve en önemlisi de psikolojik faktörlerin renal yetmezlikli hastalarda ED sebebi olduğu düşünülmektedir ²⁴. Başarılı renal transplantasyon sonrasında hastaların %50-80'i hastalık öncesi potensine geri dönebilmektedir ²⁵.

Psikiyatrik hastalıklar, kronik alkol kullanımı ve kronik karaciğer hastalığı, malignensiler, travma, sigara kullanımı ile ED arasında ki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

2.1.3. Sınıflama

Önceleri psikojenik impotansın en sık görülen tip olduğuna inanılırdı ve impotan erkelerin % 90'ında neden bu atfedilirdi ²⁶. Ancak günümüzdeki araştırmalar organik nedenler, medikal hastalıklar ve ilaçların daha büyük bir grubu oluşturduğunu göstermektedir. ED için günümüzde birçok sınıflandırma önerilmiştir. Aşağıda ED'un fonksiyonel sınıflaması gösterilmiştir ²⁷ (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. İmpotansın fonksiyonel sınıflaması.

Erektile disfonksiyonun Uluslararası İmpotans Araştırma Derneği tarafından önerilen sınıflaması ²⁸;

A. Organik Nedenler

I. Vaskülojenik

a) Arteriyel

b) Kavernozal

c) Mikst

II. Nörojenik

III. Anatomik

IV. Endokrinolojik

B. Psikojenik Nedenler

I. Jeneralize Tip

a) Jeneralize cevapsızlık

i- Seksüel uyarılmanın primer yokluğu

ii- Seksüel uyarılmada yaşlanmaya bağlı düşme

b) Jeneralize inhibisyon

i- Kronik seksüel mahremiyet hastalığı

II. Durumsal Tip

a) Partnerle ilişkili

i- İlişkiye özel uyarılma yokluğu

ii- Seksüel obje tercihine bağlı uyarılma yokluğu

iii- Partner anlaşmazlığına yada tehdidine bağlı yüksek santral inhibisyon

b) Performans ile ilişkili

i- Diğer seksüel disfonksiyonlarla birliktelik

ii- Durumsal performans anksiyetesi (yetersizlik korkusu)

c) Psikolojik stres yada denge ile ilişkili

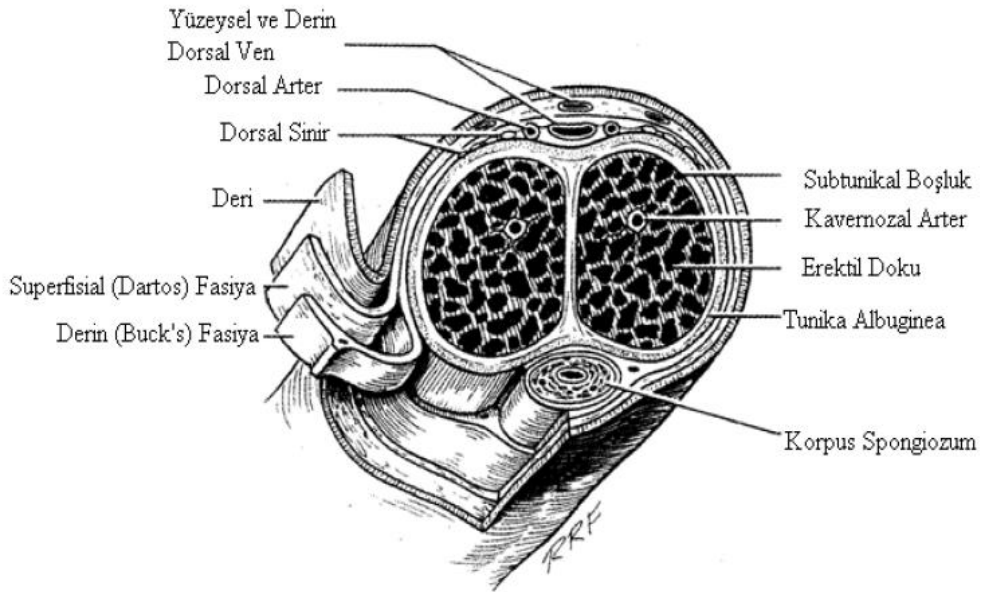
i- Negatif mood durumu ile birlikte (depresyon gibi) yada majör yaşam stresi (partner ölümü gibi)

2.2. Penis Anatomisi

Penis gevşek bir cilt altı dokusu ve cilt tarafından çevrilmiş; ereksiyonda anahtar rol oynayan bir çift korpus kavernozum ve üretrayı barındıran korpus spongiosum olmak üzere üç silindirik yapıdan meydana gelmektedir. Penisin tabaları dıştan içe doğru; deri, süperfisiyal tabaka (Dartos tabakası), tela subfasiyalis (Eberth tabakası), Buck fasiyası ve tunika albuginea olarak sıralanmaktadır (Şekil 2.2).

Flask halde penis uzunluğu erektil düz kasların kontraksiyon derecesine bağlıdır; emosyonel duruma ve dış sıcaklığa bağlı olarak önemli ölçüde değişkendir. Penis flask durumda pubopenil bileşkeden meaya kadar 8,8 cm, gerilmiş olarak 12,4 cm, ereksiyonda 12,9 cm olarak bulunmuş ²⁹; başka bir çalışmada ise erekte durumdaki penis boyunun 10-20 cm ve kalınlığının ise 3-5 cm arasında değiştiği bildirilmiştir ³⁰.

Karın duvarı derisi penis gövdesi üzerine prepişyumu da oluşturacak şekilde uzanarak koroner sulkusa yapışır. Penis şaftının derisi, bez ve kıl yapısı içermeyen ve çok elastik yapıdadır. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Bu deri yapısı yağdan yoksundur ve deri altı Dartos tabakasının, Buck tabakası ile zayıf bağlantısı nedeniyle oldukça oynak yapıdadır. Glansın üzerindeki deri ise, altındaki tunikaya sıkıca bağlı olması nedeniyle immobildir. Deri, distalde glans penisin üzerine katlanarak sünnet derisini (prepişyum) oluşturur ve koronaya yapışır. Penis derisinin damarları erektile yapılarından ayrı olarak, femoral arterin eksternal pudental dalından köken alırlar. Bu damarlar penis kökünde penise girer, Dartos tabakasında longitudinal olarak uzanır ve kendi arasında sık anastomozlar yaparlar.

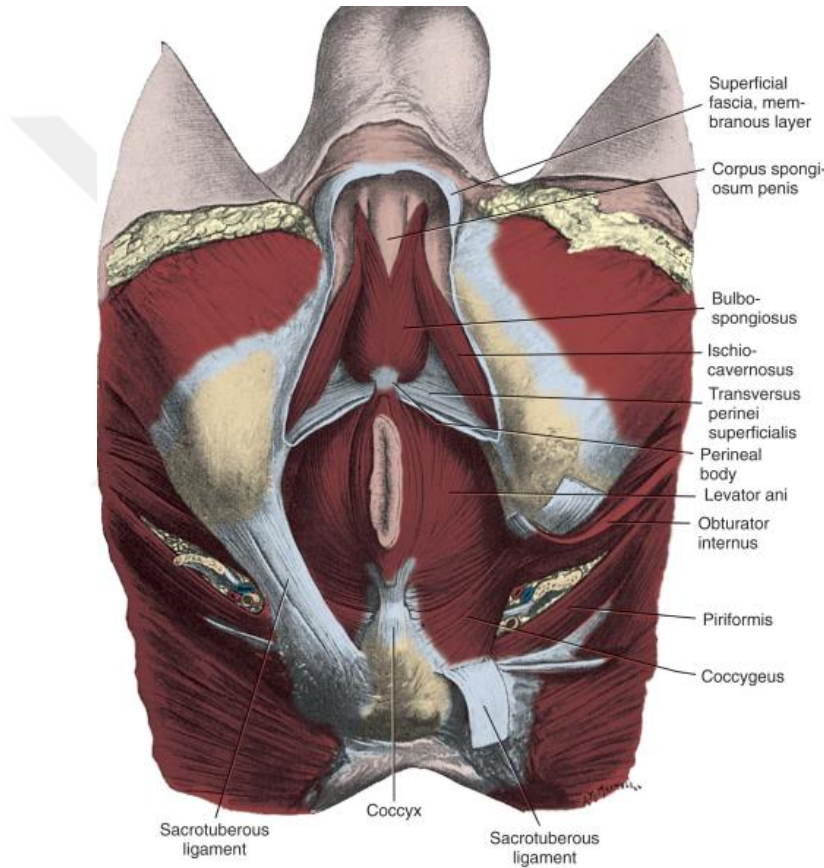


Şekil 2.2. Penisin anatomisi.

Colles fasciası alt abdominal duvarda Scarpa fasciası ile devam eder; penil fasciyanın derin tabakası olan Buck fasciası, hem kavernoöz hem de süngersi cismi sararak penisi farklı kompartmanlara ayırır. Bu fascia tabakası yoğun bağ dokusuna sahip olup proksimalde perineal membrana, distalde de kavernoöz cisimle birleştiği koronal sulkusa tutunur. Buck fasciası dorsalde her iki korpus kavernoözünü çevrelerken, ventralde lifleri bölünerek korpus spongiosumu da çevreler. Proksimalde Buck fasciasının lifleri yukarıda rektus kası kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını; distalde pubisten gelen

lifler ile birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinde ise, Buck fasiyası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektil dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise koronada glans penisin tabanı ile birleşir. Bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslar Colles ile Buck fasiyası arasındadır.

Korpus spongiosum bulbar bölgede bulbospongioz kaslar ile sarılmıştır (Şekil 2.3). Bu kaslar iki önemli işleve sahiptirler: ritmik kontraksiyonlar ile ejakülasyonu geliştirmek ve işeme sonrası bulber üretrayı boşaltarak postmiksiyonel damlamaları engellemek.

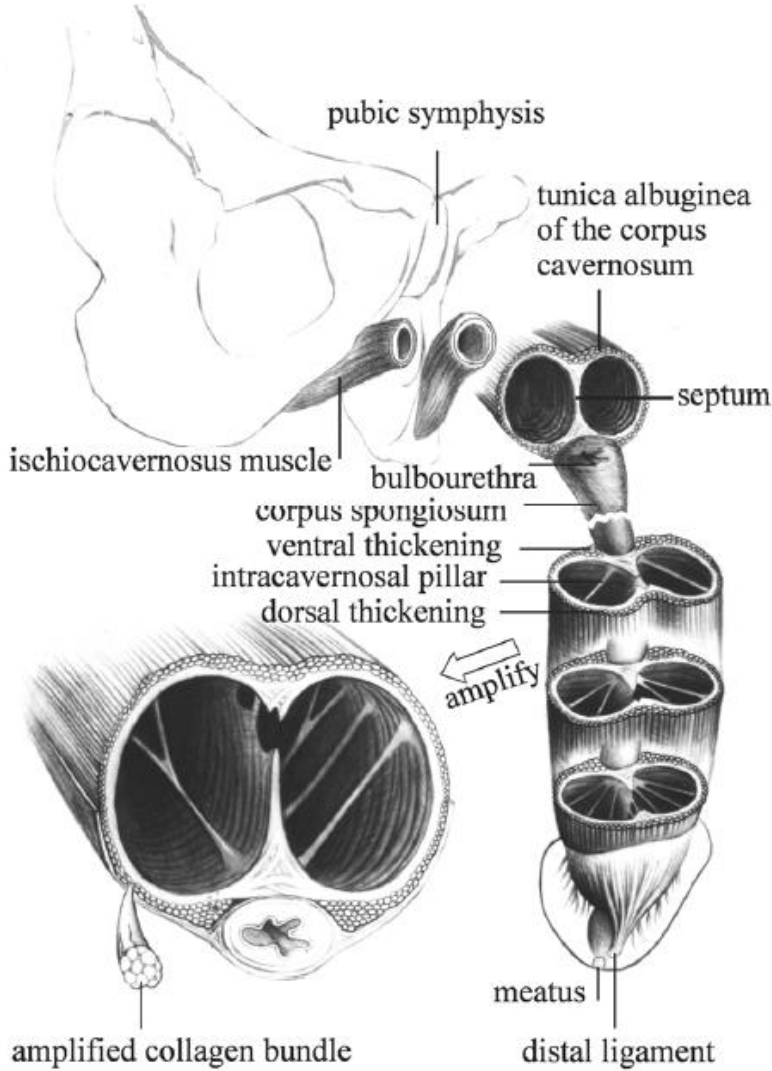


Şekil 2.3. Bulbospongioz ve İskiokavernozal kaslar

Penisin asıl hacmini oluşturan kavernoza yapılar, ereksiyon sırasında basınçlı arteriyel kan ile dolmaktadır. Distalde uzunluklarının dörtte üçü boyunca yapışık olan bu yapılar; proksimalde, pelvisin iskiyal tuberositesi ile her bir tarafta birleşmek üzere ayrılırlar. Her bir korpus kavernoza tunika albuginea adı verilen kalın bir fibröz kılıfa sahiptir.

2.2.1. Tunika albuginea

Tunica albuginea, penise fleksibilite, sertlik ve güç sağlamaktadır ³¹. Korpus kavernozumların tunikal örtüsü çok sayıda alt tabakadan oluşan iki tabakalı bir yapıdır. İç tabakanın demetleri kavenöz dokuyu sararak desteklemekte olup, sirküler olarak düzenlenmiştir. İç tabakadan septuma uzanan intrakavernozal bantlar erektil dokuya asıl desteği sağlayan septumu güçlendirir. Dış tabakanın demetleri longitudinal olarak seyreder, glans penisten proksimal kruraya doğru uzanıp, inferior ramus pubise yapışırlar. Buna karşılık saat 5 ve 7 hizasında bulunmazlar (Şekil 2.4). Korpus spongiosum ise dış tabaka yada septalardan yoksundur, böylece ereksiyon sırasında düşük basınçlı bir yapı oluşturur.



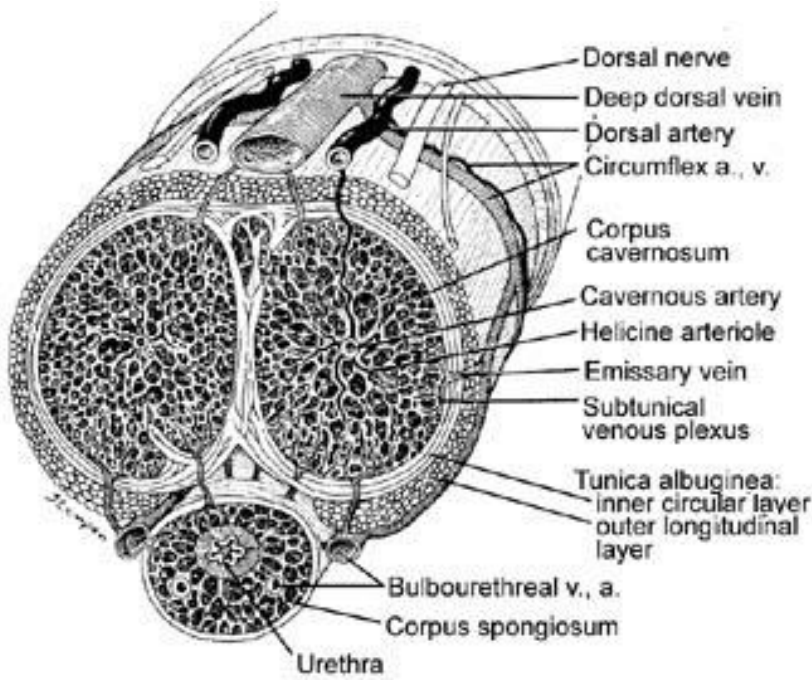
Şekil 2.4. Tunika albugineanın yapısı.

Tunika albuginea kollajen liflerinin tutunduğu, düzensiz kafese benzer bir yapı oluştu-ran elastik liflerden oluşur. Emitter venler tunika albugineanın iç ve dış tabakaları arasında kısa bir mesafe seyredererek, sıklıkla dış tabaka liflerini oblik olarak delerler. Bununla birlikte, korpus kavernoza ilave kan akımını sağlayan kavernöz arter ve dorsal arterin dalları daha direkt bir yol izler ve periarteriyel yumuşak doku kılıfı ile çevrilidirler. Bu kılıf ereksiyon sırasında ereksiyon sırasında arterlerin tunika albuginea tarafından sıkıştırılmasını önler. Dış tunikal tabaka ereksiyon sırasında emitter venlerin sıkıştırılmasında ilave bir rol oynamakta olup, tunika albugineanın kalınlığının değişkenliğini ve gücünü belirleyen de bu tabakadır ³¹. Tunika albugineanın gücü ve kalınlığı bulunduğu yere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Longitudinal dış tabaka demetlerinden yoksun olan en dayanıksız bölge ventral olukta yerleşmiştir ³².

2.2.2. Korpus kavernozumlar, korpus spongiosum ve glans penis

Korpus kavernozumlar; tunika albuginea, septum, intrakavernöz septalar, intra-kavernöz fibröz çatı, periarteriyel ve perinöral fibröz kılıflar tarafından desteklenir. Tunikanın içinde elastik fibriller, kollajen ve gevşek bağ dokusu ile çevrili düz kas trabekülaları ile ayrılmış birbiri ile iştirakli sinüsoidler vardır. Terminal kavernöz sinirler ve helisin arterler düz kasla yakın ilişkilidir. Trabeküller, emitter venülleri kavernoza ilave bağlayan subtunikal venler ile drene olurlar. Her korpus kavernozum merkezde geniş, periferde daha küçük olan sinüsoidlerden oluşmuştur. Flask durumunda, kan yavaşça merkezden periferik sinüsoidlere geçer ve kan gazları seviyeleri venöz kanla aynıdır. Ereksiyon sırasında, arteriyel kanın hem merkezi hem de periferik sinüsoidlere hızla girişi, intrakavernöz kan gazları seviyelerini arteriyel kan gazları düzeyine değiştirir ^{33,34}. Oksijen basıncındaki bu değişimler fizyolojik fonksiyonu ve korpus kavernozumların trabeküler yapısını etkiler.

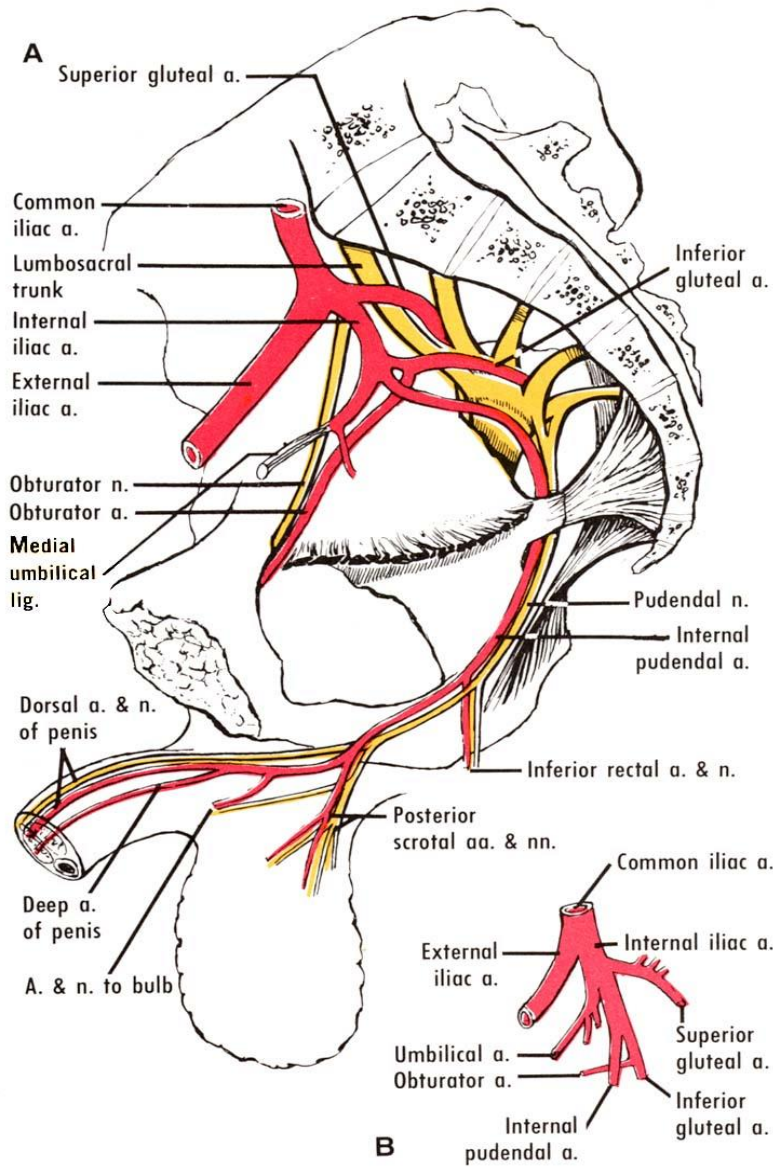
Korpus spongiosum ve glansın yapısı korpus kavernozumlara benzer, ancak sinüsoidler daha geniştir, spongiosumda tunika daha incedir. Sadece bir sirküler tabaka vardır ve glansta hiç bulunmaz (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Penisin enine kesiti.

2.2.3. Penisin arteriyel dolaşımı

Her bir korpus kavernozumun kan akımı, genellikle internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arter yoluyla sağlanmaktadır ^{35,36}. Bununla birlikte, birçok olguda eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler gelebilir, nadiren de korpus kavernozumun dominant yada yegane arteriyel dolaşımını sağlayabilirler ^{36,37}. Pelvis içinde; internal pudental arter, sakrospinöz ligamanın altından ve sakrotuberöz ligamanın üzerinden geçerek, Alcock kanalında perineal arter dalını verir ve bu dal yüzeysel transvers perineal kasın ve simfisis pubisin altında ilerler (Şekil 2.6).

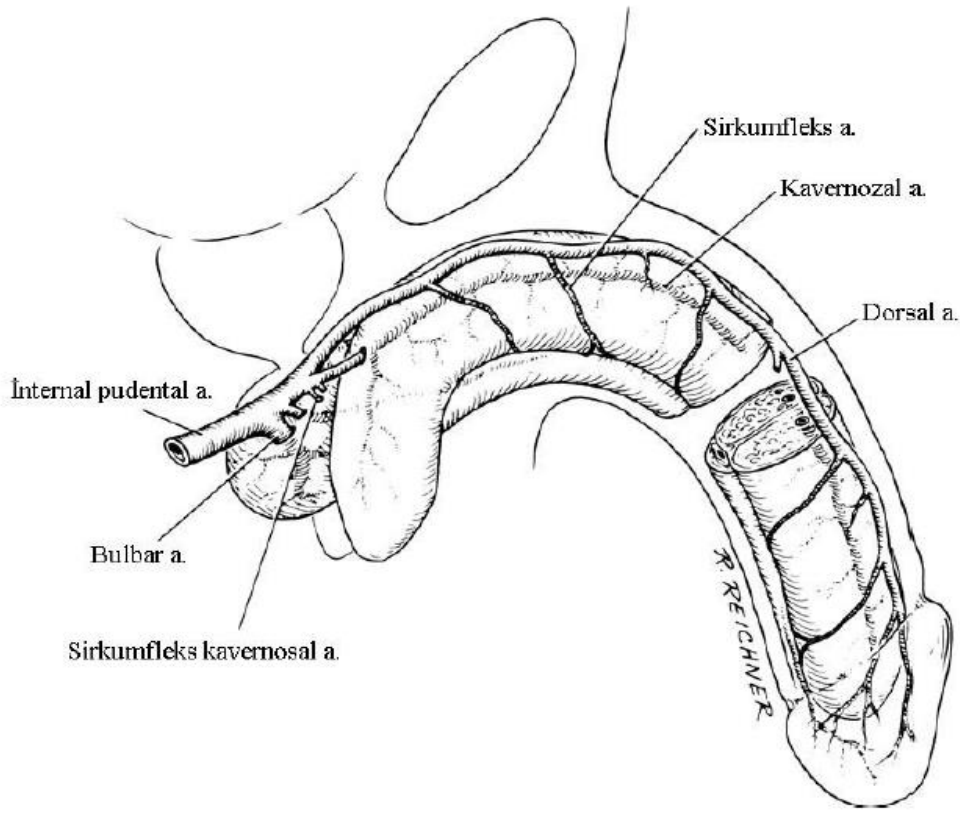


Şekil 2.6. İnternal İliak arter ve penisin arteriyel beslenmesi.

İnternal pudental arter, perineal arter dalını verdikten sonra, common penil arter halini almaktadır. Bu arter iskiyumun inferior ramusunun yakınında ve üretra bulbusunun yanında, pelvik tabanı delerek dorsal arter çiftinin bir parçasını oluşturmak üzere korpus kavernozauma ulaşmadan önce bulber, üretral, dorsal ve kavernozaal dalları vermektedir (Şekil 2.7).

Her iki yandaki kavernozaal arterler, iki kruranın birleştiği penisin hilumunda tunika albugineayı delmektedir. Daha sonra her bir korpusun merkezinde, distale doğru uzanırken çok sayıda helisin dallara ayrılabilirler. Bu tribuşon şeklindeki kaslı

damarlar doğrudan laküner boşluklara açılmaktadır (Şekil 2.5). Düz kas duvarlarının tonik kontraksiyonları nor-malde laküner boşluklara çok az miktarda kan girişine izin vererek bu şekilde penisin gevşekliğini sağlamaktadır. Bu damarların musküler duvarlarının gevşemesi penisin ereksi-yonunu sağlayan hemodinamik değişiklikleri başlatmaktadır. Kavernöz arterler korpus kaver-nozumun tüm esansından ve dorsal arterler ise ereksiyonda glans penisin şişmesinden sorum-ludur. Bulboüretal arter bulbus ve korpus spongiozumu besler. Dorsal arter seyri boyunca, korpus spongiozum ve üretraya giden sirkumfleks dallar ve kavernozal dallar vermektedir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Penisin arteriyel beslenmesi.

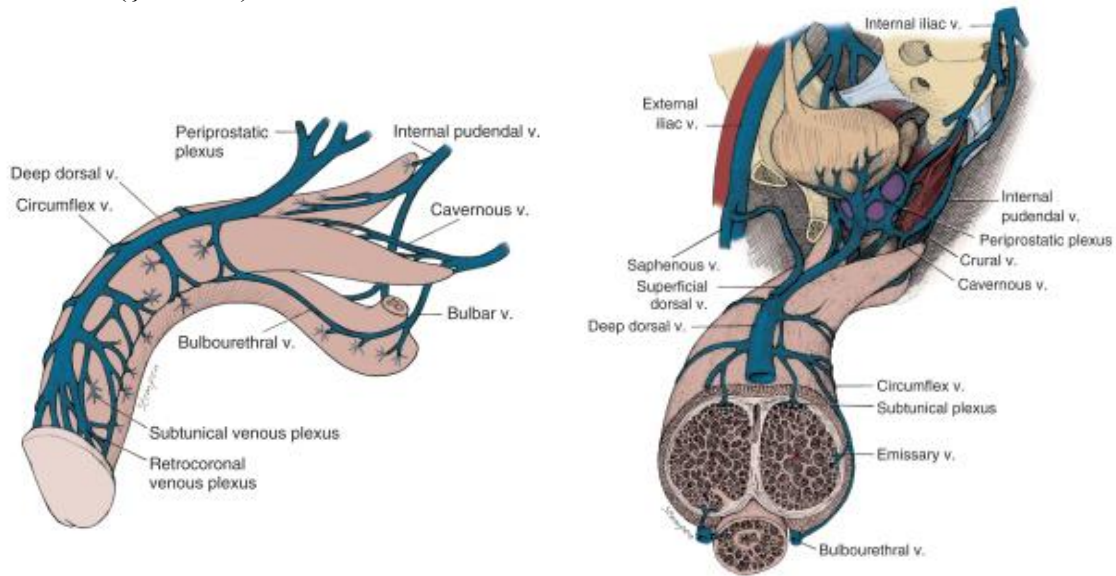
2.2.4. Penisin venöz drenajı

Kan; penisi yüzeysel, intermediyat ve derin olmak üzere üç venöz sistem ile terk etmektedir ^{35,36}. Buck fasiyasının hemen üzerinde uzanan yüzeysel venöz sistem genel olarak penis derisinin venöz drenajını sağlar. Ayrıca derin dorsal ven ile anastomatik bağlantıları gözlenebilmektedir. Yüzeysel sistem safen ve eksternal pudental venler aracılığı ile femoral vene dökülmektedir. Kavernozal trabeküller,

kavernöz cismin dış yüzeyinden ve tunika albugineanın hemen altından bağlantılar olarak subtunikal venüllere drene olurlar. Bu venüller, tunika albugineayı enine çaprazlayan ve tunika albugineanın dış yüzeyindeki sirkümfleks venlere drene olan emisser venleri oluşturur. Sirkümfleks venler, penis gövdesinde Buck fasiyası altında penil dorsal arterin dış yan komşuluğunda ilerleyerek derin dorsal vende sonlanır.

İntermediyan venöz sistem Buck fasiyasının altında uzanmaktadır ve derin dorsal ven ile pek çok sirkümfleks venleri kapsamaktadır. Bu sistem; glans, korpus spongiosum ve korpusların distal üçte ikisinden venöz kanı toplamaktadır. Derin dorsal ven, distalde korpus kavernozumların arasındaki yarık boyunca ilerlemektedir. Bununla birlikte derin dorsal ven pelvise, pubik arkın alt yüzünde korpusları aşan suspansuar ligamanın altından girmekte ve üretroprostatik bileşkedeki dorsal venöz komplekse boşalmaktadır.

Derin venöz drenaj sistemi kavernoza ve krural venlerden oluşmaktadır. Kavernoza venler aslında derin infrapubik bölgede direkt olarak pelvik pleksusa veya derin dorsal vene drene olan infrapubik kavernöz dokudan köken alan emisser venlerin uzantısıdır. Krural venler, genellikle internal pudental veya pelvik pleksusa drene olan kavernöz doku krurasının ön-arka lateral yüzlerinden köken alan emisser venlerdir (Şekil 2.8).

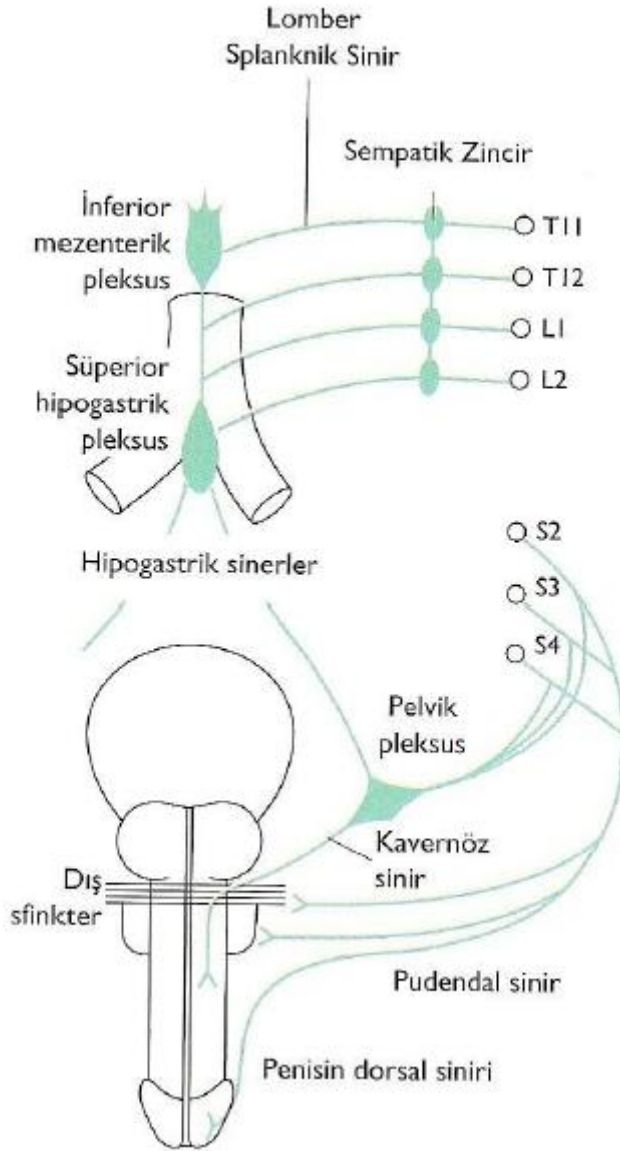


Şekil 2.8. Penisin venöz drenajı.

Penisin lenfatik drenajı, femoral üçgenin yüzeysel ve derin inguinal lenf nodlarına geçen lenfatiklerle sağlanmaktadır.

2.2.5. Penisin nöroanatomi

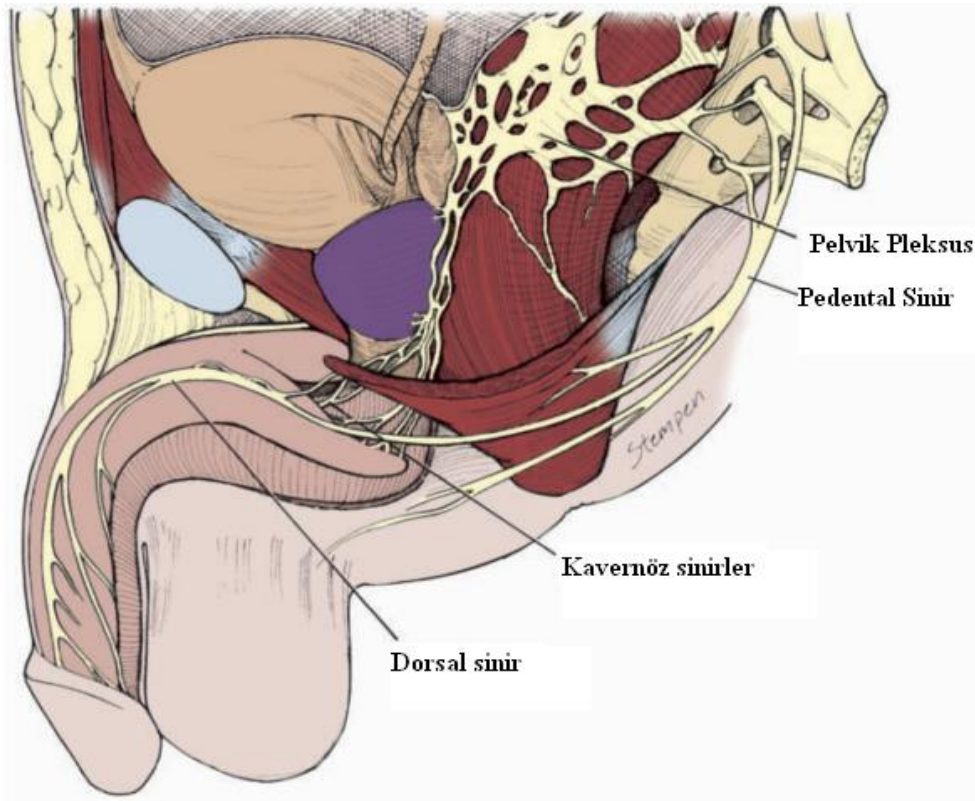
Penil ereksiyon ve takip eden detümesansta; ikinci ve dördüncü sakral segment aralığındaki (S₂-S₄) parasempatik sinirler, onuncu torasikten ikinci lumbara kadar olan (T₁₀-L₂) torakolomber bölgeden gelen sempatik sinirler ve pudental sinir yoluyla somatik lifler olmak üzere üç dizi periferik sinir rol almaktadır^{35,38} (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Penisin innervasyonu.

Sempatik sinirler korpuslara, prostat ve mesane boynunda olduğu gibi hipogastrik sinirlerle ulaşmaktadır. Postganglionik noradrenarjik lifler, prostatın posterolateralinden Walsh sinirleri adı altında geçmekte ve medialden korpus kavernozumlarına girmektedir³⁹.

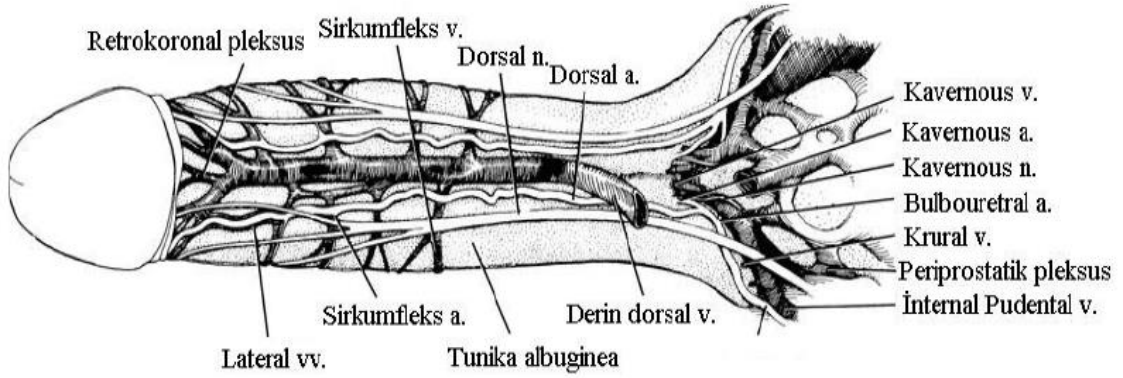
Parasempatik sinirler, sakral ereksiyon merkezinden dallanmakta ve bunların hücre gövdeleri S₂ ile S₄ arasındaki intermediolateral nukleuslarda bulunmaktadır. Sakral foramen-lerden çıktıktan sonra bu sinirler lateralde rektuma doğru nevri erigentes olarak geçerek pelvik pleksusa ulaşmaktadır. Bu lokalizasyonda, preganglionik lifler ganglialara yerleşmekte ve postganglionik adrenarjik olmayan kolinerjik olmayan (NANC, Non-kolinerjik Non-adrenerjik) lifler kavernöz sinirler içinde korpus kavernozumlara ulaşmaktadır (Şekil 2.9, Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Penisin innervasyonu.

Pudental sinirler iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslarla birlikte penisin ve perineal bölgenin derisini innerve eden motor efferent ve duyusal afferent lifler içermektedir. Pudental motor nöron hücre gövdeleri S₂-S₄ segmentlerinin Onuf nukleusunda yerleşmiştir. Pudental sinir perineuma iskiokavernozal fossanın arka sınırındaki küçük siyatik çentikten girmekte ve perineal membranın arka bölgesine doğru Alcock kanalında ilerlemektedir. Bu noktada, skrotuma olan dalları ile birlikte perineal siniri ve inferior rektal bölgeyi besleyen rektal siniri vermektedir.

Penisin dorsal siniri pudental sinirin en son dalından çıkmaktadır. Daha sonra distal olarak dorsal arterin lateralinde dorsal penis şaftı boyunca ilerlemektedir. Distale doğru pek çok ince dallar vermekte ve tunika albugineanın dorsumundaki, penis şaftının derisindeki ve glans penisteki preoprioseptif ve duyuşal sinir terminallerini beslemektedir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Dorsal penil arter ve sinirler.

Sakral reflekslerin sağlam olduğu durumda (Örn.; servikal yada torasik spinal hasar sonrası), refleks spinal ereksiyonlar oluşabilmekle birlikte, normal erkek cinsel yanıtının ortaya çıkması için merkezi bağlantılar önemlidir. Ancak bu merkezi yollar henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Beyinde bazı bölgeler ereksiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bunlar arasında talamik nukleuslar, rinensefalon, limbik yapılar ve paraventriküler nukleus sayılabilir ^{40,41,42,43}. İletiler dopaminerjik nöronların önemli olduğu medial preoptik bölgede toplanmaktadır. Norepinefrin (noradrenalin) ve serotonin de bu bölgede nöroiletici olarak saptanmışlardır. Efferent yollar medial ön beyin paketine girmekte ve kaudal olarak substantia nigra'nın lateral kısmının yakınında orta beyin tegmental bölgesine geçmektedir. Orta beyin kaudalinde, efferent yollar pons ve medullanın ventrolateral bölgesinde ilerlemekte ve spinal kordun lateral funikulusu yoluyla aşağıya sakral spinal merkezlere ulaşmaktadır. Spinal kordda bulunan parasempatik nöronların aktivasyonu, özellikle sinir sonlanmaları yolu ile penis içinde nitrik oksit salınımına yol açmaktadır. Bu hipotalamospinal dolaşıma aralarında girus rektus, singulat girus ve hipokampusun bulunduğu daha üst yapılarda eklenmektedir. Bu bölgelerin tümü, gerçek işlevleri henüz bilinmese de, erektil yanıtı düzenleyici etkiye

sahiptirler. Özellikle bu yapıları etkileyen hastalıklar arasında sıklıkla ED ile ilişkili olan Parkinson hastalığı, multipl sistem atrofisi ve inme bulunmaktadır.

2.3. Ereksiyon Fizyolojisi

Penis düz kas (arteriyel ve trabeküler) tonusu, penis ereksiyonu ve gevşemesi için gerekli olan hemodinamik olaylarda belirleyici bir rol oynar. Flask peniste düz kas tonusu artmıştır. Bunun yanında peniste ereksiyon için düz kas tonusunda azalma gerekmektedir. Penis düz kasının kasılma aktivitesi; yeterli seviyede agonist (nörotransmitter, hormonlar ve endotel kaynaklı maddeler), reseptörlerin yeterli ekspresyonu, transduksiyon mekanizmalarının bütünlüğü, kalsiyum hemostazı, kasıcı proteinler arasındaki ilişki ve düz kas hücrelerinin hücre arası ilişkileri (sinapslar) gibi faktörlerce ayarlanır.

2.3.1. Ereksiyonun Santral kontrolü

Diğer tüm sistemlerde olduğu gibi seksüel fonksiyonların da kontrolü Santral Sinir Sistemi (SSS) tarafından düzenlenmektedir. Ancak bu mekanizmalar hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır. Seksüel fonksiyonlarda rol oynayan başlıca beyin merkezleri:

Tablo 2.1. Seksüel fonksiyonlarda rol oynayan beyin merkezleri.

Seviye	Bölge	Fonksiyon
Ön Beyin	Medial Amigdala	Seksüel motivasyonu kontrol eder
	Stria Terminalis	
	Priform Korteks	Seksüel isteği önler (Hasarlanırsa hiperseksüalite)
	Hipokampus	Penil ereksiyonda rol oynar
	Sağ İnsula ve İnferior Frontal Korteks	Görsel seksüel uyarı aktivitesinde artma (Cinsel uyarılma)
Hipotalamus	Medial Preoptik Alan	Seksüel panteri tanıma, hormonal ve duyuşal integrasyon
	Paraventriküler Nükleus	Penil ereksiyona yardım eder
Beyin Sapı	Nükleus Paragigantosellülaris	Penil ereksiyonu inhibe eder
	Lokus Serulous	Perineal çizgili kaslara giden anterior boynuz motor nöronların noradrenarjik innervasyonu
Orta Beyin	Periaquaduktal Gri Madde	Seksle ilgili uyarıların aktarım merkezi

1- Hipotalamus

Seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi en iyi bilinen SSS bölgesidir. Hipotalamus, talamusun hemen altında yer almış bir bölgedir. Üçüncü ventrikülün taban ve alt duvarını oluşturur. Hipotalamus, insanda yaklaşık 4 gr ağırlığındadır ve toplam beyin ağırlığının yaklaşık %0.3'ünü oluşturur. Hipofiz bezi üzerinden gonadotropik hormon (GnTH) salgılanmasını kontrol ettiği çok eskiden beri bilinmektedir. Hipotalamus, seks steroid hormonlarının (Testosteron, Dihidrotestosteron, Östrodiol) GnTH aracılığı ile gonadlardan salgılanmasını kontrol ederek, libidonun oluşmasını sağlar. Seksüel fonksiyonların başla-masında gerekli olan libido, hormona bağlı bir fonksiyondur. Bunun içinde hipotalamo-hipofiz bağlantısının sağlam olması gerekmektedir. Hipotalamusun tümör veya cerrahi sonrası destrüksiyonunda, libido azalması sık rastlanan klinik gözlemdir.

Hipotalamus üzerine iç ve dış uyarılar, direkt olarak veya limbik sistem üzerinden indirekt olarak etki göstermektedir. Hipotalamusun da dahil olduğu limbik sistem, neokorteks ile beyin alt bölgelerini sınırlayan ve ayıran bölgedir. Limbik sistem, adını limbos (sınır) kelimesinden almaktadır. Limbik sistem emosyonel beyin olarak kabul edilir ve türlerin ve bireylerin davranışlarını ayarlamak, seksüel davranışları ve seks hormonlarının salgılanmasını kontrol etmekle yükümlüdür. Otonom fonksiyonların da merkezi olan hipotalamus, iç ve dış uyarılara karşı kişinin tepkisini koordine eder ve korteks ile beyin sapı ve alt bölgeler arası bağlantıyı sağlar.

Hayvan deneylerinde hipotalamusda dopaminerjik etkinin uyarıcı ve serotinerjik etkinin ise inhibe edici rol oynadığı gösterilmiştir. İnsanda da benzer etkilerin olduğuna dair klinik gözlemler mevcuttur. Kadınlarda hipotalamus lezyonlarının çoğunlukla libido kaybı ve amenoreye neden olduğu bilinmektedir ⁴⁴.

2- Parasagittal Bölge

Genital bölgenin duyu liflerinin beyinde sonlandığı alan parasagittal bölgedir. Genital bölgenin uyarılması (sevişme sırasında okşanma ve uyarılma), seksüel fonksiyonda bu bölge üzerinden etkili olmaktadır. Kısıtlı bulgular olsa da, parasagittal bölge tümörlerinde erkek-lerde ereksiyonu devam ettirme zorluğu ile karşılaşılmaktadır ⁴⁴.

3- Temporal Lop

Temporal lop epilepsisi veya temporal lop epilepsisi cerrahisi sonrası erkeklerde ED gelişebilmektedir.

4- Frontal Lop

Frontal lop, kişinin daha çok sosyal davranışlarının kontrolünde rol oynamaktadır. Frontal lop lezyonlarında seksüel dürtülerin kontrolünün ortadan kalkmasıyla, etrafındaki insanlara saldırganlık tarzında seksüel fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

5- Rinensefalon

Beyinde limbik kortekste bulunan rinensefalonun koku duyusu ile seksüel uyarılar üzerinde dolaylı etkileri olmaktadır.

2.3.1.1. Santral nöromediyatörler

Ereksiyonun merkezi olan hipotalamustaki medial preoptik alanda (MPOA) dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi pek çok nörotransmitter varlığı saptanmıştır. Ayrıca medial hipotalamik zonun supraoptik bölümündeki paraventriküler nükleustan oksitosin ve vazopressin salgılanmaktadır.

1- Dopamin

Dopaminerjik uyarı libidoyu artırır ve ereksiyona neden olur. Bunun göstergesi erkeklerde D1 ve D2 reseptörleri uyaran apomorfinin seksüel uyanma ve penil ereksiyona yol açmasıdır.

2- Serotonin

Genel farmakolojik bilgiler serotoninin 5-hidroksitriptofan (5HT) yoluyla ereksiyonu inhibe ettiği şeklinde olmasına karşın 5-HT-1A reseptör agonistleri, erektil işlevi inhibe edip ejakülasyonu sağlar. 5-HT-1C reseptörlerinin uyarımı ereksiyona neden olur. 5-HT-2 reseptör agonistleri ise, ereksiyonu inhibe ederken seminal emisyon ve ejakülasyonu kolaylaştırır.

3- Noradrenalin

Santral olarak seksüel fonksiyonlara pozitif etki yapar görünmektedir. İnsanlarda ve ratlarda noradrenalin salınımının bir α_2 adrenerjik agonisti olan klonidin

ile inhibisyonu seksüel davranışlarda bir azalma yaparken, bir α_2 reseptör antagonisti olan yohimbin ile seksüel aktivitede artış gösterilmiştir. α_1 adrenoreseptörün uyarılması ratlarda seksüel aktiviteyi arttırırken; blokajı inhibisyon yapar.

4- Prolaktin

Artmış prolaktin düzeyleri seksüel işlevi baskılar. Prolaktinin etki mekanizmasının MPOA'da dopaminerjik aktivitenin inhibisyonu yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir.

5- Opioidler

Endojen opioidler seksüel davranışı arttırmaktadır. Daha yüksek dozlar, hem ereksi-yonu inhibe etmekte hem de oksitosin veya apomorfın etkisiyle esnemeye neden olmaktadır. Ayrıca endojen opioidlerin santral oksitoninerjik ileti üzerinden inhibitör bir kontrol sağlama-bilecekleri belirtilmektedir.

6- Oksitosin

Seksüel aktivite sırasında kan seviyesi artar. Oksitosinin aracılık ettiği penil ereksi-yonda ikinci habercinin kalsiyum olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca oksitosinin etkisinin nöronlardaki belli nitrik oksit (NO) düzeylerine bağlı olduğu savunulmaktadır.

2.3.2. Ereksiyonun periferik kontrolü

Penisin innervasyonu hem otonomik (sempatik ve parasempatik) hem de somatiktir (duyusal ve motor). Medulla spinalis ve periferik ganglionlardaki nöronlardan sempatik ve parasempatik sinirler, ereksiyon ve detümesans sırasındaki nörovasküler olaylara etki etmek üzere korpus kavernozumlara ve korpus spongiozuma giren kavernöz sinirleri oluşturacak şekilde birleşir. Somatik sinirler başlıca duyu hissi ile bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasların kasılmasından sorumludur.

2.3.2.1. Periferik nöromediatörler

1- Noradrenalin

Lokal olarak erekte penisin detumesansı adrenerjik sinir bağlantıları aracılığıyla sağlanır. Noradrenalin adrenerjik sinirlerin nörotransmitteri olup, penil

düz kas membranındaki adrenerjik reseptörleri aktive eder. İnsanda α -adrenerjik sinir lifleri ve reseptörleri kavernoöz cisim ve etrafındaki kavernoöz arterlerde gösterilmiştir ^{45,46}. İn vitro noradrenalin bir çok hayvan türünde ve insanda kavernoöz dokuda kontraksiyona yol açar ^{47,48}. Bu nedenle, noradrenalin penil detümesansta rol oynayan önemli bir nöromediyatördür ⁴⁹. Penil ereksiyonun oluşumu sırasında noradrenalin kavernoöz kanda belirgin olarak azalırken, adrenalinin periferik ve kavernoöz kanda arttığı gösterilmiştir ⁵⁰. Sempatik kontraksiyon postsinaptik α_{1a} , α_{1b} , α_{1c} adrenerjik reseptörlerinin uyarılması ile olmaktadır ⁵¹. Korpus kavernozum içine uygulanan α adrenoseptör blokerleri ereksiyona neden olurken, α adrenoseptör agonistleri detümesansa yol açarlar. Bu bulgular da, α adrenoseptörlerin penil düz kas kontraksiyonu üzerine olan etkilerini destekler.

2- Endotelin

Bir peptid olan endotelinin, penil flaksiditenin devamına katkıda bulunduğu savunulmaktadır ⁵². Endotelin-1, peptid ailesinin bir üyesi olup, endotel ve muhtemelen trabeküler düz kaslardan da sentezlenen ve detümesansta rol oynayan etkili bir vazokonstriktördür ^{52,53}. İn vitro endotelin-1, kavernoöz düz kas liflerini kasar ve noradrenalin ile sinerjistik etki gösterir. Endotelinin vasküler dokular üzerine olan etkisi ET-A ve ET-B adlı iki reseptör aracılığıyla sağlanır. ETA endotelinin konstriktör etkisini sağlayan ana reseptör iken, ET-B endotelyum içinde etkilidir ve endotelyum-bağımlı vazodilatatör yanıtı sağlar. Her iki reseptör için de intraselüler transdüksiyon mekanizması, intraselüler kalsiyum salınımı ve protein kinaz C' nin (pKC) aktivasyonu ile inozitol fosfat mekanizmasının aktive olması gerekir. Endotelinin aynı zamanda, penis içindeki düz kas proliferasyonunu da kontrol ettiği bildirilmektedir ⁵⁴.

3- Prostanoidler

Prostaglandin- H_2 (PG- H_2), Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ (PG- $F_{2\alpha}$) ve tromboksan- A_2 'nin de dahil olduğu bir çok konstriktör prostanoid insan kavernoöz dokusu tarafından sentezlenmektedir. İn vitro çalışmalarda, trabeküler düz kasın spontan aktivitesinden ve tonusundan prostanoidlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, in vitro olarak konstriktör prostanoidlerin nitrik oksit (NO) ile eş zamanlı salgılandığı ve onun dilatatör etkisini azalttığı belirtilmiştir ⁵⁵. Lökotrienler ve anjiyotensin-II de diğer etkili

vazokonstriktörlerdir ⁵⁶. Detümesans intrensek miyojenik aktivite, adrenerjik nörotransmisyon, prostanoidler ve endotelinler gibi kasıcı faktörlerin etkisi ile sağlanmaktadır. Ekzojen endotelin-1'in kasıcı etkisinin kavernoöz dolaşımdaki RhoA/Rho-kinaz yolu ile olduğu gösterilmiştir ⁵⁷.

4- Asetilkolin

Penisin kolinerjik innervasyonu fare ve insan korpus kavernozumunda muskarinik reseptörlerin ve kolinerjik sinir liflerinin varlığı ile kanıtlanmıştır. Asetilkolin, insan erektile dokularından elektriksel uyarı sonrası salınabilmektedir. Asetilkolinin penil ereksiyondaki etkisi direkt olmayıp, presinaptik adrenerjik nöronların inhibisyonu ve endoteliyal hücrelerden NO salınımını uyarması aracılığı ile indirektir.

5- Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP)

VIP'in neden olduğu gevşemenin, NO sentez blokörü N-nitro-L-arjinin ile inhibe edildiği, bu nedenle de VIP'in ereksiyondan sorumlu önemli bir nöromediatör olduğu bilinmektedir ⁵⁸. NO'nun gevşetici etkisinde VIP'in uyardığı düz kas gevşemesinin önemi vardır. Asetilkolin, VIP ve nNOS parasempatik nöronlarda birlikte lokalizedirler. Asetil-kolinin α_1 adrenerjik aktivasyonunu inhibe edici etkisi ile VIP ve NO'nun ereksiyondaki sinerjistik etkileri gösterilmiştir ⁵⁹.

6- Nitrik Oksit (NO)

Penis ereksiyonundaki en önemli nöromediatördür. NO'nun ilk kez 1979 yılında periferik vasküler düz kaslarda güçlü bir gevşetici etkisinin olduğu gösterilmiştir ⁶⁰. NO, bir serbest radikaldir. Bu nedenle, yüksek oranda reaktif ve kimyasal olarak stabil olmayan bir moleküldür. Bu molekülün farklı tip memeli hücreleri tarafından sentezlendiği ve düz kas relaksasyonu, trombosit reaktivitesi, santral ve periferik nörotransmisyon ve immün hücrelerin sitotoksik aktiviteleri gibi birbirinden farklı bir çok fizyolojik olayın regülasyonunda rol aldığı bilinmektedir.

Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile L-arginin aminoasiti ve moleküler oksijen kullanarak, NO ve aminoasit L-sitrulin üretilir. Bu reaksiyon için, tetrahipterin ve nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gerekmektedir. Birbirleri ile %50–60 oranında benzerlik gösteren üç farklı NOS tipi tanımlanmıştır. Benzer iki formdan nöronal NOS (nNOS/NOS-1) sinir sisteminde mevcutken,

endotelial NOS (eNOS/NOS-3) vasküler sistemde bulunur. Her iki izoform da, aktiviteleri için kalsiyum ve kalmoduline ihtiyaç duyar. Üçüncü form; indüklenebilir NOS (iNOS/NOS-2) kalsiyumdan bağımsız formdur. İnflamatuar mediatörlerin ve bakteriyel ürünlerin indüksiyonunu takiben farklı türdeki hücrelerden izole edilebilir ^{61,62}. nNOS kolinerjik sinirlerde, eNOS penisin endotelinde bulunur ^{63,64,65,66}. Normal fizyolojik şartlarda, iNOS peniste eksprese olmaz. Bununla birlikte, inflammatuar mediyatörlerle karşılaşıldığında, ürogenital düz kasta eksprese olduğu gösterilmiştir ⁶⁷.

Yapılarında nNOS bulunan ve NO'yu asetil kolin ile kotransmitter olarak salgılayan postganglionik parasempatik (kolinerjik) sinirler, artık nitrejik sinirler olarak adlandırılmaktadır. Kavernöz sinirin uyarılması, nitrejik sinir liflerini aktive ederek, sinir uçlarından NO salınmasına ve penil düz kas relaksasyonuna neden olur. Farklı hayvan modellerinde kavernöz sinirin veya spinal kordun uyarılmasıyla oluşturulan penil ereksiyon NOS inhibitörleri ile inhibe edilebilmektedir. Dahası, in vitro olarak penil kan damarlarının veya korpus kavernozumun nonadrenerjik/nonkolinerjik uyarılmasıyla oluşan nitrejik relaksasyon yanıtları NOS inhibitörleri ile bloke edilebilmektedir ^{68,69}.

NO'nun diğer bir kaynağı da, korpus kavernozumun sinüzoidal ve penil kan damarları endotelinde bulunan eNOS'dur. eNOS'un erektil fonksiyondaki rolü üç teori ile açıklanmaktadır. Birinci teoride, postganglionik kolinerjik liflerden salınan asetilkolin ile endotelden NO serbestleştiği kabul edilmektedir. Asetilkolinin ekzojen uygulanımı izole korpus kavernozum ve penil arterlerde endotel-bağımlı relaksasyon oluşturur. Bununla birlikte, atropin ve neostigmin kavernöz sinir uyarısıyla oluşan penil ereksiyonu inhibe etmez ⁶³. Dahası, korpus kavernozumun nörojenik relaksasyonu için fonksiyonel bir endotel gerekli değildir ^{69,70}. İkinci teori, stres nedeniyle gelişen eNOS aktivasyonudur ⁷¹. Ereksiyon esnasında vasküler ve sinüzoidal lümenin genişlemesi, eNOS aktivasyonuna ve endotelden NO salınımına neden olan strese yol açabilir ⁷¹. Üçüncü teori, eNOS kardiovasküler sistemdeki vasküler endotelden bazal NO salınımına benzer şekilde, detümesans sırasında bazal NO düzeyine katkıda bulunabileceği görüşüdür. NOS inhibitörlerinin sistemik kullanımı, bu bazal NO düzeyinden dolayı sistemik kan basıncını arttırabilmektedir. Benzer bir durum penil düz kaslarında da gözlenmiştir. nNOS'un katılımını önleyen sinir blokerlerinin varlığında bile, NOS inhibitörleri penil düz kas tonusunda artışa neden olmaktadır. Böylece ulaşılan sonuçta, nitrejik sinirlerdeki nNOS'dan elde

edilen NO, düz kas relaksasyonun büyük bölümünden ve relaksasyonun başlatılmasından sorumlu iken, eNOS' dan elde edilen NO ereksiyonun devam-lılığına katkıda bulunur. nNOS' un penil ereksiyon oluşumundaki rolünün ayrıntılı olarak saptanmasına rağmen, genetik olarak oluşturulan nNOS'dan yoksun fareler fertildirler ve penislerinde sağlam bir nörojenik NO üretimi mevcuttur ⁷². Bu çelişki, farelerin penislerinde nNOS varyantının (PnNOS=Penil nNOS) varlığının saptanmasıyla çözümlenmiştir ⁷³. İlginç olarak, nNOS'un santral sinir sistemi varyantı (CnNOS) rat penisinde önemli miktarda saptanmamıştır. Bundan dolayı, PnNOS'un bu hayvanlarda ana sorumlu nNOS varyantı olduğu sonucu çıkarılabilir ⁷³. nNOS'un insan penisindeki varyantlarını ve bunların erektil disfonksiyonun gen terapisindeki potansiyellerini saptamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

nNOS'un penisteki aktivitesinin androjenlerle regüle edildiği saptanmıştır. Adult ratların kastrasyonu, kavernoza sinirin uyarısıyla oluşan erektil yanıtı ve penisteki nNOS aktivitesini azaltır ve her iki değişiklik de androjen uygulanması ile engellenebilir ⁷⁴.

2.3.2.2. İyon kanalları

Düz kas, iyi gelişmiş sarkoplazmik retikulum ve T tübül sistemi içermediğinden dolayı, ekstrasellüler kalsiyum düz kas tonusunda önemli rol oynar. Etki potansiyeli sırasında kalsiyum plazma membranından girmek zorundadır. Kalsiyum giriş ve çıkışını ayarlayan üç farklı transmembran proteini bilinmektedir. Kalsiyum kanalları iyon girişini ayarlarken, kalsiyum-sodyum değiştirici protein ve kalsiyum-ATPaz, kalsiyumun düz kasta çıkışını ayarlayan önemli proteinlerdir. Voltaj bağımlı L tip kalsiyum kanalları (yavaş kalsiyum kanalları) izole kavernoza düz kas hücrelerinde de gösterilmiştir. Kavernoza düz kasta potasyum kanallarının 4 alt tipi vardır: 1- Kalsiyuma duyarlı potasyum kanalları (maks-K); 2- Metabolik olarak düzenlenen potasyum kanalları (KATP); 3- Gecikmiş düzeltici ve 4- Hızlı geçici genel A kanalları (IA). Bunların arasında, insan korporal düz kasta K-ATP ve maks-K alt tipleri fizyolojik olarak önemlidir. Maks-K kanalları cAMP aracılığı ile olan düz kas gevşemesinde rol oynamaktadır.

2.3.2.3. Fosfodiesterazlar

Fosfodiesteraz (PDE) enziminin 11 izoenzimi bulunurken, sadece PDE 5, 6 ve 9 bir substrat olarak cGMP için spesifiktir. PDE 1, 2, 3, 10 ve 11 hem cAMP, hem de cGMP'yi; PDE 4, 7 ve 8 sadece cAMP'yi hidrolize eder ^{75,76,77}. Korpus kavernozumda PDE 2, 3 ve 4'de bulunmasına rağmen, PDE5 ile karşılaştırıldığında fizyolojik ereksiyonda belirgin rol oynamamaktadırlar ⁷⁸. PDE5'in korpus kavernozum dışında trombosit, akciğerler, spinal kord, kalp, plasenta, aorta, adrenal bez ve pankreasta da olduğu gösterilmiştir.

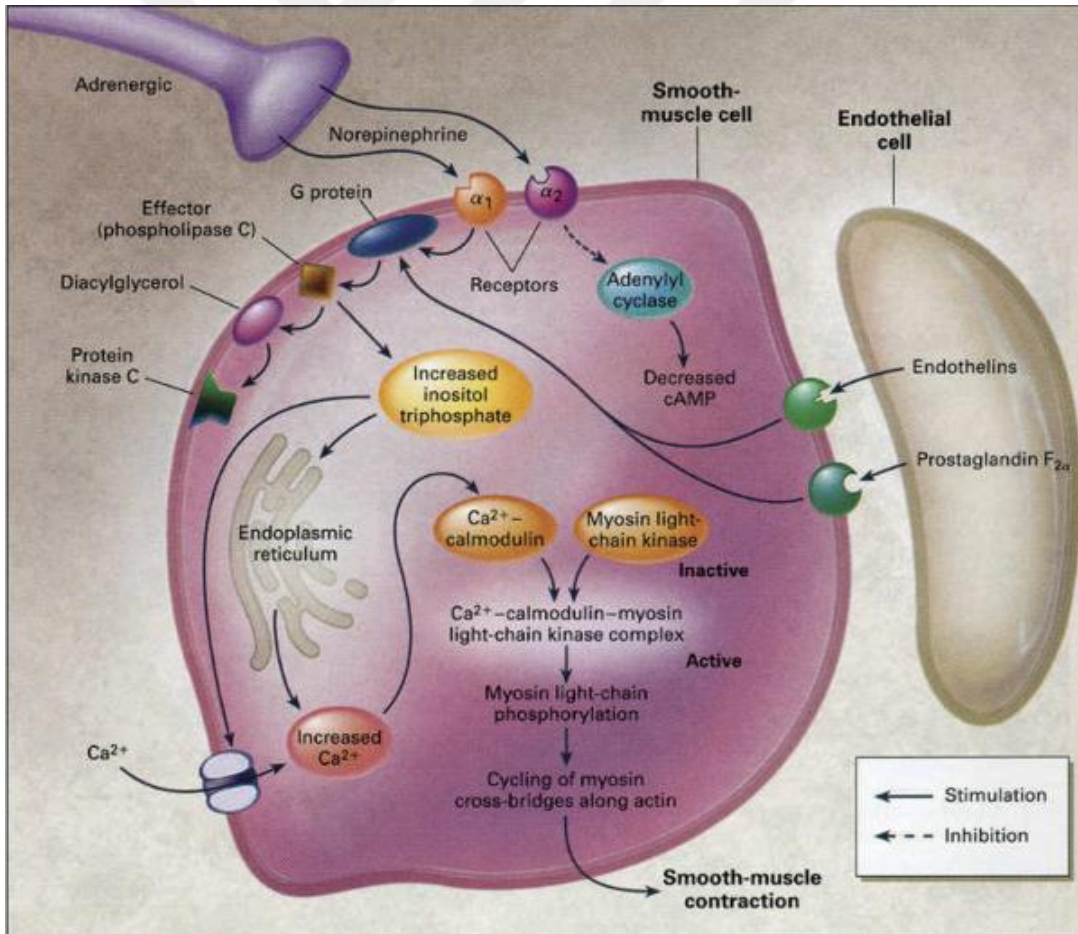
2.3.3. Ereksiyonun moleküler fizyolojisi

2.3.3.1. Penis düz kas kontraksiyonu

Düz kas kasılması intrasellüler kalsiyumun (Ca^{+2}) ve kasıcı mekanizmanın kalsiyuma olan duyarlılığının artmasına bağlıdır. Düz kas kasılmasını başlatan uyarı; sitozolik serbest Ca^{+2} düzeyinde istirahat halindeki 120-270 nM seviyeden, 500-700 nM seviyelerine ulaşan geçici bir artış tetikler ⁷⁹. Yüksek düzeylerde Ca^{+2} kalmoduline bağlanarak kalmodulini; myozin hafif zincir kinaz ile etkileşeceği bölgelerini açığa çıkaracak değişikliklere uğratar. Sonuçta oluşan aktivasyon myozin hafif zincirlerinin fosforilasyonunu katalize eder ve aktin filamentleri boyunca myozin çapraz bağlarının devinimini ve güç oluşumunu tetikler. Buna ek olarak, hafif zincirin fosforilasyonu da, ATP'yi hidrolize ederek, kas kasılması için enerji sağlayan myozin ATPazı aktive eder. Ca^{+2} bazal seviyesine döndüğü zaman, Ca^{+2} duyarlılaştırıcı yolağı devreye girer. Bu mekanizmalardan biri G proteini ile kenetli eksitatuvar reseptör aktivasyonu ile oluşur. Kasılma, hücre içi Ca^{+2} miktarının artmasından ziyade; Ca^{+2} 'a olan duyarlılığın hızlanması ile gerçekleşir. Bu yolak ufak monometrik bir G proteini olup, Rho-kinazı aktive eden Rho-A'yı içerir. Aktive Rho-kinaz fosforillenerek düz kas myozin fosfotaz alt ünitesini (SMPP-1) inhibe eder ve miyofilamentlerin fosforilasyonunu engelleyerek kontraktıl tonusun devamlılığını sağlar ⁸⁰. Rho-A ve Rho-kinaz penis düz kasında eksprese edilmiştir ^{81,82}. Ayrıca kavernoza düz kasta eksprese edilmiş olan Rho-A miktarı, vasküler düz kasta bulunan Rho-A miktarından 17 kat daha fazla bulunmuştur ⁸². Rho kinazın selektif inhibisyonu in vitro olarak insan kavernoza cisminde gevşeme sağlamış ve deney hayvanı modellerinde penil ereksiyon oluşturmuştur ^{83,84}. Dominant olarak Rho-A negatif ratlar kontrol grubuna göre artmış erektil fonksiyon göstermiştir. Sonuç olarak, penil

düz kasların fazik kasılması Ca^{+2} artışına bağlı olup, tonik kasılmalar Ca^{+2} duyarlılaştırma yolağı ile sağlanmaktadır (Şekil 2.12).

Lokal olarak erekte penisin detümesansı adrenerjik sinir terminalleri tarafından sağlanmaktadır. İnsan penil arter ve trabeküler düz kas kasılması α_1 adrenerjik reseptörler tarafından gerçekleştirilir ^{46,85}. Trabeküler kasta daha çok α_{1d} ve α_{1a} alt tipleri eksprese edilmiştir ⁸⁶. Alfa adrenerjik reseptörler dolaşımdaki katekolaminler (Noradrenalin ve Adrenalin) tarafından da uyarılabilmektedir. α_1 reseptörler hücre içi kalsiyumun salınımını arttırarak, kontraktıl tonusun devamı için ekstrasellüler kalsiyum girişini sağlar. Adrenerjik uyarılar penil arterin ve trabeküler düz kasın kasılmasına neden olur. Sonuç olarak, arteriyel iç akım azalır ve loküner boşluklar kollabe olur. Kavernöz cisme α adrenoseptör blokerlerin enjeksiyonu ereksiyona, α adrenoseptör agonistleri ise detümesansa yol açar ^{87,83}.



Şekil 2.12. Penil düz kas kasılmasının moleküler mekanizması.

Endotel ve trabeküler kas tarafından sentezlenen peptit yapısındaki endotelin, penis flastisitesinin korunmasında rol alır ve aynı zamanda güçlü bir kasıcı ajandır ^{52,53}. Endotelinin, trabeküler düz kasta katekolaminler ile olan kasılmayı potansiyalize ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ⁸⁹. Endotelin vasküler düz kastaki biyolojik etkilerini ETA ve ETB adlı iki reseptör aracılığı ile gösterir. ETB, endotelde daha fazla bulunmasına rağmen, endoteline bağlı oluşan kasılmalarda asıl mediyatör ETA reseptörüdür. ETB reseptörü ise endotele bağımlı vazodilatatör yanıttan sorumludur. Her iki reseptör için hücre içi ileti mekanizması; inozitol-fosfat metabolizmasının aktivasyonu, hücre içi kalsiyum salınımı ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonu olarak özetlenebilir (Şekil 2.12). Endotelinin aynı zamanda penis düz kas hücre proliferasyonunu düzenlediği düşünülmektedir ⁵⁴. Son dönemde yapılmış olan bir çalışmaya göre; ereksiyon sırasında periferik ve kavernoöz kan akımında endotelin-1 konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir ⁹⁰. Nörojenik erektil stimülasyon sırasında endotelin salınımı olup olmadığını gösteren başka çalışmalara gereksinim vardır.

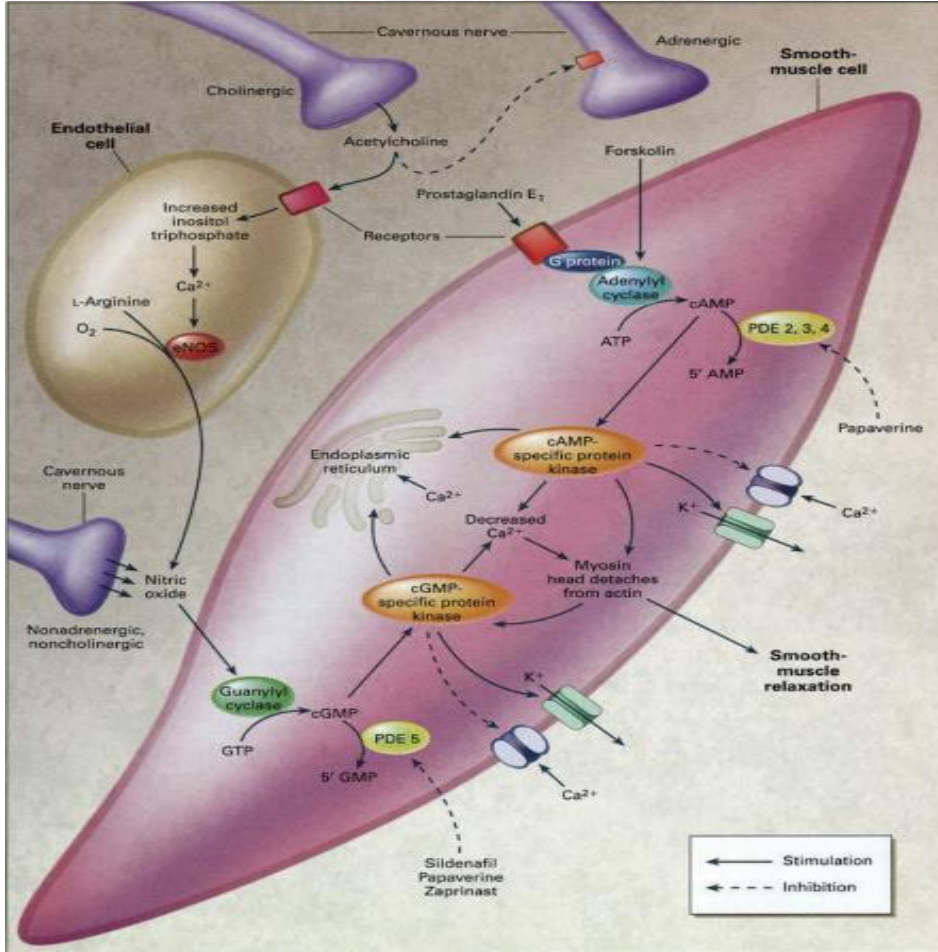
İnsan kavernoöz cisim dokusunda araşidonik asitten siklooksijenaz yolağı ile birçok prostanoid oluşmaktadır. İn vitro çalışmalar, izole trabeküler kasın spontan aktivitesinden ve tonusundan prostanoidlerin sorumlu olduğunu göstermiştir. Prostanoidlerin (PGH₂, PGF₂, TXA₂) kasıcı etkilerini TP reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda in vitro olarak kasıcı prostanoidlerin nitrik oksit ile simultane olarak salındıkları ve daha sonraki gevşetici etkiyi azalttıkları ortaya konulmuştur ^{55,91,92}.

Penil düz kas tonusu üzerinde renin-anjiyotensin sistemide ciddi bir rol oynayabilir. Anjiyotensin II, korpus kavernozumun endoteliyal hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde de bulunmuştur. Anjiyotensin II, in vitro olarak insan kavernoöz cisminde kasılmalar oluşturmaktadır ⁹³. Tavşan korpus kavernozumunda AT-1 reseptörleri bloke edildiği zaman; anjiyotensin II tarafından oluşan kasılmaların inhibe edilmesi, anjiyotensin II'nin kasıcı etkilerini büyük ihtimalle AT-1 reseptörü aracılığı ile oluşturduğunu göstermektedir ⁹⁴. Sonuç olarak anjiyotensin II'nin intrakavernoöz kan seviyeleri, sistemik periferik kan seviyesinden daha yüksek olmakta ve detümesans fazında artmaktadır. Buna bağlı olarak anjiyotensin II'nin lokal üretimi, AT-1 reseptörleri aracılığı ile penis düz kaslarını daha fazla kasarak, penisin detümesansını kolaylaştırmaktadır ⁹⁵.

2.3.3.2. Penis düz kas gevşemesi

Ereksiyon fiziolojisinde ilk basamak penil arterlerin dilatasyonudur. Bunun sonucunda kan akımı ve laküner alandaki basınç artar. Arteriyel dilatasyonu takiben trabeküler kaslar gevşer ve laküner boşlukların kompliyansı artar.

Düz kasın gevşemesi sarkoplazma içindeki serbest kalsiyum azalmasını takip eder. Kalmodulin miyozin hafif zincirli kinazdan ayrılarak inaktive olur. Miyozinin, miyozin hafif zincirli fosfotaz ile defosforile olmasını takiben, aktin filamentten ayrılır ve kavernoza düz kas gevşer ⁷⁹. cAMP ve cGMP kendilerine bağlanan protein kinazları aktive ederek bu protein kinazların belli proteinleri ve iyon kanallarını fosforile etmelerini sağlarlar. Bu moleküler olayların sonucunda; (1) Potasyum kanallarının açılması ve hiperpolarizasyonu, (2) Endoplazmik retikulum tarafından hücre içi kalsiyumun hapsedilmesi, (3) Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ve böylece kalsiyum girişinin engellenmesi gerçekleşir. Sonuç olarak sitozolik kalsiyumda bir düşme ve düz kasta gevşeme olur (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Penis düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması.

Vasküler fizyolojinin anahtar düzenleyicisi olan endotelin, ereksiyon oluşumunda temel bir rolü bulunmaktadır. Endotel, humoral ve parakrin uyarılara yanıt olarak düz kas gevşemesi sağlayan maddeleri salgılar. İnsan kavernöz cisminde endotel bağımlı gevşemeden sorumlu en önemli mediatör NO iken, insan penil rezistans arterlerinde endotele bağımlı gevşeme NO aracılığı ile ve NO sentezi içermeyen diğer bir mekanizma ve siklooksijenaz aktivitesi ile oluşur. Bu yolağa kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları aracılık etmekte olup, bu süreç endotelden salgılanan hiperpolarize edici faktör (EDHF) ile ilişkilendirilmektedir ⁹⁶.

NO'nun hücre membranında spesifik bir reseptörü yoktur (Şekil 2.13). NO stoplazmadaki çözünebilir guanilat siklaz enzimini hedefleyerek hücre membranını geçmektedir. NO'nun cGMP'ye bağlanması, proteinde konformasyonel değişikliklere neden olmakta ve aktivitesini arttırmaktadır ⁹⁷. Nitrerjik sinir stimülasyonu veya ekzojen NO verilmesi, penis kavernöz cisimlerinde hücre içi cGMP konsantrasyonlarında artışa neden olur. cGMP ökaryotik hücrelerde sinyallerini iyon kanalları, fosfodiesterazlar ve protein kinazlar gibi üç farklı yoldan göndermektedir. Bu etkileşimler aracılığı ile hücre içi cGMP konsantrasyonundaki artış, kontraktıl yanıtta azalmayı indükleyen hücre içi olay zincirini başlatmaktadır. Bu süreçler; hiperpolarizasyonu, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının kapanmasını, intrasellüler organeller ile kalsiyumun sekestrasyonunu, hücre içi kalsiyumundaki artışın engellenmesi ve kontraktıl organların duyarsızlaştırılmasını içermektedir.

Otonom sinirlerde VIP, düz kas ve endotelden sentezlenen Prostaglandin E₁ (PG-E₁), Prostaglandin E₂ (PG-E₂) ve Prostatiklin ile nöronal veya dolaşımdaki katekolaminler Adenozin 3'5' Monofosfat (cAMP) oluşumunu katalize eden Gs proteinlerle bağlantılı spesifik reseptörler ile adenilat siklazı uyarır. Her ne kadar ekzojen olarak stimüle edildiğinde (Örn.: PG-E₁'in ED tedavisinde kullanılması)penil düz kasın gevşemesinde etkili bir yol olsa da, Adenilat siklaz-cAMP yolağı erektıl fonksiyon fizyolojisinde minör bir role sahiptir. PG- E₁ ve PG-E₂ penis düz kasında en çok sentez edilen prostanoidlerdir.

2.3.4. Ereksiyonun hemodinamisi

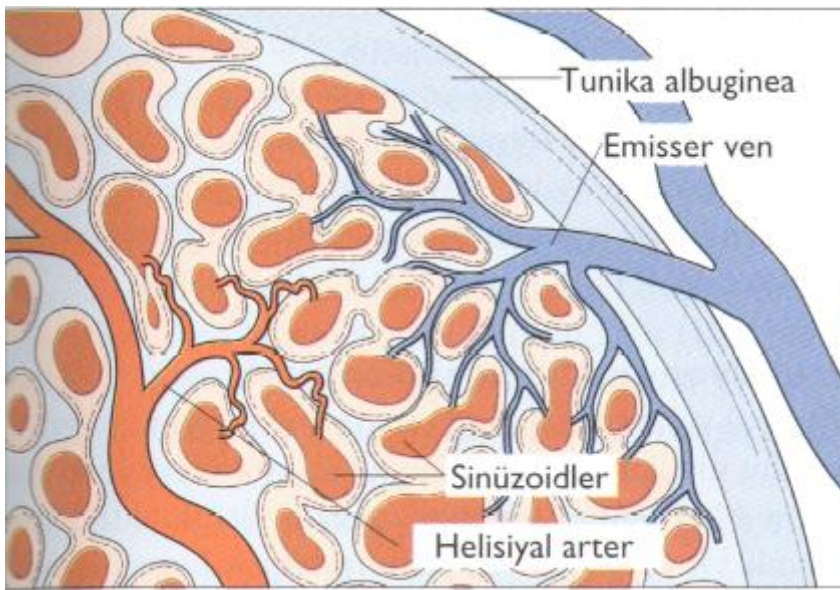
Penil ereksiyon, arteriyel iç akım ve venöz dış akım arasındaki dengeye bağımlı olan vasküler bir olaydır. Arteriyel iç akım düştüğünde venöz dış akım bunu

dengeler, penis flastır; iç akım yükselip dış akım düştüğünde tñmesans meydana gelir.

Ereksiyonun Fazları:

1- Faz 0 : Flask Faz

Penis, semptomatik sistem tonusu altında ve flask durumdadır. Beslenme için 15 ml/sn'den düşük bir arteriyel akım vardır. Trabeküler düz kaslar kontrakte dir, sinüzoidler boştur ve kan gazları venöz kandakine benzer değ erlerdedir. Helisiyal arterler daralmış , emisser venler açıktır (Ş ekil 2.14).



Ş ekil 2.14. Flask durumda kavernoza sinüzoidler.

2- Faz I : Dolum Fazı (Latent Evre)

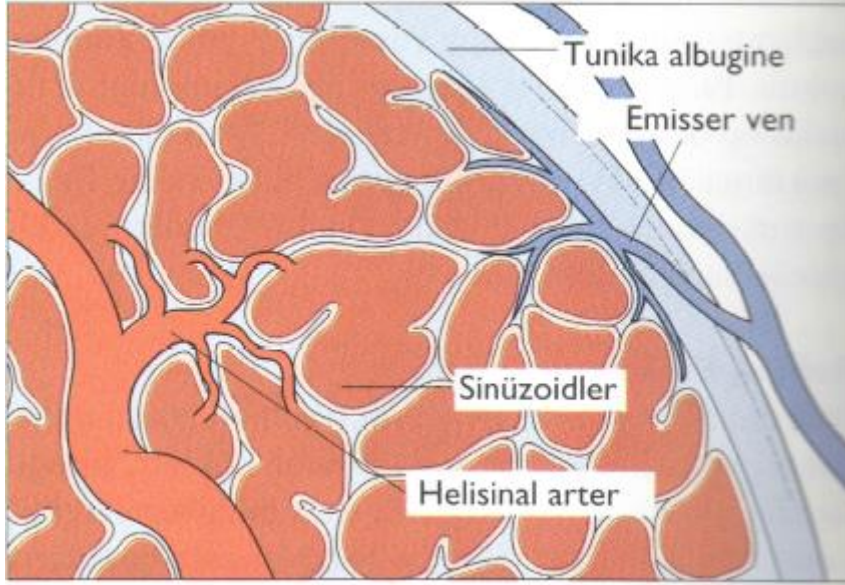
Parasempatik uyarı arteriyel dilatasyona ve trabeküler gevş emeye neden olmuştur, dolayısıyla kan hem sistolde hem de diastolde dolmaya baş lar; akım hız ı 30 cm/sn'den daha fazladır. İntrakavernoza basınç ta daha bir artış olmamıştır. Bu evre 30 sn ile birkaç dakika arasında devam eder.

3- Faz II: Tñmesans Fazı

İntrakavernoza basınç yüks elir, arteriyel akımda röl atif bir artış olur. Ancak intrakavernoza basınç ın diastolik basınç ı geç tiğ i andan itibaren penis iç akımı sadece sistolde olur. Sinüzoidler geniş ledikçe subtunika venöz pleksuslar bir ölç üde baskılanır. Penis daha uzun, geniş ve pulsatildir.

4- Faz III: Tam Ereksiyon Fazı

İntrakavernozal basınç, sistolik basıncın % 90'ına kadar ulaşır (65-100 mmHg). Bu aşamada venooklüziv mekanizma sinüzoidal mesafelerin dolmasına bağlı olarak devreye girer. Baskılanan subtunikal venöz pleksustan emisser venlere kan geçişi minimale iner. Penis iç akımı azalmıştır ancak flask evredekinden daha yüksektir. Kan gazları arteriyel düzeydedir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Ereksiyon sırasında kavernoza sinüzoidler.

5- Faz IV: Rijit Ereksiyon Fazı

Bu evrede pudental sinirin uyarılması ile iskiokavernöz kaslar kasılarak intrakavernozal basıncın sistolik kan basıncının üzerine çıkmasını sağlar (300 mmHg)(Şekil 2.16). Penis iç akımı durur, emisser venler kapanır. Fizyolojik bir priapizm hali meydana gelir. İskiokavernozal kas istemli olarak veya bulbokavernöz refleksin (penetrasyon sırasında rijiditeyi sürdürmeye yardımcı olur) etkisiyle kasılabilir.

6- Faz V: İnisiyal Detümesans Fazı

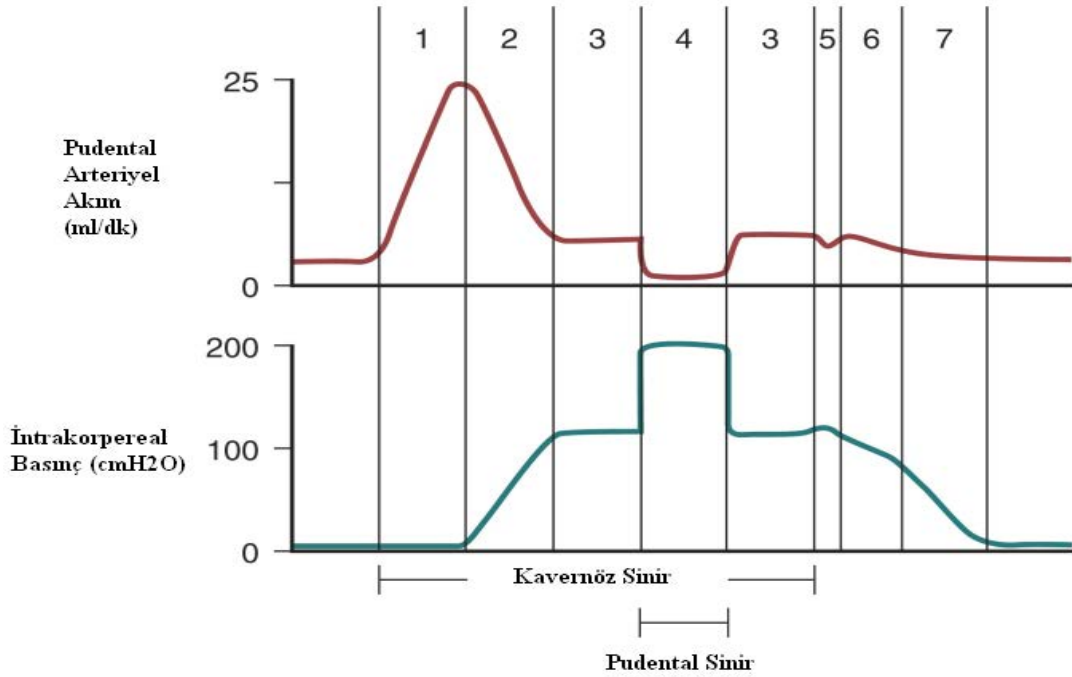
Olasılıkla, venöz dış akımı sağlamak için sempatik uyarıyla bir intrakavernozal basınç artışı vardır.

7- Faz VI: Yavaş Detümesans Fazı

Trabeküler düz kas kasılır ve helisiyal arterler daralır; intrakavernozal basınç düşerek subtunikal venlerdeki kompresyon azalır. Venöz dış akım artar.

8- Faz VII: Hızlı Detümesans Fazı

Sempatik uyarı, hem arteriyel iç akımın hem de intrakavernozal basıncın hızla yükselmesine yol açar, venöz dış akım artar ve hızla detümesans oluşur.



Şekil 2.16. Penil ereksiyon ve detümesans esnasında kan akımı ve intrakavernöz basınç değişiklikleri.

2.4. Erektile Disfonksiyon Nedenleri

2.4.1. Psikojenik nedenler

Genellikle psikojenik ED, 40 yaş altındaki gençlerde ortaya çıkmaktadır. Psikojenik ED oranı 50 yaş üstü erkeklerde yaklaşık %10 iken, tüm ED'li hastaların %45'inde psikojenik sorunlar vardır ⁹⁸. Seksüel davranışlar ve penil ereksiyon; hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteks tarafından kontrol edilir. Bundan dolayı uyarıcı yada inhibe edici mesajlar ereksiyonu kolaylaştırmak yada engellemek için spinal ereksiyon merkezlerine aktarılabilir. Psikojenik nedenle; depresyon ve anksiyete, önceki travmatik cinsel deneyimler, kendine güvensizlik, cinsel rolde

kuşukular gibi emosyonel problemler, eşteki fiziksel bozukluklar ve çekiciliğin kaybolması gibi nedenler yanında, ailesel geçimsizlik yada kültür farklılığı, cinsel mitler yada iş stresi gibi sosyoekonomik faktörler de olabilir. Psikojenik ED’de ereksiyonun inhibisyonunu açıklayan iki olası mekanizma; normal suprasakral inhibisyonun aşırılığı şeklinde beynin spinal ereksiyon merkezinin direkt inhibisyonu yada penis düz kas tonusunu arttırarak ereksiyon için gerekli gevşemeyi engelleyen aşırı sempatik deşarj ve yükselmiş periferik katekolamin seviyelerinin etkili olduğu şeklindedir ⁹⁹. Klinik olarak, serum norepinefrin seviyesinin psikojenik ED olanlarda, normal kontrol yada vaskülojenik ED’si olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir ¹⁰⁰.

2.4.2. Organik nedenler

1- Vasküler Patolojiler

Orta yaşın üzerindeki erkeklerde, ED genellikle vasküler kaynaklıdır ve tüm etyolojik faktörlerin %40-50’sini oluşturmaktadır. Genel popülasyona göre, ED’li erkeklerde pudental arter lezyonlarına sık rastlanılmaktadır ¹⁰¹. Bunun dışında, iskemik kalp hastalığı, arteriyel ayak hastalığı gibi aterosklerotik hastalıkları bulunan erkeklerde, ED daha sık görülmektedir. Ayrıca ED ve kardiyovasküler hastalıklar; hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolestero-lemi, ve sigara içimi gibi benzer risk faktörlerine sahiptir ^{13,102}. Bu bulgular ED’nin vasküler hastalıkların başka bir formu olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada, düşük penil brakial basınç indeksinin; miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay için bir prediktif faktör olabileceğini gözlemlenmiştir ¹⁰³. Hipogastrik-kavernöz-helisin arter dallanmasında ateroskle-rotik yada travmatik tıkanıklık yapan arteriyel hastalıklar; sinüzoidal boşluklara perfüzyon basıncını ve arteriyel kan akımını azaltarak, maksimum ereksiyona kadar geçen zamanı uzatır ve erekte penisin rijiditesini azaltır. Arteriyojenik ED’li hastaların birçoğunda, penil perfüzyonun azalması yaygın aterosklerotik sürecin bir parçasıdır. Ateroskleroza olan ED’li hastaların arteriyografisinde; internal pudental, penil ve kavernöz arterlerde bilateral diffüz patolojik tutulum olduğu gözlemlenmiştir. Penil yada kavernöz arterlerdeki fokal stenoz, daha çok pelvik yada perineal künt travmaya maruz kalmış genç hastalarda izlenir ¹⁰⁴. Uzun mesafeli bisiklete binme nörojenik ve vasküler ED için bir risk faktörüdür ¹⁰⁵. DM’li ve yaşlı erkeklerin kavernöz

arterlerinde intimal proliferasyon, kalsifikasyon ve lümen stenozu ile birlikte fibrotik lezyon insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Nikotin sadece penisin kan akımını azaltarak değil, aynı zamanda korporal düz kas gevşemesini ve böylece normal venöz oklüzyonu engelleyerek erektil fonksiyonu olumsuz yönde etkileyebilir ¹⁰⁶. ED oranının günde 1 paket sigara içenlerde 30. yılda, günde 2 paket içenlerde ise 15. yılda %70 düzeyinde olduğu rapor edilmiştir ⁹⁸.

Kavernöz cisimlerden olan venöz dönüşün kontrolsüz olması sonucu, kan kavernöz cisimlerde tutulamamakta ve ereksiyon gerçekleşmemektedir. Bu grup patolojiler tüm ED olgularının % 20-25'ini oluşturur. ED'nin önemli bir nedeni olan venookluzif disfonksiyon aşağıda sayılan patofizyolojik süreçleri takiben oluşabilir:

1. Korpus kavernozumları drene eden geniş venöz kanalların varlığı yada gelişimi
2. Tunika albugineada dejeneratif değişiklikler (Peyroni hastalığı, ileri yaş, DM) yada travmatik hasar (penil fraktür) sonrası oluşan subtunikal ve emisser venlerin yetersiz kompresyonu. Peyroni hastalığında elastikiyetini kaybetmiş tunika albuginea, emisser venlerin kapanmasına engel olabilir ^{107,108}. Tunika albuginea elastik liflerinin azalması ve mikro yapısının değişmesi bazı erkeklerde ED'ye katkıda bulunabilir. Peyroni hastalığı için cerrahi uygulanan hastalarda da nadiren görülebildiği gibi subtunikal areolar tabakadaki değişiklikler venookluzif mekanizmayı bozabilir.
3. Trabekül, kavernöz düz kas ve endotelyumun fibroelastik içeriğindeki yapısal değişiklikler venöz kaçağa yol açabilir.
4. Yetersiz nörotransmitter salınımının olduğu yada aşırı adrenerjik tonusa sahip anksiyeteli bireylerde, yetersiz düz kas gevşemesi ve buna bağlı sinüzoidlerin yeterli genişleyememesi ve subtunikal venüllerin yetersiz kompresyonu ED ile sonuçlanabilir. α adrenerjik reseptörlerde ki değişiklik yada NO salınımındaki azalmanın, düz kas tonusunu arttırabileceği ve endojen kas gevşeticilerine bağlı gelişen relaksasyonu azaltabileceği gösterilmiştir ¹⁰⁹.
5. Edinsel venöz şantlar; priapizmin operatif düzeltilmesi, glans/kavernozal cisim yada kavernöz cisim/spongioz cisim arasında ki kalıcı şantlar ED'ye neden olabilir.

2- Nörojenik Nedenler

Nörojenik nedenler, ED etiyojisinde %10-20 oranında yer tutar. Medial preoptik alan (MPOA), paraventriküler nükleus ve hipokampus, penil ereksiyon ve seksüel dürtü için önemli integrasyon merkezleridir. Bu bölgeleri etkileyen Parkinson hastalığı, inme, ensefalit yada temporal lob epilepsisi gibi patolojik durumlar sıklıkla ED ile birlikte dir. Parkinson hastalığının erekt il fonksiyon üzerine olan olumsuz etkisi dopaminerjik yollardaki dengesizlik sonucu meydana gelebilir. Tümör, demans, Alzheimer hastalığı, Shy-Drager sendromu ve travma ED'nin eşlik ettiği diğ er önemli beyin lezyonlarıdır.

Spinal kord travmalı hastalarda erekt il fonksiyonun derecesi büyük ölçüde spinal lezyonun niteliği, yeri ve yaygınlığına bağılıdır. Spinal kordun üst motor nöron komplet lezyonlarında refleks ereksiyon %95 oranında korunurken, alt motor nöron komplet lezyonlarında ise %25 oranında ereksiyon sağlanabilir ¹¹⁰. Refleks ereksiyonun korunmasında sakral parasempatik nöronların önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte torakolomber yol, sinaptik bağılantılar aracılığıyla sakral lezyona bağılı kayıpları kompanse edebilir. Spinal seviyedeki diğ er hastalıklar (spina bifida, disk hernisi, siringomyeli, tümör, transvers myelit, ve multipl skleroz gibi) afferent yada efferent sinir yollarını benzer şekilde etkileyebilir ¹¹¹.

3- Travma ve Cerrahi Sonrası ED

Radikal prostatektomi veya sistoprostektomi sonrası gelişen ED'nin mekanizması genellikle nörojenik olup, vasküler nedenlere bağılı olarak da ortaya çıkabilir. Radikal cerrahi sonrası pelvik pleksusta veya prostatın posterolateralindeki kavernoza l sinirde genellikle nörojenik lezyon oluşabilir. Önceleri radikal prostatektomi veya mesane ameliyatları sonra-sında ED sıklığının %100'e yakın olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, günümüzde sinir koruyucu tekniklerin gelişmesiyle birlikte bu oran; cerrahi kliniğ e, klinik ve patolojik evreye veya hastanın yaşına bağılı olarak %35 ile %68 arasında değışmektedir ^{112,113}.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeni ile transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) geçirenlerde ED prevalansı %4-10 arasında değışmektedir ¹¹⁴. Kavernöz sinir prostatik üretra seviyesinde saat 5 ve 7, membranöz üretra seviyesinde saat 3 ve 9, penil üretrada ise saat 11 ve 1 hızında seyretmektedir. TUR-P sırasında sinirler

kullanılan enerjiye bağılı olarak transforme olabilir. Kavernöz sinir geçiş noktalarında derin rezeksiyon ve kaogülasyon yapılması ereksiyon kaybına yol açabilir.

Rektum kanseri sonrasında yapılan abdominoperineal rezeksiyonlarda %59 oranında ED geliştiği bildirilmiştir ¹¹⁵. Retroperitoneal lenf bezi diseksiyonu ve lumbal sempatektomi sonrasında, aorta-iliak ve aorta-femoral cerrahi sırasında, refleks ereksiyon yollarının zarar görmesi ile %10-20 oranında ED gelişir ¹⁰⁷. Kafa travması veya intrakraniyal patolojiler nedeni ile yapılan ameliyatlarda, limbik sistemin etkilenmesi, hipotalamo-hipofizer aksın tahrip olması ve hormonal kontrolün değişmesi ED'ye sebep olabilir ^{107,115}. Perineal travma (ata biner tarzda) ve penis fraktürü gibi, penisin anatomik yapısında bozukluklara yol açan travmalar sonrasında ED gelişebilir. Ek olarak posterior üretra rüptürlerine yol açan travmalar, ereksiyonun refleks yollarının harabiyetine yol açarak % 10-50 oranında ED gelişmesine neden olabilir.

4- Endokrinolojik Nedenler

ED'li hastalarda hipogonadizm sıklıkla görülebilen bir patolojidir. Hipotalamo-hipofizer akstaki herhangi bir bozukluk hipogonadizm ile sonuçlanabilir. Hipogonadotropik hipogonadizm konjenital olabileceği gibi tümör yada travmaya bağılı olarak da görülebilir. Hipergonadotropik hipogonadizm ise tümör, travma, cerrahi yada kabakulak orşiti gibi olaylar neticesinde gelişir. Hipofiz adenomu yada ilaca bağılı gelişen hiperprolaktinemi de ED'ye yol açabilir. Hiperprolaktinemi olgularında; libido azalması, ED, galaktore, jinekomasti ve infertilite gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Yüksek serum prolaktin seviyeleri, gonadotropin salgılatıcı hormon seviyelerini baskılayarak testosteron seviyelerini düşürmek suretiyle etki eder.

ED hem hipertiroidi hem de hipotiroidi ile birlikte görülebilir. Hipertiroidi sıklıkla dolaşımdaki östrojen seviyesi artışına bağılı olabilecek libido azlığı ile, daha nadir olarak da ED ile birlikte. Hipotiroide testosteron bağlayıcı globulin azaldığı için plazma testosteronu azalmıştır. Sonuçta hipotiroidi düşük testosteron salınımı ve yüksek prolaktin seviyesine neden olarak ED'ye katkıda bulunabilir. Östrojen tedavileri, androjen sentez bozuklukları ve androjen rezistansı diğer nadir ED nedenleridir.

5- Diabetes Mellitus ve ED

DM tüm dünyada yaygın olarak karşılaşılan ve prevalansı %0,5-2 arasında değişen kronik bir hastalıktır. ED prevalansı diabetik erkeklerde 3 kat daha sıktır (%28 / %9,6) ¹³. Diyabetik ED daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve hastalık süresiyle birlikte görülme sıklığı artmaktadır. ED, nöropatisi olan DM'li erkeklerde daha sık görülmekle birlikte vasküler hastalıklar ile olan ilişkisi açık değildir. DM, psikolojik fonksiyonları, merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını, androjen salgılanmasını, periferik sinir aktivasyonunu, endotelial hücre proliferasyonunu ve düz kas hücre kasılmasını etkileyen birçok fizyopatolojik bozukluk yoluyla ED'ye neden olmaktadır ¹¹⁶.

Diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığı zaman diabetik erkeklerde büyük damar aterosklerotik hastalığı 40 kat daha fazla görülmekte olup, DM sıklıkla ED'ye eşlik etmektedir. DM'li erkeklerde, uyku sırasında görülen gece ereksiyonlarının sayı ve rijiditesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Yine bazı çalışmalarda DM'li erkeklerde %75-100 arasında değişen oranlarda penil arteriyel yetersizlik saptanılmıştır ¹¹⁷.

Diyabetik erkeklerin kavernoza dokularında ultrastrüktürel değişikliklerin varlığı gösterilmiştir. Bunlar; düz kas hücre düzeyinde olan azalma, artmış kollajen oranı, bazal laminada kalınlaşma ve endotelial hücre kaybı olarak özetlenebilir ¹¹⁸. Ayrıca çeşitli çalışmalarda endotelial ve nöronal NO aracılığı ile gerçekleşen relaksasyon yanıtlarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Nörojenik NO formasyonunun, diyabetik ve vasküler ED'li erkeklerde nonvasküler ED'li hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. Tüm bu bulguları açıklayan olası bir etyoloji diyabetiklerde görülen artmış ileri evre glikolizasyon son ürünleri (Advanced Glycation End Products–AGE) düzeyleridir. Yine birçok çalışmada, serbest oksijen radikallerinin üretiminin diyabette artması sonrası NO salınımı ve sonuç olarak da vazodilatatör yanıtın azalmasına neden olan mekanizmaları gösteren kanıtlar mevcuttur.

6- Yaşlanma ve Kronik Hastalıklarda ED

Yapılan çalışmalarda sağlıklı erkeklerde yaşla birlikte seksüel fonksiyonlarda ilerleyici tarzda bir bozulmanın olduğu gösterilmiştir. Yaşla birlikte, ereksiyona kadar geçen zamanda uzama, ereksiyonda zayıflama, güçlü ejakülasyon kaybı,

ejakulat volümünde azalma ve iki cinsel ilişki arasındaki dinlenme periyodunda uzama gibi bir dizi değişikliklerin varlığı gösterilmiştir.

Hipertansiyon, ED gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür ¹¹⁹. Hipertansiyon sonrası gelişen iskemik kalp hastalığı ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar ED prevelansını arttırmaktadır. ED, hipertansiyon nedeni ile tedavi edilen hastalarda daha sık görülmektedir.

Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli (KBY) erkeklerde şiddetli ED prevelansının % 45 olduğu bildirilmiştir ¹²⁰. Risk; artan yaş, DM ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanılmaması ile artmaktadır. Kalıcı üremi, hipotalamus – hipofiz - testis seks hormonu ekseninde bozulma, hiperprolaktinemi, ateromatöz hastalıkta artış ve psikolojik faktörler gibi birçok fizyopatolojik etki ED gelişimine yol açmaktadır ¹²¹.

Tüberküloz, tümörler, lösemi gibi kronik hastalıklar da libido kaybına ve ED'ye yol açabilir. Özellikle ince arterleri tutan sklerodermada penil arterlerin etkilenme oranı %60 düzeyindedir ^{98,108}. Yine brusella hastalarında yapılan bir çalışmada hastalık süresi ile paralel olarak %68 oranında ED geliştiği rapor edilmiştir.

7- İlaçlara Bağlı ED

Çeşitli sınıflardaki terapötik ilaçlar istenmeyen bir yan etki olarak ED'ye yol açabilir. İlaçların çoğunun etki mekanizması bilinmemek ile beraber genel olarak penil düz kas yapısının santral nöroendokrin yada lokal nörovasküler kontrolü ile etkileşen ilaçlar ED'ye yol açma potansiyeline sahiptir. Metildopa, klonidin (α_2 reseptör uyarımı ile hipotalamik merkez inhibisyonu) ve reserpin (katekolaminlerin ve 5-HT'nin depolarını veziküler monoamin taşıyıcısı I ve II'yi bloke ederek azaltır) gibi santral etkili sempatotiklerin seksüel disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Fenoksibenzamin ve fentolamin gibi α blokerler anejakülasyon yada retrograd ejakülasyona neden olabilir. Beta blokerlerinde muhtemelen sedasyon, uyku bozukluğu ve depresyon gibi santral yan etkileri nedeniyle seksüel bozukluğa yol açabileceği düşünülmektedir. Spironolakton alan hastaların %4-30'unda ED olduğu, libido kaybı, jinekomasti ve mastodini gibi bulguların bu tabloya eşlik ettiği bildirilmiştir. Trankilizanlar yada antipsikotikler; sedasyon, antikolinerjik etki, merkezi antidopaminerjik etki, α adrenerjik antagonist etki ve prolaktin salınımı gibi etkileri ile ED'ye yol açıp, libidoyu azaltır ve ejakülasyon bozukluklarına neden olur.

Trazodon ve bupropion dışında başlıca dört grup antidepresan ilaçların (trisiklik, heterosiklik, selektif serotonin reuptake inhibitörleri ve monoaminoksidaz inhibitörleri) hemen hepsinin ED ve ejakülasyon bozukluklarına yol açtıkları bilinmektedir. Simetidin, antiandrojen etki ve prolaktin seviyesini yükselterek ED'ye neden olduğu bilinmektedir. Öte yandan östrojenler, ketokanazol, siproteron asetat gibi antiandrojen ilaçlar ve antineoplastikler de ED'ye neden olabilir.

Sigara içimi vazokonstrüksiyon ve kavernoöz düz kasları kasıcı etkisi ile penil venöz kaçağa neden olabilir. Alkol, az miktarda alındığında vazodilatatör etkisi ve anksiyeteyi baskılamasından dolayı ereksiyonu ve seksüel isteği olumlu yönde etkiler. Ancak yüksek dozlarda alındığı zaman santral sedasyon, libido kaybı ve geçici ED'ye neden olabilir. Kronik alkolizm; karaciğer disfonksiyonu, libido kaybı, testosteron azalması, östrojen seviyesinde artış ve penil sinirleri etkileyebilecek alkolik polinöropatiye neden olabilir.

8- Priapizm ve Peyronie Hastalığı İle İlişkili ED

Priapizm, seksüel uyarı sonrasında devam eden yada seksüel uyarı ile ilişkili olmayan patolojik bir penil ereksiyon durumudur. Orak hücreli anemi, travma, neoplaziler, lösemi, intrakavernozal injeksiyon, total parenteral beslenme ve ilaçlar (antidepresanlar, antipsikotikler, α blokerler –prazosin-, heparin, warfarin, kokain, vb.) priapizme neden olan ajanlardır. Priapizm gelişen hastalarda %11 oranında ED görüldüğü bildirilmiştir ¹⁰⁸.

Peyronie hastalığı penis anatomisini etkileyen patolojilerdendir. Peyronie hastalığında ED insidansı hastalığın şiddeti ile orantılıdır. Plak nedeniyle %5-7 oranında nokturnal penil tūmesans anormalliklerinin geliştiğı bildirilmiştir ¹⁰⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmada; ağırlıkları 340 ile 490 gr arasında değişen, 18-20 haftalık toplam 25 adet yetişkin erkek Wistar rat kullanılmıştır. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Hayvan Etik Kurul onayı alındı. Her bir rat için çalışma öncesinde kuyruk kan örnekleri alınarak, serum kreatinin ve kan üre azot (Blood Urea Nitrogen - BUN) değerleri saptanıldı. Çalışmadaki ratlar 3 gruba ayrıldı: **1. Kontrol Grubu** (n=8), **2. KBY Grubu** (n=9) ve **3. KBY + Kronik Sildenafil Tedavisi Grubu** (n=8). Ratlara, çalışma süresince ad libitum diyet verildi. 1. ve 3. aylarda kuyruk kan örnekleri alınarak serum kreatinin ve BUN değerleri tespit edildi.

2. ve 3. grup ratlarda, kronik böbrek yetmezliği modeli literatürde belirtildiği gibi tek taraflı total ve karşı taraf 5/6 nefrektomi yapılarak oluşturuldu. Ratlara, 80 mg/kg Ketamin ve 5 mg/kg Xylasin ile genel anestezi uygulandı. Ardından önce sağ böbrek flank insizyon ile ortaya konuldu ve adrenal gland serbestlenerek uzaklaştırıldı. Takibinde renal arter, ven ve üreter bağlanarak sağ total nefrektomi yapıldı. Aynı seansta sol flank kesi ile sol böbrek ortaya konularak parsiyel nefrektomi uygulandı. Bu amaçla, renal arter diseke edilerek görüldü ve sonrasında üst yada alt polar segmental dalları ipek sütür ile bağlanarak iskemi hattı görüldü. İskemi hattı yetersiz olması durumunda bipolar elektrokoter yardımı ile kortikal doku eksize edildi. Böylece %85'den fazla renal kortikal dokunun uzaklaştırılması sağlandı. Postoperatif analjezi için 20 mg/kg tramadolol 2x1 /gün intraperitoneal olarak 48 saat süre ile verildi. Ayrıca 3. gruptaki ratlara, 5 mg/kg sildenafil 1x1 /gün peroral olarak 3 ay boyunca verildi.

Çalışma sonunda tüm gruplardaki ratlara erektile kapsitelerinin değerlendirilmesi amacı ile kavernoza sinir stimülasyonu (KSS) uygulanmıştır. Ratların penil kavernoza dokularında, lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan Malondialdehit (MDA), doku glikasyon düzeyini gösteren 5-hidroksimetilfurfural (AGE's/5HMF), cGMP, nNOS ve iNOS protein ekspresyon seviyeleri biyokimyasal olarak analiz edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kavernozal sinir stimölasyon protokolü

Ratlar, 50 mg/kg sodyum pentobarbital'in intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi sağlandıktan sonra cerrahi masaya alındı. Havalandırma için trakeaya PE-240 polietilen tüp yerleştirildi ve %95 O₂ ile %5 CO₂'den oluşan zenginleştilmiş oda havası kullanıldı. Karotid arterlerden biri PE-50 tüp ile kanüle edilerek, arteriyel basınç ölçmek için basınç algılayıcı (MAY GTA0303 General Transducer Amplifier, Turkey) kullanıldı. 25 gauge bir iğne 250 U/ml heparin ile doldurularak penis krusuna yerleştirilen PE-50 polietilen tüp ile başka bir basınç algılayıcıya bağlantısı yapıldı. Sistemik ortalama arteriyel basınç (OAB) ve intrakavernozal basınç (İKB) ölçümlerinin bir bilgi elde etme sistemi (BioPac Systems MP150, CA, USA) ile kayıtları yapıldı. Ratlar karın ön yüzünden orta hat insizyon ile açıldı, mesane ve prostat eksplere edildi. Prostat posterolateralinde ki kavernozal sinir ve major pelvik ganglion ortaya çıkarıldı; paslanmaz çelik bipolar hook ile 2,5-5-7,5 Volt (V) ve 15 Hertz (Hz)'de stimölator (MAY STPT03 Research Stimulator, Turkey) ile elektrik stimölasyonu yapılarak sinir uyarıldı. Kavernozal sinir stimölasyonu sonrası elde edilen İKB/OAB ve total ereksiyon süresi basıncı (Total İKB- mmHg.sn) sonuçları kullanılarak erektil kapasite değerlendirildi.

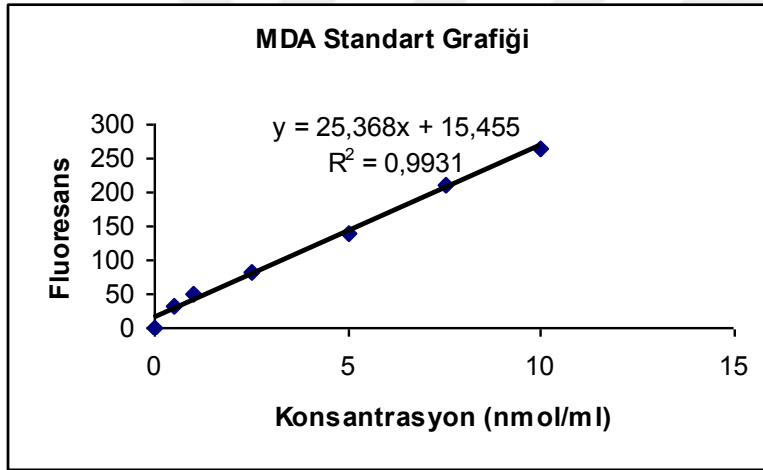
3.2.2. Kavernozal doku MDA ölçümü

Korpus kavernozum doku hasarının gösterilmesi amacıyla ölçülen MDA seviyesi için, Wasowicz, Neve ve Peretz'in metodu kullanıldı. Metodun temel prensibi; lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA'nın 2-tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmesi ile oluşan bileşiğin, bütanol fazına ekstrakte edilerek 525 nm eksitasyon ve 547 nm emisyon dalga boyunda spektrofotometrede okunması esasına dayanır.

Numunelerdeki MDA içerikleri, standart solusyonu olan Malondialdehit bis dimetil asetal'in kullanıldığı standart grafiği ile tespit edildi. Bu amaçla, 0, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10 nmol/ml konsantrasyonlarında hazırlanan standart solusyonlar, numuneler için kullanılan aynı deney prosedürü ile çalışıldı. Standartlar aynen numune gibi çalışıldıktan sonra standartların absorbansı 525 nm eksitasyon, 547 nm emisyon dalga boyunda spektrofotometrede okundu ve lineer bir standart grafiği elde edildi (Şekil 3.1).

Penil doku parçalanıp 20 mg doku tartıldıktan sonra, 0,1 M sodyum fosfat tamponu (pH: 7,4) ile yıkandı. Dokular 1 ml sodyum fosfat tamponu içinde homojenize edildi. Homojenat 2500 x g ve 4°C’de 15 dakika santrifüj edildikten sonra, süpernatant MDA ölçümü için kullanıldı.

0,05 ml süpernatant, 1 ml distile su ve 1 ml TBA ile muamele edildikten sonra tüpler sıkıca kapatılarak iyice karıştırıldı. Daha sonra tüpler 1 saat boyunca 100°C sıcak su banyosunda kaynatıldı ve 1 saat sonra musluk suyu altında soğutuldu. Ardından 0,025 ml HCl ve 3 ml n-bütanol eklenerek tüpler 3-4 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra 10 dk 3000 x g’de santrifüj edildi. Tüpün üst kısmında oluşan faz alındı ve spektrofotometrede 525 nm eksitasyon, 547 nm emisyon dalga boyunda okundu. Standart grafiğine göre hesaplanan MDA içerikleri, Lowry metodu ile ölçülen protein miktarına oranlandı. Kavernözal MDA düzeyleri, nmol/mg protein olarak verildi.



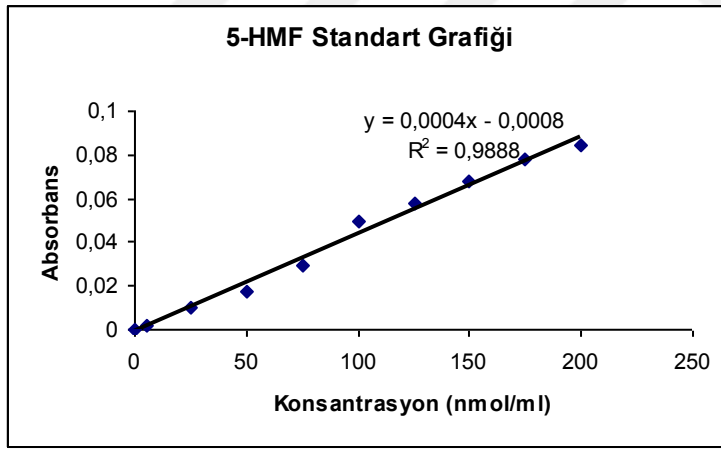
Şekil 3.1. MDA standart grafiği.

3.2.3. Kavernözal doku 5-HMF ölçümü

Doku glikasyon düzeyi, modifiye edilen Kasai yöntemi kullanılarak ölçüldü. Proteinlerin glikasyon derecesi proteinlere ketoamin bağı ile bağlı heksozlara özgü kalorimetrik bir yöntem ile ölçülebilir. Bu yöntemde, asit ortamda karbonhidratlar ısıtılarak 5-hidroksimetilfurfural (5-HMF) açığa çıkarıldıktan sonra, ortama 2-tiyobarbitürik asit (2-TBA) eklenerek renk oluşumu sağlanır. Oluşan renkli solüsyon spektrofotometrik olarak ölçülür.

20 mg penil doku tartılarak üstüne 5 ml oksalik asit eklendi ve 5 saat 100°C su banyosunda kaynatıldı. Bu sürenin sonunda tüpler su banyosundan alınarak buz içinde soğutuldu. Proteinlerin presipitasyonu için tüplere 3 ml soğuk, %40'lık trikloroasetik asit (TCA) eklendi. Tüpler 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatandan 2 ml alınıp üzerine 500 µl 0,05 M TBA eklendi. Numuneler 37°C'lik su banyosunda 30 dakika inkübe edildi. Tüm numuneler 443 nm'e spektrofotometrede ölçüldü.

5-HMF standart grafiğini çizebilmek için; 25,2 mg 5-HMF, 1 lt 0,33 M oksalik asitte çözülerek 200 nmol/ml'lik 5-HMF solüsyonu hazırlandı. Konsantrasyonları 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 nmol/ml arasında değişen 9 farklı dilüsyonda 5-HMF standart solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan standartların absorbansı 400-500 nm dalga boylarında spektrofotometrede tarandı ve en yüksek absorbans 443 nm'de saptandı. Tüm standartların 443 nm de absorbansları ölçülerek bir standart grafiği elde edildi. Numunelerin 5-HMF içeriği bu standart grafiği kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar nmol/mg doku olarak verildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 5-HMF standart grafiği.

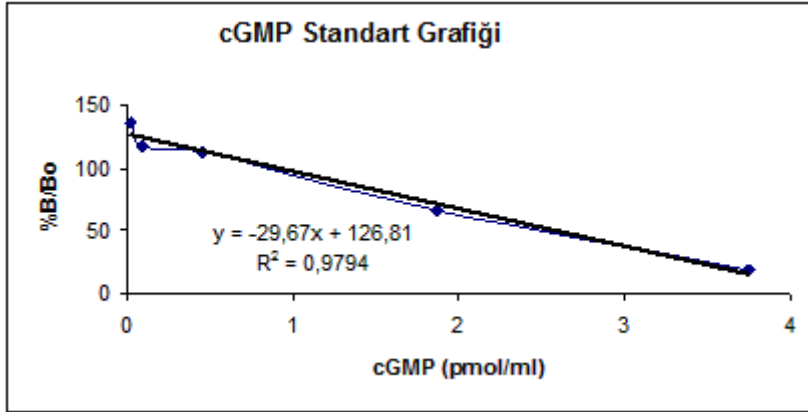
3.2.4. Kavernozal doku cGMP düzeyi ölçümü

Kavernozal dokuda cGMP tayini, Cayman Chemical'e ait Cyclic GMP Enzyme Immunassay Kit (Cat# 581021 • 96 wells) kullanıldığı enzim-bağlı immünosorbent ölçüm (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) yöntemi ile spektrofotometre ile ölçüldü.

Bu yöntem, serbest cGMP (numunedeki) ile asetilkolinesteraz enzimiyle işaretlenmiş cGMP'nin, cGMP'ye özgü sınırlı sayıda bağlama bölgesi bulunan spesifik antikora bağlanmak için yarışması prensibine dayanır (Kompetitif Enzim İmmunassay). Serbest (numunedeki) yada işaretli cGMP, ortamda bulundukları miktarla orantılı olarak daha önceden kuyuların kaplandığı anti-rabbit antikoruyla bağlanarak kompleks oluştururlar. Bağlanmamış olan molekülleri uzaklaştırmak için plate yıkanarak kuyulara asetilkolinesteraz substratını içeren Ellman's belirteci eklenir. Gerçekleşen reaksiyon sonrası oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 412 nm'de spektrofotometrede ölçülür. Bu rengin yoğunluğu kuyuda bağlı bulunan işaretli cGMP ile doğru, serbest cGMP ile ters orantılıdır.

150 mg penil doku tartıldı ve üzerine 150 µl %5'lik TCA eklenerek homojenize edildi. Numuneler, 1500 x g'de 4°C de 10 dakika santrifüj edildi; süpernatant ayrıldı ve cGMP ölçümü için kullanıldı. İnterferansı ortadan kaldırmak için eter ile pürifikasyon yapıldı. Pürifikasyon sonrası her kuyuya 50 µl numune pipetlenerek kit prosedürü uygulandı. Sonrasında tüm numuneler 412 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçüldü.

Kit içinde bulunan standartlar hazırlanarak cGMP standart grafiği çizildi. Numunelerin cGMP içeriği bu standart grafiği kullanılarak hesaplandı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. cGMP standart grafiği.

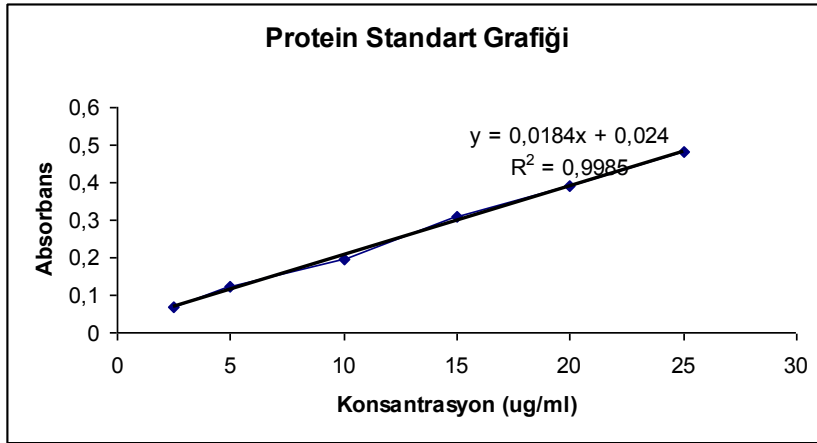
3.2.5. Kavernozal doku iNOS protein ekspresyonlarının ölçümü

Western blotting (WB) yöntemi kullanılarak iNOS protein ekspresyonları ölçüldü.

Penil doku öncelikle homojenize edildi. Bu amaçla penil doku, soğuk serum fizyolojik ile yıkandı, mikrosantrifüj tüpü içinde sıvı nitrojene atılarak dondurulduktan sonra nitro-jenden çıkarılıp, porselen havan içinde ezilerek toz haline getirildi ve tartıldı. 200 mg doku başına, içinde 10 µl proteaz inhibitörü bulunan 600 µl lizis tamponu eklendi ve 30'ar saniyelik 3 periyot halinde buz içinde sonike edildi. Homojenata 20 mM 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate (CHAPS) (Sigma/C5070) eklenerek 4°C'de 4 saat boyunca çalkalayıcı üzerinde inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, 14000 x g, 4°C'de 30 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda elde edilen pellete 600 µl proteaz inhibitörü içeren lizis tamponu eklenerek, tekrar 30 saniyelik 3 periyot halinde buz içinde sonike edildi. Daha sonra 14000 x g, 4°C'de 30 dakika boyunca santrifüj edildi. Sitozolik proteinleri içeren süpernatant iNOS ölçümü için ayrılıp WB analizi yapılana kadar -20°C'de saklandı.

Süpernatantlardaki protein miktarları Lowry metodu ile ölçüldü. Örnek ve standart tüplerine 10 µl protein çözeltisi, standart tüplerine standart çözeltiler, kör tüpüne de 10 µl distile su konuldu. Tüm tüplere 10 µl 1N NaOH ve 100 µl D reaktifi eklendi (D reaktifi: %2'lik Na₂CO₃'ten 10 ml, %1'lik CuSO₄'ten 0.1 ml ve %2 Na-K tartarat'tan 0.1 ml konularak hazırlandı). Tüpler iyice karıştırılarak, oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Ardından tüm tüplere 10 µl Folin-Fenol reaktifi eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta bekletildi. Absorbanslar 750 nm'de köre karşı okundu.

Standart çalışması, numune yerine 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 µg/ml'lik albümin kullanılarak yapıldı. Dokulardaki protein miktarı aşağıdaki standart grafiği kullanılarak hesaplandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Protein standart grafiği.

3.2.6. Kavernozal doku nNOS protein ekspresyonlarının ölçümü

nNOS protein ekspresyonları Western Blotting yöntemi ile ölçüldü. Western Blot analizi, spesifik bir proteinin kompleks bir karışım içerisinde moleküler ağırlığına ve yüküne göre ayrılmasını takiben spesifik antikor ile işaretlenmesi prensibine dayanmaktadır. Bu amaçla, doku homojenizatında bulunan tüm proteinler SDS-PAGE elektroforez ile ayrıştıktan sonra, blotting yöntemi ile nitroselülöz membrana aktarılır. Bu işlemin takibinde sırasıyla, nNOS'a spesifik primer antikor ve primer antikora özgü sekonder antikor ile inkübe edilen membran, sekonder antikor ile reaksiyona girebilen kemilüminesans reaktif ile muamele edilerek bantların görüntülenmesi sağlanır. Sonuç olarak, istediğimiz protein olan nNOS'a spesifik bantlar saptanarak bantların yorumlanması kontrol bantları ile kıyaslanarak yapılmıştır.

Prosedür, şu basamaklardan oluşur:

- Doku homojenizasyonu sonrası protein örneklerinin hazırlanması
- Poliakrilamid jel elektroforezi ile karışımdaki denatüre olmuş proteinlerin büyüklüklerine göre ayrımı
- Ayrılmış proteinlerin bir membrana aktarımı
- Membran üzerindeki nonspesifik bağlanmaların bloklanması ve primer antikor ilavesi ile spesifik proteinin işaretlenmesi
- Sekonder antikor-enzim konjugatı ile primer antikorun tanınması ve spesifik proteinin saptanması

3.3. İstatistiksel Analiz

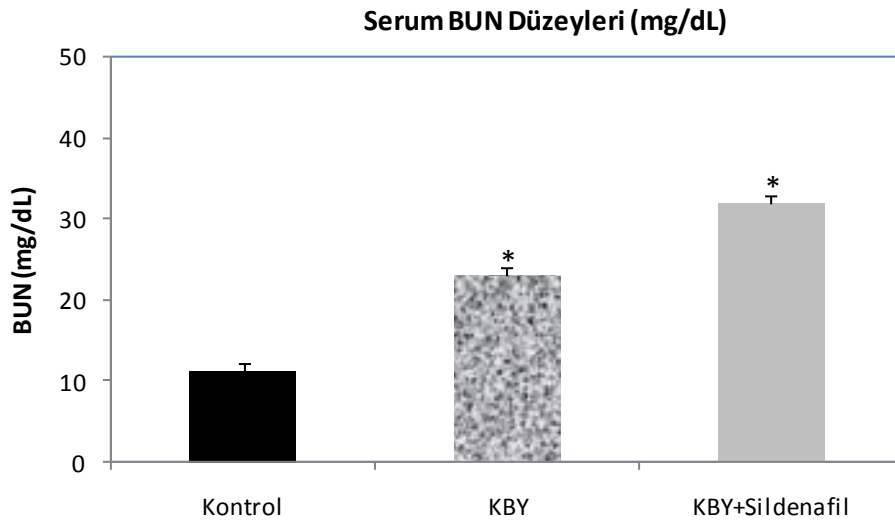
Denek sayısı her bir grupta 10'dan az olduğu için nonparametrik testler kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çoklu grup analizleri için Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmaları için ise Mann-Whitney testi kullanıldı. P değeri $< 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

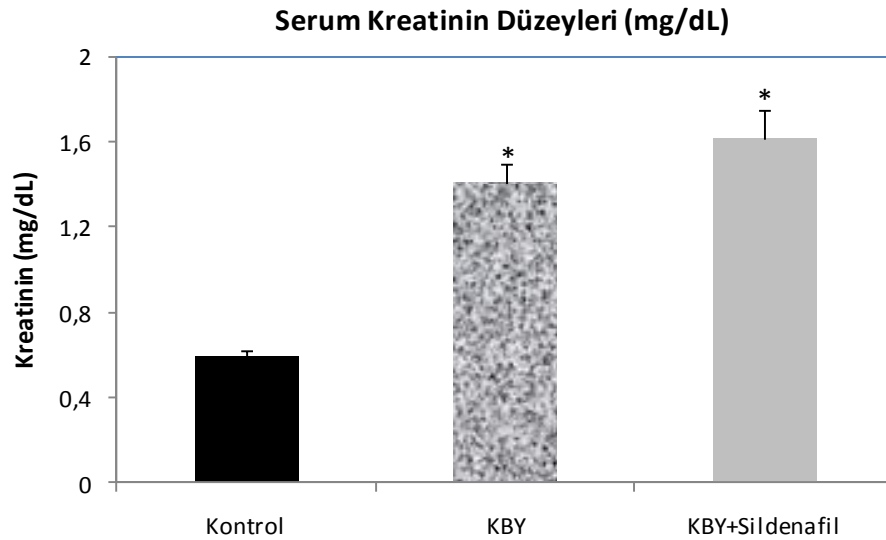
4.1. Serum BUN/Kreatinin Değerleri

Operasyon sonrası ratların 3. ay sonunda bakılan kuyruk kan örneklerinde serum BUN ve kreatinin değerlerinin kontrol rat kan örneklerine göre 2 kat ve daha fazla arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanıldı (Şekil 4.1 ve 4.2).



Şekil 4.1. Serum BUN değerleri.

* $p < 0,05$ Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.2. Serum kreatinin değerleri.

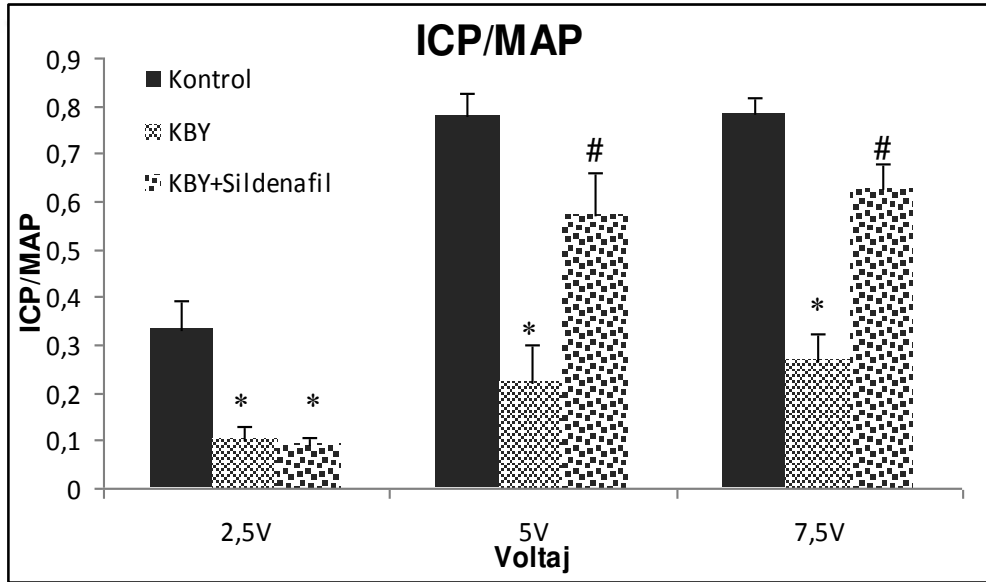
* $p < 0,05$ Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı

4.2. İntrakavernozal Basınç Değerleri

Kavernozal sinir stimulasyonu üç farklı voltajda (2,5 v, 5 v, 7,5 v) uygulandı. İKB/OKB değerleri Tablo 4.1’de ve grafiksel sonuçlar Şekil 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. İn Vivo İKB/OKB değerleri

Voltaj	Kontrol	KBY	KBY+Sildenafil
2,5 v	0,33	0,09	0,09
5 v	0,77	0,22	0,57
7,5 v	0,78	0,27	0,63



Şekil 4.3. İKB/OKB sonuçları

* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

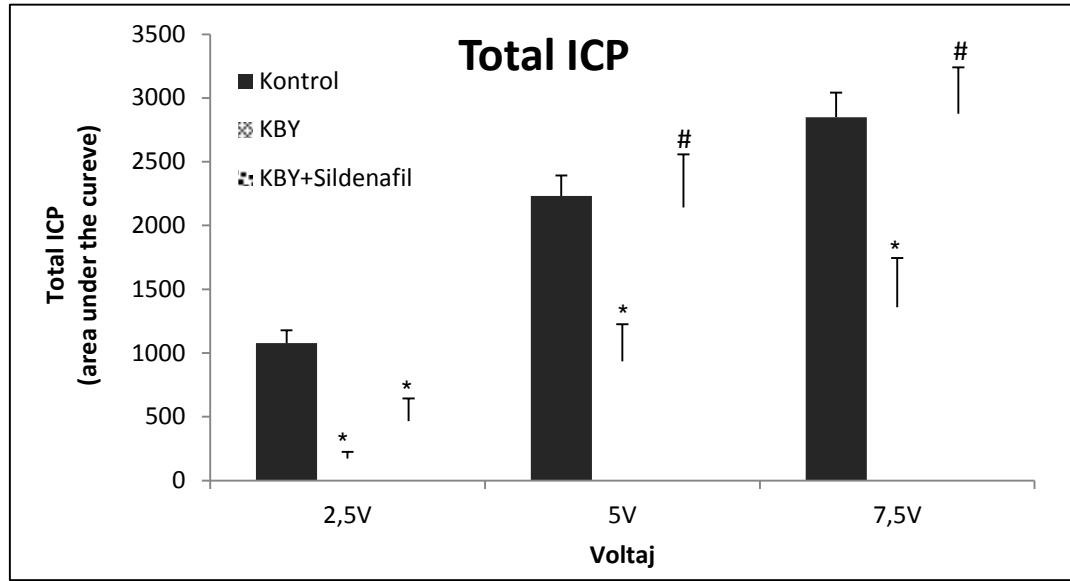
KBY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

İKB/OKB değerleri, her üç voltajda yapılan ölçümlerde KBY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak izlenildi ($p<0,05$). Sildenafil tedavisi verilen grupta ise, İKB/OKB değerlerinin yükseldiği ve özellikle 5 v ve 7,5 v’da yapılan ölçümlerde kontrol grubuna yaklaştığı görüldü. Bu iyileşme KBY grubu ile karşılaştırıldığında zaman 5 v ve 7,5 v’daki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılık gösteriyordu ($p<0,05$).

Total İKB (mmHg) ortalama değerleri Tablo 4.2’de ve grafiksel sonuçları Şekil 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Total İKB ortalama değerleri (mmHg).

Voltaj	Kontrol	KBY	KBY+Sildenafil
2,5 v	1079	172	465
5 v	2231	935	2143
7,5 v	2850	1359	2877



Şekil 4.4. Total İKB sonuçları.

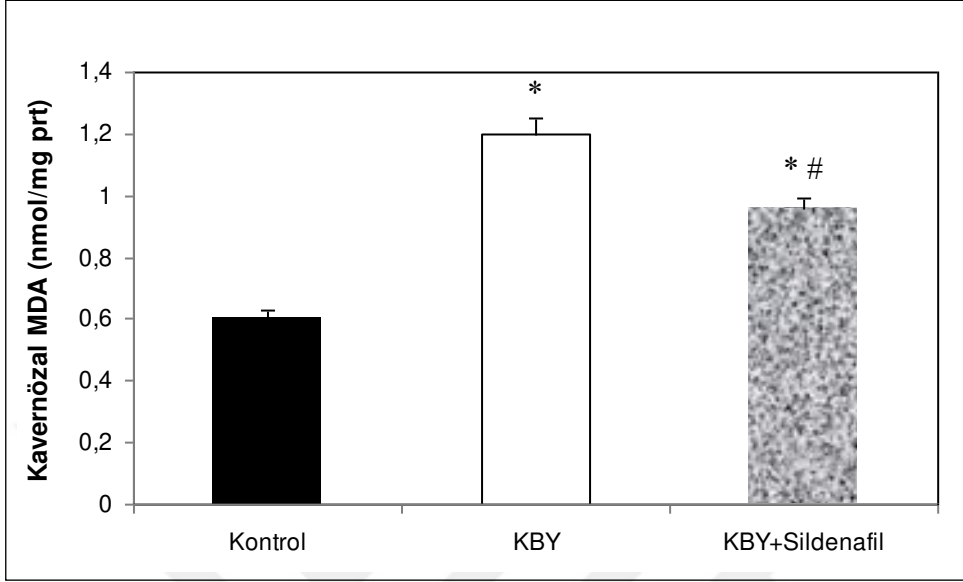
* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p < 0,05$

KBY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p < 0,05$

Total İKB değerlerinde her üç voltajda yapılan ölçümlerde, KBY oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğu görülürken, KBY oluşturularak sildenafil tedavisi verilen gruptaki ratlarda sadece 2.5 v’daki ölçümlerde anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p < 0,05$). Sildenafil tedavisi alan gruptaki ratlarda, total İKB değerlerinin kontrol grubuna yaklaştığı görüldü. Her üç voltaj değerinde yapılan ölçümlerde KBY grubuna göre kıyaslandığında sildenafil tedavisi total İKB değerlerini iyileştirmişti. Ancak bu düzelme sadece 5 v ve 7.5 v’daki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılık gösteriyordu ($p < 0,05$).

4.3. Korpus Kavernozum MDA Düzeyleri

Kavernöz dokudaki MDA düzeyleri Şekil 4.5’de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Kavernöz doku MDA düzeyleri

* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

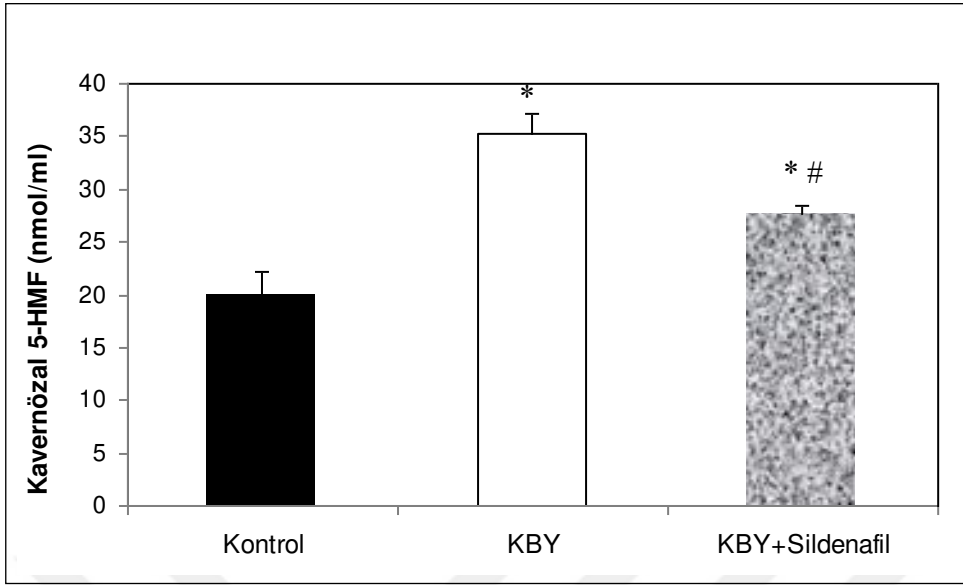
KBY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

Kavernözal doku MDA düzeyleri (nmol/mg prt) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KBY ve KBY-sildenafil tedavisi alan gruplarda anlamlı olarak artmış izlenildi ($p<0,05$). Buna karşın, KBY-sildenafil tedavisi verilen grupta ise KBY grubu ile karşılaştırıldığında MDA düzeylerinin azaldığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

4.4. Korpus Kavernozum 5-HMF Düzeyleri

Kavernöz doku 5-HMF seviyeleri (nm/ml) Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

5-HMF seviyeleri de MDA düzeylerine benzer şekilde kontrol grubuna göre kıyaslandığı zaman hem KBY hem de KBY-sildenafil tedavisi gruplarında artmış olarak izlenildi, bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Yine sildenafil tedavisinin kavernözal doku 5-HMF düzeylerinin azalttığı görüldü ve bu KBY grubu ile karşılaştırıldığında zaman istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).



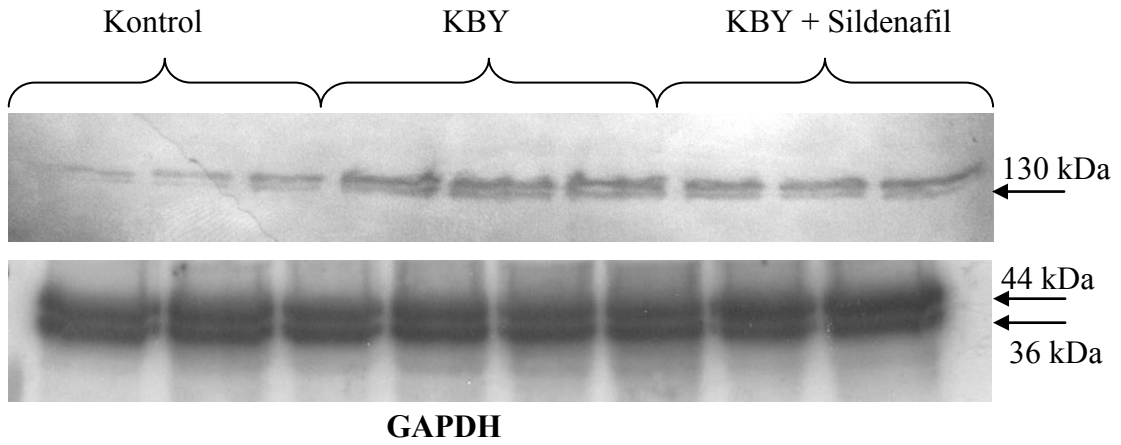
Şekil 4.6. Kaverno zal doku 5-HMF düzeyleri.

* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

KBY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

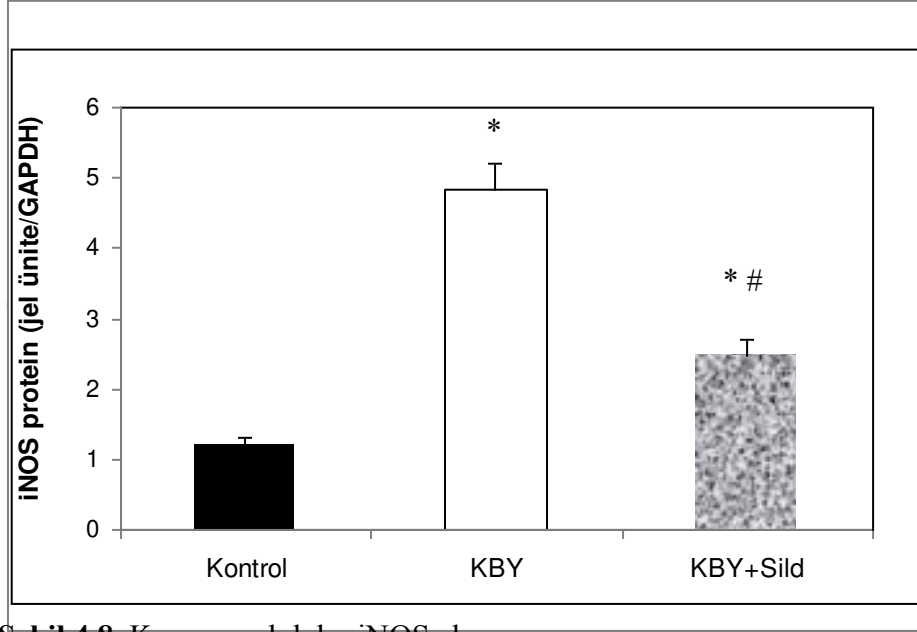
4.5. Korpus Kaverno zum iNOS Protein Ekspresyonu

Kaverno zal doku iNOS protein ekspresyonunun dansitometri görüntüsü  ekil 4.7’de sunulmuştur.



Şekil 4.7. Korpus kaverno zum iNOS dansitometrisi.

Kavernozal doku iNOS protein ekspresyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman KBY oluşturulan her iki grup ratta artmış olarak izlenildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı zamanda sildenafil tedavisinin iNOS protein ekspresyonunu azalttığı görüldü. KBY grubu ile karşılaştırıldığı zaman, sildenafil tedavisi verilen grupta bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 4.8).



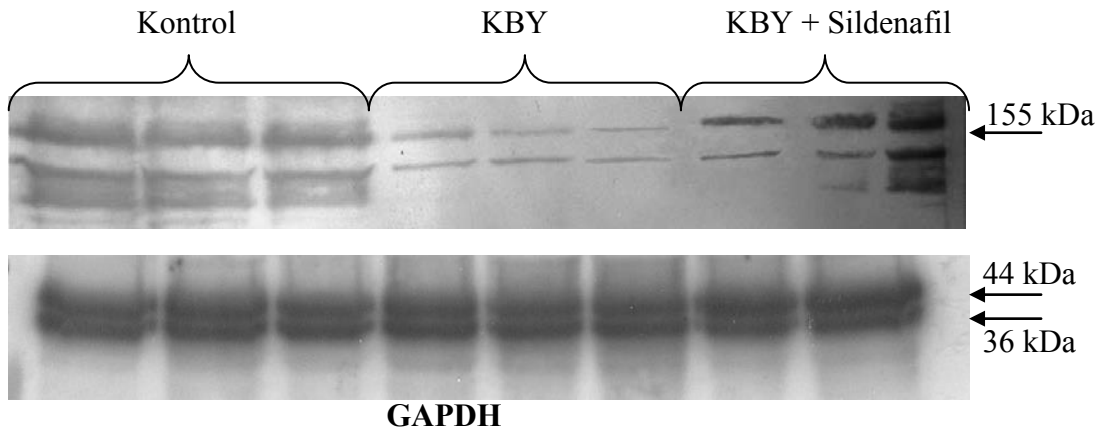
Şekil 4.8. Kavernozal doku iNOS ekspresyonu.

* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

KBY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

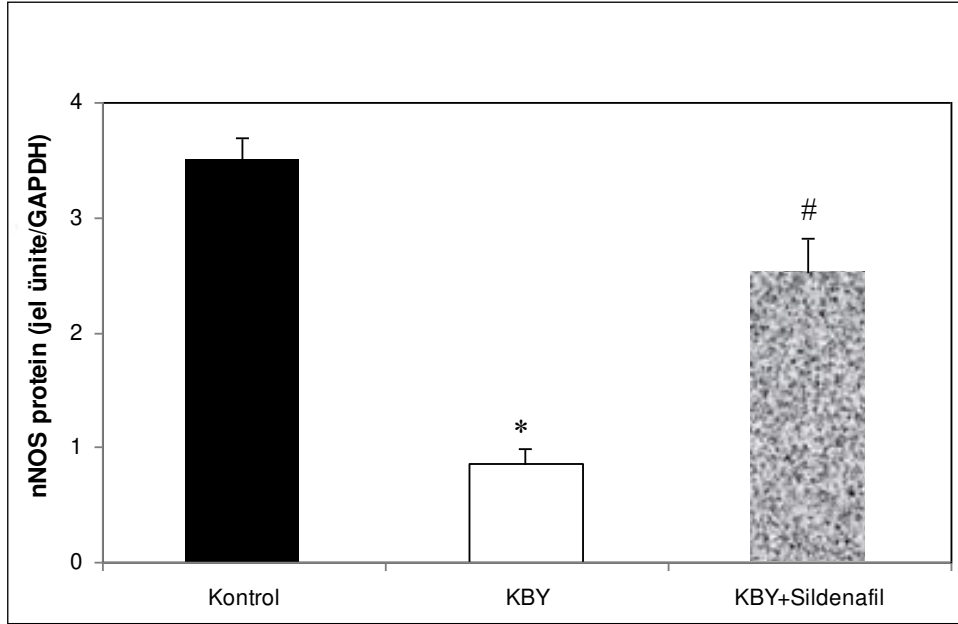
4.6. Korpus Kavernozum nNOS Protein Ekspresyonu

Grupların kavernozal doku nNOS protein ekspresyonunun dansitometri sonucu şekil 4.9’de sunulmuştur.



Şekil 4.9. Korpus kavernozum nNOS dansitometrisi.

Kavernozal doku nNOS protein ekspresyonu KBY oluşturulan ratlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmış olarak izlenildi ($p<0,05$). Buna karşın sildenafil tedavisi verilen gruptaki ratlarda nNOS protein ekspresyonunun arttığı ve bazal değerlere yaklaştığı görüldü. KBY grubundaki ratlarla karşılaştırıldığında sildenafil tedavisi verilen gruptaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Kavernöz doku nNOS ekspresyonu.

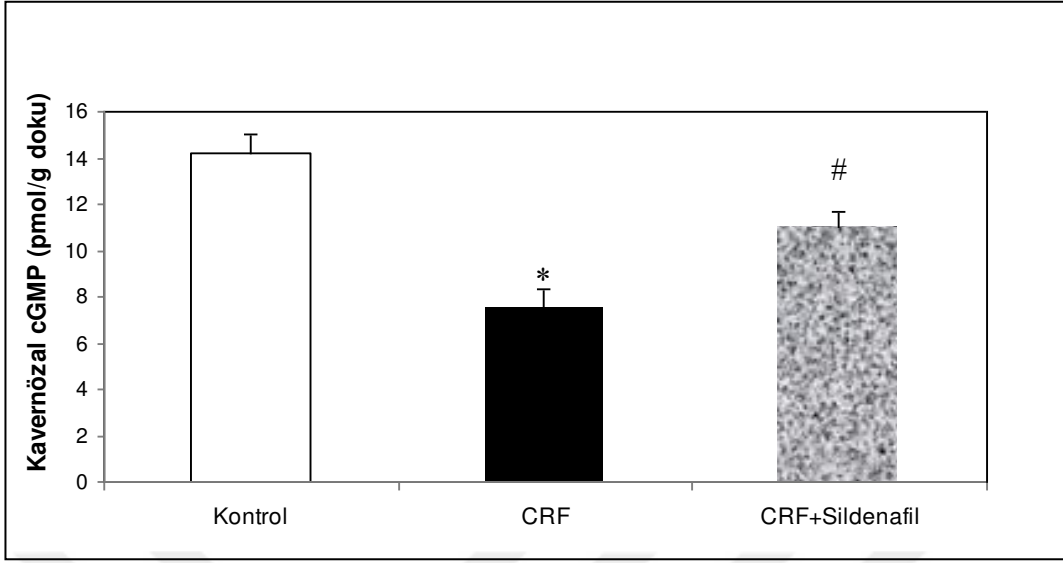
* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

KBY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p<0,05$

4.7. Korpus Kavernozum cGMP Düzeyleri

Kavernozal doku cGMP düzeyleri Şekil 4.11’de gösterilmiştir.

KBY geliştirilen ratlarda kavernozal doku cGMP düzeyleri (pmol/g doku) kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p<0,05$). Buna karşın sildenafil tedavisi cGMP düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselterek bazal düzeye yaklaştırdı ($p<0,05$).



Şekil 4.11. Kavernöz doku cGMP düzeyleri.

* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p < 0,05$

KBY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p < 0,05$

5. TARTIŞMA

Eretil disfonksiyon, ereksiyonun başlatılması ve/veya sürdürülmesinde yetersizlik olarak tanımlanmakta ve ABD’de yaklaşık olarak 30 milyon erkeğin etkilendiği, dünya çapında ise yaklaşık 150 milyon erkekte ED yakınması olduğu tahmin edilmektedir ¹⁴. 2025 yılında ise dünya çapında yaklaşık 325 milyon erkekte ED şikayeti olacağı tahmin edilmektedir. ED, her yaşta görülebilen bir durum olabilmesine rağmen yaşlanma ile birlikte sıklığı artmaktadır. Yine yaşla birlikte ortaya çıkan komorbid hastalıklar, KBY gibi kronik patolojiler ve çeşitli sistemik tedaviler ED insidansını arttırmaktadır.

ED, organik nedenleri arasında en sık gözlenilen patoloji vasküler bozukluklardır ve sıklıkla ateroskleroz ve DM ile ilişkilidir ¹²². KBY’li erkeklerde ED’nin, çeşitli çalışmalarda % 20-100 arasında gözlemlendiği rapor edilmektedir ²⁴. Patofizyolojisinde; psikolojik faktörler, üremik nöropati, hiperparatiroidizm, hiperprolaktinemi, antidepresan ve antihipertansif tedavi, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, düşük testosteron düzeyleri, serum çinko düzeyinde azalma ve eritropoietin eksikliğine bağlı anemi gibi organik faktörler rol oynamaktadır. KBY’li hastalarda, vasküler bozukluklar ve miyokardiyal dolaşımdaki etkileri daha önceleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ²⁴. KBY bağlı vasküler bozukluklar bu hasta grubunda ED patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Hastaların % 78’inde hipogastrik-kavernozal arteriyel yatakta arteriyel disfonksiyon, % 60’ında venooklüziv disfonksiyon gözlenilmektedir. Birçok çalışmada son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, aterosklerotik bozuklukların yaygın olduğu ve bu grup hastalarda birçok patolojik olayda rol oynadığı tespit edilmiştir.

Üreminin ereksiyonun vasküler yapılar üzerindeki etkisi daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuş olmasına rağmen AGE’lerin KBY’deki etkileri yeterince araştırılmamıştır. AGE’ler, Maillard reaksiyonu olarak da bilinen proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu (glikasyon) neticesinde meydana gelmektedir. Glikoz, amino grupları (lizin, arjinin yada N-terminal) ile nonenzimatik yollardan reaksiyona girerek Schiff base ve Amodori ürünleri (ketoamin bağlı şeker) ve sonuçta AGE’lerin üretimine neden olmaktadır ¹²³.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, KBY ve özellikle diabetes mellitus (DM)'da kan ve dokuda yükselen advanced glycation end product (AGE) yapılarının penil dokuda kollagen yapısını ve eNOS ile nNOS gibi erektile fizyolojide anahtar rol oynayan enzimlerin aktivasyonlarını bozarak ED'a neden olduğu gösterilmiştir. AGE'lerin endotelial ve nöronal kökenli NO'yu baskıladığı ve kavernoza düz kas relaksasyonunu azalttığı bildirilmiştir. AGE'lerin arttığı ortamda, NO'nun guanilat siklaz ile etkileşemeyeceği ve siklik guanozin monofosfat düzeylerindeki düşüş sonucu fonksiyonel erektile disfonksiyon gelişeceğine inanılmaktadır.

Seftel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, penil endoteliumda ve kavernoza düz kasta immünohistokimyasal olarak eNOS ve iNOS protein lokalizasyonu gösterilmiştir ¹²³. Buna ek olarak diyabetik insan penisinde spesifik bir AGE olan pentosidin seviyelerinin yükseldiği görülmüş, ancak aynı yükselme serumda izlenilmemiştir. Buna karşılık pentosidinin, penil tunika albuginea ve korpus kavernoza kollajenlerinde depolandığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre penil dokuda AGE depolanmasının ana nedeninin dolaşımdaki AGE'ler olmadığı düşünülmüştür. Kirstein'in yapmış olduğu bir başka çalışmada ise, subendotelial olarak depolanan AGE'lerin monositler için kemotaktik etki gösterip endotelial hücre tabakasına monosit göçünü sağladığı ve sonrasında bazı büyüme faktörlerinin salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir ¹²⁴. Dokuda depolanan AGE'lerin ED'nin başlangıç mekanizmasını oluşturduğu ve peniste bazı büyüme faktörlerinin salınımına yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca TGF- β gibi bazı büyüme faktörlerinin insan penisinde bulunduğu saptanmıştır ¹²⁵. AGE'lerin eNOS üzerindeki negatif etkilerini iNOS aracılığı ile veya intrasellüler glikasyonla direkt olarak gösterdiklerine inanılmaktadır. eNOS 599-602 baz çiftlerinde glikasyon bölgesine sahiptir ve bu nedenle intrasellüler glikasyon eNOS'un aktivitesini transkripsiyonel veya posttranslasyonel olarak değiştirmektedir ¹²⁶.

Literatürde KBY modeli oluşturulmak üzere çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde tek taraflı total nefrektomi uygulanmış ve karşı taraf üst yada alt polar segmental renal arter ligasyonu yapılarak 5/6 nefrektomi gerçekleştirilmiştir. Operasyon sonrası 1. ve 3. ay bakılan kuyruk kanı ölçümlerinde, kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman KBY modeli oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre BUN ve serum kreatinin değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Hem KBY hem de KBY oluşturularak kronik sildenafil tedavisi verilen

rat gruplarında serum kreatinin ve BUN değerleri çalışma süresi boyunca kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek seyretmiştir.

Seftel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diyabetik insanlarda penil tunika ve korpus kavernoza AGE yapılarının artmış olduğu izlenildi ¹²³. Yine bu çalışmada penil dokuda diyabetik hastalarda iNOS protein ekspresyonlarının arttığı ve eNOS protein ekspresyonunun azalmış olduğu görüldü. Bu çalışmada yine, penil erektil fizyolojide eNOS aktivitesinin önemli bir düzenleyici role sahip olduğu ve iNOS ekspresyonundaki artışın negatif feedback yoluyla erektil kapasiteyi bozabileceği saptanmıştır. Yine benzer bir şekilde Usta ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, diyabetik ratların penislerinde glikasyon, AGE, Galectin 3 (spesifik AGE reseptörü) ve iNOS protein değerlerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. AGE ve reseptörü için yapılan immünohistokimyasal boyamalar bu proteinlerin kavernoza sinüzoidler ve vasküler endotelyumda olduğunu göstermiştir ⁵. Yine bu çalışmada kavernoza nNOS protein ekspresyonunun ve intrakavernoza basınç ölçümleri ile bakılan erektil kapasitelerin diyabetik ratlarda anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.

Usta ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise, KBY modeli geliştirilen ratlarda 5-HMF düzeyleri bakılarak yapılan ölçümlerde penil dokuda AGE düzeylerinin artmış olduğu izlenilmiştir ³. Yine bu çalışmada, KBY modeli oluşturulan ratlarda iNOS protein ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve bunun 5-HMF düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da KBY modeli geliştirilmiş olan ratlarda benzer şekilde 5-HMF ile bakılan AGE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine KBY modeli geliştirilen ratlarda iNOS protein ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. eNOS protein ekspresyonları açısından bakıldığında KBY yapılan ratlarda eNOS protein ekspresyonu azalmış olarak izlenilse de teknik nedenler dolayısıyla western blot sonuçları analiz edilememiştir. Bu nedenle veriler sunulmamıştır. nNOS protein ekspresyonları bu çalışmalara benzer şekilde KBY yapılan gruptaki ratlarda anlamlı düzeyde daha düşüktü. Ereksiyon yanıtları açısından değerlendirildiği zaman, çalışmamızda elde edilen bulgular KBY modeli geliştirilen ratlarda, İKB/OKB ve total İKB ile elde edilen ereksiyon yanıtlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olduğunu

yönündeydi. Bu sonuçlar Usta ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalara benzerdi ³. Aynı zamanda benzer şekilde Abdel-Gawad ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, kronik renal yetmezlikli ratlarda intrakavernozal basınç ölçümlerinin anlamlı olarak düştüğü gösterilmiş ². Bu sonuçlar da bulgularımızı destekler nitelikteydi. Bunun dışında biz lipid peroksidasyonuna bağlı doku hasarının bir göstergesi olarak MDA seviyeleri ve ayrıca cGMP düzeylerini de inceledik. MDA düzeyleri KBY geliştirilen ratlarda anlamlı olarak yüksek ve kavernozal doku cGMP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü.

Sildenafil sitrat fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörüdür ve kavernozal dokuda cGMP düzeylerini arttırarak düz kas relaksasyonu sağlamaktadır. Sildenafilin üremik hastalarda güvenli ve etkin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ^{127,128,129}. Ancak bilindiği gibi bu hasta grubunda başarılı renal transplantasyon yapılmadan yeterli bir iyileşme sağlanamamaktadır. Bunun yanısıra sildenafilin bilinen uygulaması dışında kronik kullanımının endotelial fonksiyonlar üzerine etkisi yeteri kadar araştırılmamıştır. Vardi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kronik sildenafil uygulamasının endotelial fonksiyonlar üzerine olan etkisi araştırılmış. Bu çalışmada, endotelial fonksiyonlar kronik sildenafil tedavisi verilen grupta plasebo grubuna göre çalışma sonunda anlamlı olarak artmış olduğu saptanılmış ¹³⁰.

Kronik sildenafil uygulamasının ereksiyon fizyolojisinde anahtar rol oynayan mediatörler üzerine etkisini değerlendiren moleküler çalışmalar yetersizdir. Behr-Roussel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kronik sildenafil tedavisi verilen ratlarda kontrol grubuna göre kıyaslandığı zaman, endotelial relaksasyon yanıtlarında ve ereksiyon kapasitelerinde anlamlı düzeyde iyileşme olduğu görülmüş. Aynı zamanda kronik sildenafil tedavisi verilen gruptaki ratlarda İKB/OKB - Total İKB değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş ⁸. Çalışmamızda da, benzer şekilde sildenafil tedavisi verilen ratlarda erektıl yanıtların KBY yapılan ratlara göre anlamlı olarak iyileştiği görüldü. İKB/OKB ve total İKB değerlerinde sildenafil tedavisi ile anlamlı iyileşme sağlanırken özellikle 5 v ve 7,5 v değerlerinde yapılan ölçümlerde kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığı görüldü. Buna ek olarak, doku hasarının göstergesi olarak bakılan MDA ölçümlerinde, tedavi verilen ratlarda anlamlı olarak düzelme sağlandı. Yine kronik sildenafil tedavisi ile kavernozal doku cGMP düzeyi ve nNOS protein ekspresyonu KBY grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği ve hemen hemen kontrol grubu değerlerine yaklaştığı görüldü. Buna karşın iNOS

protein ekspresyonlarının tedavi ile azaldığı saptanıldı. 5-HMF ile bakılan AGE düzeyleri sildenafil tedavisi ile KBY grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı. De Young ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırmada, kronik PDE-5 inhibitörü tedavisi verilen diabetik ratlarda α -aktin ve eNOS düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve erektil yanıtlarının anlamlı derecede iyileştiği saptanılmış. Bu bulgular PDE-5 inhibitörleri ile tedavinin endotelial hücre hasarının önlenmesi ve düz kas içeriğinin korunmasında faydalı olabileceğini göstermektedir ¹³¹. Abdel Aziz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yine benzer şekilde sildenafil tedavisi verilen ratlarda NOS enzim aktivitesi ve cGMP düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ¹³². Yine Schafer tarafından yapılan bir araştırmada deneysel diabet modeli geliştirilen ratlarda sildenafilin akut yada kronik kullanımı ile endotelial fonksiyonları düzenlediği ve NO/cGMP iletim sisteminde anlamlı düzelme sağladığı izlenilmiş ¹³³. Bu araştırmaların sonuçları da bulgularımızı destekler nitelikteydi.

Çalışmalarda KBY'nin hastalarda vasküler ve endotelial fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri bildirilmiştir. Araştırmamızda özellikle kronik sildenafil tedavisinin endotelial fonksiyonlar üzerine koruyucu ve NO/cGMP iletim sisteminde düzenleyici rol oynayabileceğini göstermiştir. Bulgularımız da bunu destekler nitelikteydi ve erektil yanıtlar tedavi gruplarında anlamlı şekilde düzelmiş olarak izlenildi. Çalışmamızın eksik bir yönü de histopatolojik inceleme yapılamamış olmasıdır. Yine eNOS enzim aktivitesi teknik nedenler ile analiz edilemedi. Bu nedenle sonuçlar çalışmada sunulmamıştır. Çalışmamız kronik sildenafil tedavisinin KBY üzerinde tedavi edici etkisini moleküler ve fizyolojik olarak göstermesi açısından önemlidir. Biz bu bulgular neticesinde bu hasta grubunda yeni tedavi yöntemlerinin gündeme getirebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Eretil disfonksiyon, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıkların eretil kapasiteyi birçok mekanizma üzerinden azalttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. PDE-5 inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile eretil disfonksiyon tedavisinde oldukça yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bilindiği üzere KBY gibi sistemik hastalıklarda tedavi başarısı önemli derecede azalmaktadır.

Çalışmamızda da benzer şekilde KBY modeli geliştirilen ratlarda eretil yanıtların anlamlı derecede azalmış olduğu görüldü. Kavernoza dokuda, KBY geliştirilen ratlarda endotelial fonksiyonların önemli derecede etkilendiği, AGE moleküllerinin arttığı ve eretil yanıtlarda önemli rol oynayan nNOS protein ekspresyonları ile cGMP düzeylerinin anlamlı derecede azalmış olduğu izlenildi. Bunların sonucu olarak da eretil kapasite bu grup ratlarda intrakavernoza basınç ölçümleri ile elde edilen sonuçlarda anlamlı derecede düşüktü. Kronik sildenafil tedavisi alan ratlarda ise, eretil yanıtlarda anlamlı düzeyde iyileşme sağlandı. nNOS protein ekspresyonları ve cGMP düzeyleri kontrol grubuna yakın düzeylerde artış gösterdi. Yine KBY de eretil disfonksiyonun gelişmesine katkı yapan ve endotelial fonksiyonları olumsuz olarak etkileyen AGE ürünlerinin kronik sildenafil tedavisi ile azaltılabileceği gösterildi.

Bu çalışma neticesinde elde ettiğimiz veriler ışığında PDE-5 inhibitörlerinin bilinen uygulama şekli dışında kronik kullanımı ile bu grup hastalarda kavernoza dokuda endotelial fonksiyonların korunabileceği ve böylelikle eretil yanıtlarda iyileşme sağlanabileceğini düşünmekteyiz. Araştırmamızın moleküler düzeyde sağladığı veriler önemli olmakla beraber, geniş hasta serili randomize çalışmalar ile desteklenmesi bu grup hasta popülasyonu için yeni tedavi yaklaşımlarını gündeme getirecektir.

7. ÖZET

Erektile disfonksiyon, çiftlerin yaşam kalitesini etkileyen önemli sağlık problemleri arasında gelmektedir ve sistemik hastalıklarda tedavi başarısı oldukça düşmektedir. DM ve KBY bağılı gelişen ED'un AGE molekülleri ile olan ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda da KBY modeli geliştirilen ratlarda, uygulanan kronik sildenafil tedavisinin ereksiyon fizyolojisinde rol oynayan moleküller üzerinde olan ve erektil fonksiyonlardaki tedavi edici etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 3 grup Wistar erkek rat kullanılmıştır. 8 rat kontrol grubu olarak kullanılmıştır. 2. Grupta yer alan 9 rat ile 3. Grupta yer alan 8 ratta ise literatürde tarif edilen şekilde tek taraf total ve karşı taraf 5/6 nefrektomi operasyonu uygulanarak KBY modeli geliştirilmiştir. 3. Grup ratlara daha sonra günlük 5 mg/kg sildenafil p.o. tedavisi verilmiştir. Tüm ratların kuyruk kan örneklerinden serum BUN ve kreatinin değerleri çalışıldı. Çalışma sonunda tüm ratlarda erektil kapasitenin değerlendirilmesi amacı ile KSS uygulandı. İKB/OKB ve total İKB değerleri analiz edildi. Ratların kavernoza dokularından MDA, 5-HMF, cGMP, nNOS ve iNOS protein ekspresyonları değerlendirildi.

KBY geliştirilen ratlarda, serum BUN ve kreatinin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olarak seyretti ($p<0,05$). KBY geliştirilen ratlarda erektil yanıtların azaldığı görüldü. İKB/OKB ve total İKB değerleri 2. grup ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Kronik sildenafil tedavisi, erektil yanıtları iyileştirmekteydi. Tedavi alan ratlarda İKB/OKB ve total İKB değerleri daha yüksek olarak saptandı. İKB/OKB ve total İKB değerlerinde ki bu iyileşmenin 5 v ve 7,5 v'daki ölçümlerde kontrol grubuna yaklaştığı görüldü ve KBY grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık gösteriyordu ($p<0,05$). Doku hasarının göstergesi olan MDA ve AGE ürünü olan 5HMF düzeyleri KBY geliştirilen ratlarda anlamlı olarak yükselmiş olarak görüldü. Kronik sildenafil tedavisi ile hem MDA hem de 5-HMF düzeylerinde KBY grubuna göre kıyaslandığında anlamlı derecede azalma saptandı ($p<0,05$). Ereksiyon fizyolojisinde rol oynayan moleküllerden olan cGMP düzeyi ve nNOS protein ekspresyonu KBY geliştirilen ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı ($p<0,05$); kronik sildenafil

tedavisi, her iki molekül seviyelerini arttırmakta ve kontrol grubu düzeylerine yaklaştırmaktaydı. Bu iyileşme istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$). Yine benzer şekilde KBY nedeni ile yükselen iNOS protein ekspresyonu kronik sildenafil tedavisi ile azalmaktaydı. KBY grubu ile karşılaştırıldığında tedavi verilen ratlardaki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

Çalışmamızda, literatürle benzer şekilde KBY modeli geliştirilen ratlarda erektil yanıtların anlamlı olarak azaldığı ve AGE düzeylerinin kavernoza dokuda arttığı saptanıldı. Kronik sildenafil tedavisi ile AGE seviyeleri azalmakta, ereksiyon fizyolojisinde görev alan anahtar moleküllerin seviyeleri artmakta ve böylelikle erektil yanıtlarda iyileşme sağlanılmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, kronik sildenafil tedavisinin endotelial fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkisinin olabileceğini ve bu hasta grubunda ED tedavisinde yeni yaklaşımların gündeme gelebileceğini göstermesi açısından yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, Eretil Disfonksiyon, Sildenafil, Rat.

8. ABSTRACT

Molecular Evaluation of the Ameliorative Effect of Chronic Sildenafil Administration on Erectile Function in A Rat Model of Chronic Renal Failure

Erectile dysfunction (ED), is one of the important health problems that affects life quality of couples and its treatment success fairly reduces in systemic diseases. The relation between AGE (Advanced Glycation End Product) molecules and ED which is developed related to DM (Diabetes Mellitus) and CRF (Chronic Renal Failure) are demonstrated in various studies. In this study, the ameliorative effects of administration of chronic sildenafil treatment on molecules play role in erectile physiology and erectile functions are aimed to be evaluated in a rat model of CRF.

3 groups of Wistar male rats were used in the present study. 8 rats were used in the Control group. In the second (n=9) and third groups (n=8), single side total and counter side 5/6 nephrectomy operations were applied to develop a CRF model as stated in the literature. After that, rats in the third group were taken 5 mg/kg sildenafil treatment p.o daily. BUN (Blood Urea Nitrogen) and creatinine levels were measured from the tail blood samples of rats. At the end of the study, cavernosal nerve stimulation (CNS) were applied in all rats to evaluate the erectile capacity. ICP/MAP and total ICP (Area Under Curve; AUC) levels were analyzed. MDA, 5-HMF, cGMP, nNOS and iNOS protein expressions were evaluated in rat cavernosal tissues.

In CRF developed rats, serum BUN and creatinine levels were found to be significantly higher compared to the control group ($p<0,05$). Erectile responses were observed to be lesser in CRF developed rats. Levels of ICP/MAP and total ICP were significantly lower in the second group of rats compared to the control group ($p<0,05$). Chronic treatment of sildenafil cured erectile responses. ICP/MAP and total ICP levels were found to be higher in rats that were given treatment. The improvement in the levels of ICP/MAP and total ICP was observed to approach to the control group in 5 v and 7.5 v measurements and it was statistically significant compared to the CRF group ($p<0,05$). The level of 5-HMF, the product of MDA and AGE, is an indication of tissue damage and was observed to be significantly higher in CRF developed rats. With chronic sildenafil treatment, both MDA and 5-HMF levels

were found to be significantly lower compared to the CRF group ($p<0.05$). cGMP level and nNOS protein expression play roles in erectile physiology and were found to be significantly decreased in CRF developed rats compared to the control group ($p<0.05$); chronic sildenafil treatment increased the levels of both molecules and approached their levels to the control group. This improvement was also statistically significant ($p<0.05$). Also in a similar way, iNOS protein expression which was increased due to CRF, was decreased with the treatment of chronic sildenafil. Compared to the CRF group, this attenuation in the treatment given rats was observed to be statistically significant ($p<0.05$).

In our study, it was demonstrated that erectile response was reduced significantly and AGE levels were increased in cavernosal tissue in rats in which CRF model was developed similar to the literature. Chronic sildenafil treatment decreased AGE levels, increased levels of molecules that play key roles in erectile physiology and thus cured erectile responses. The results of our study show the protective effects of chronic sildenafil treatment on endothelial functions and shed light on the fact that new approaches will become possible in agenda in terms of ED treatment in this patient group.

Key Words: Chronic Kidney Failure, Erectile Dysfunction, Sildenafil, Rat.

9. KAYNAKLAR

1. Güngör G. Hipertansif erkek hastalarda Nebivolol'un erektik fonksiyonlar üzerine etkisi. 2006 Isparta.
2. Abdel-Gawad M, Huynh H and Brock GB. The impact of chronic renal failure on nitric oxide synthase isoforms gene expression in the penis and pelvic ganglia of rats. J Urol 1999; 162: 1473-1479.
3. Usta MF, Tuncer M, Baykal A. Impact of chronic renal failure and peritoneal dialysis fluids on advanced glycation end product and iNOS levels in penile tissue: An experimental study. Urology 2002; 59: 953-957.
4. Palmer BF. Sexual Dysfunction In Uremia. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1381-1388.
5. Usta MF, Kendirci M, Gur S. The breakdown of preformed advanced glycation end products reverses erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats: preventive versus curative treatment. J Sex Med 2006; 3: 242-252.
6. McVary KT, Kaufman J, Young JM. Sildenafil citrate improves erectile function: a randomized double-blind trial with open-label extension. Int J Clin Pract 2007; 61: 1843.
7. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. Endocrin Metab Clin North Am 1996; 25: 379.
8. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. Eur Urol 2005; 47: 87-91.
9. Boylu U, Miroğlu C. Erektik Disfonksiyonun Tarihçesi. BJU International 2002; 90: 433-441.
10. NIH Consensus Development Panel On Impotence. JAMA 1995; 270: 83-90.
11. Brenot PH. Male Impotence- A Historical Perspective. France L'Esprit du Temps, 1994.
12. Walsh PC. Campbell's Urology 2005; Cilt 2: 1591-2.
13. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.

14. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impo Res* 2000; 12(Suppl 4): 6-11.
15. Rosen RC, Fisher WA, Eardeley I. The multinational Mens's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study: Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 607-17.
16. Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537.
17. Tellaloğlu S, Kadioğlu A. Erkek seksüel disfonksiyonu . Nobel Tıp 2000.
18. Akkuş E, Kadioğlu A, Esen A. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population-based study. *Eur Urol* 2002; 41: 298-304.
19. Eardeley I, Sethia K. Erektıl Disfonksiyon: Güncel Araştırma ve Tedavi 1998: 1-4.
20. Costabile RA. Optimizing treatment for diabetes mellitus induced erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 170: 35-38.
21. Vickers MA, Wright EA. Erectile dysfunction in the patient with diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2004; 100 (Suppl 1): 3-11.
22. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 209-16.
23. Silvestri A, Galeta P, Cerquetani E. Report of Erectile Dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and isreversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24: 1928-32.
24. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP. Impotence and chronic renal failure: A study of the hemodynamic pathophysiology. *J Urol* 1994; 151: 612-8.
25. Salvatierra O, Fortmann JL, Bezler FO. Sexual function of males before and after renal transplantation. *Urology* 1975; 5: 64-6.
26. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston 1970
27. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993; 42: 468-81.

28. 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: 141-3.
29. Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. *J Urol* 1996; 156: 995-7.
30. Schonfield WA. Primary and secondary sexual characteristics. Study of their development in males from birth through maturity with biometric study of penis and testes. *Am J Dis Child* 1943; 65: 535-49.
31. Hsu GL, Brock G, Martinez-Pineiro L. The three-dimensional structure of the human tunica albuginea: Anatomical and ultrastructural levels. *Int J Impot Res* 1992; 4: 117-29.
32. Hsu GL, Brock G, Martinez-Pineiro L. Anatomy and strength of the tunica albuginea: Its relevance to penile prosthesis extrusion. *J Urol* 1994; 151: 1205-8.
33. Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Gold-Stein L, Saenz De Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway: Physiological role in penile erection. *J Clin Invest* 1993; 91: 437-42.
34. Tahran F, Kuyumcuoğlu U, Kolsuz A, Özgül A, Cangüven O. Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: Relation and function. *J Urol* 1995; 154: 1736-9.
35. Anderson KE, Wagner G. Physiology of erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
36. Shetty SD, Farah RN. "Anatomy of erectile function", In textbook of erectile dysfunction. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford, 1999); 25-30.
37. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. *J Urol* 1989; 141: 437-43.
38. Chuang AT, Steers WD, "Neurophysiology of penile erection", In Textbook of Erectile Dysfunction. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford, 1999); 59-72.
39. Walsh PC, Brendler CB, Chang T. Preservation of sexual function in men during radical pelvic surgery. *Md Med J* 1990; 39: 389-93.

40. De Groat WC, Steers WD. Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. In Tanogho EA, Lue TF, McClure RD, 8th Ed.): Contemporary Management of Impotence and Infertility. Baltimore, Williams and Wilkins 1998; 3.
41. Hart BL, Leedy MG. Neurological basis of male sexual behavior: A comparative analysis. In Adler N, Pfaf D, Goy RW, 8th Ed.: Handbok of Behavioral Neurobiology. Newyork, Plenum 1985; 373.
42. Mclean PD, Ploog DW. Cerabral representation of penile erection. J Neurophysiol 1962; 25: 29.
43. McLean PD, Denniston RH, Dua S. Further studies on cerabral representation of penile erection: Caudal thalamus, midbrain and pons. J Neurophysiol 1963; 26: 274.
44. Lundberg PO. Physiology of female sexual fuction and effect of neurologic disease. In Fowler CJ (ed): Neurology of bladder, bowel and sexual dysfunction. Butterworth-Heinemann, Maryland 1999; 33-66.
45. Costa PM, Soulie-Vassal L, Sarrazin B, Rebillard X, Nauratil H, Bali JP. Adrenergic receptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum. J Urol 1993; 150: 859-63.
46. Saenz De Tejada I, Kim N, Goldstein I. Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. J Urol 1989; 142: 1117-21.
47. Dail WG, McGuffee L, Little S. Responses of smooth muscle strips from penile erectile tissue to drugs and transmural nevre stimulation. J Auton Pharmacol 1987; 7: 287-93.
48. McConnel J, Benson GS, Wood J. Autonomic innervation of the mammalian penis: A histochemical and physiological study. J Neurol Transmission 1979; 45: 227-38.
49. Becker AJ. Plasma levels of cavernous and systemic norephihephrine and epinephrine in men during different phases of penile erection. J Urol 2000; 164: 573-7.
50. Traish AM, Gupta S, Toselli P, Saenz De Tejada I, Goldstein I. Identification of α_1 adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. Receptor 1995; 5: 145-57.

51. **Chopin** A, Blue DR, Hedge SS. Evaluation of oral r070-0004/003, an alpha 1A adrenoceptor antagonist in the treatment of male erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2001; 13: 157-161.
52. Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand.* 1990; 139: 113-122.
53. Saenz De Tejada I, Carson MP, De Las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: Localization, synthesis, activity and receptor types in the human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol.* 1991; 261: 1078-1085.
54. Giraldi A, Serels S, Autieri M, Melman A, Christ GJ. Endothelin 1 as a putative modulator of gene expression and cellular physiology in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol.* 1998; 160: 1856-1862.
55. Minhas S, Cartledge JJ, Eardley I, Joyce AD, Morrison JF. The interaction of nitric oxide and prostaglandins in the control of corporal smooth muscle tone: Evidence for production of a cyclooxygenase-derived endothelium contracting factor. *BJU Int.* 2001; 87: 882-888.
56. Mills TM, Chitale K, Lewis RW. Vasoconstrictors in erectile physiology. *Int J Impot Res.* 2001; 5: 29-34.
57. Minorsky N, Savage DD, Dail WG. Autoradiographic evidence of muscarinic cholinergic receptors in the corpora cavernosa penis. *J Auton Nerv Sys.* 1988; 23: 1-8.
58. Hedlund P, Alm P, Andersson KE. NO synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol.* 1989; 127: 349-360.
59. Sazova O, Kadioglu A, Gurkan L, Kayaarasi Z, Bross S, Manning M, Junemann KP. Intracavernous administration of SIN-1 + VIP in an in vivo rabbit model for erectile function. *Int J Impot Res.* 2002; 14: 44-49.
60. Draznin MB, Rapoport RM, Murad F. Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *Int J Biochem.* 1986; 18: 917-28.
61. Moncada S, Palmer RJM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-142.

62. Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995; 9: 1319-1330.
63. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-403.
64. Burnett AL, Tilman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Wals PC. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol.* 1993; 150: 73-76.
65. Hedlund P, Ny L, Alm P, Andersson KE. Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. *J Urol.* 2000; 164: 868-875.
66. Stanarius A, Uckerrt s, Machtens Sa, Stief CG, Wolf G, Jonas U. Immunohistochemical distribution of nitric oxide synthase in the human corpus cavernosum: An electron microscopical study using the thyramide signal amplification technique. *Urol Res.* 2001; 29: 168-172.
67. Cellek S, Moncada S. Modulation of noradrenergic responses by nitric oxide from inducible nitric oxide synthase. *Nitric oxide* 1997; 1: 204-210.
68. Holmquist F, Hedlund H, Andersson KE. L-N9-nitro arginine inhibits nonadrenergic noncholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum. *Acta Physiol Scand.* 1991; 141: 441-442.
69. Kim N, Azadzo KM, Goldstein I, Saenz De Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic – noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest.* 1991; 88: 112-118.
70. Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda M, Fujimiya M, Toda N. Effects of endothelial impairment by saponin on the responses to vasodilators and nitrergic nerve stimulation in isolated canine corpus cavernosum. *Br J Pharmacol.* 1999; 127: 802-808.
71. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moniarity JL, Snyder SH, Burnett AL. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Scr USA* 2002; 99: 4061-4066.
72. Burnett AL, Nelson RJ, Calvin DC, Liu JX, Demas GE, Klein SL, Kriegsfeld LJ, Dowson VL, DowsonTM, Snyder SH. Nitric oxide-

- dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol Med.* 1996; 2: 288-296.
73. Gonzalez-Cadavid NF, Burnett AL, Magee TR, Zeller CB, Vernet D, Smith N, Gitter J, Rojfer J Expression of penile neuronal nitric oxide synthase variants in the rat and Mouse penile nerves. *Biol Reprod.* 63: 704-714.
 74. Marin R, Escrig A, Abres P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod.* 1999; 61: 1012-1016.
 75. Fisher DA, Smith JF, Pillar JS. Isolation and charecterization of PDE9A a novel human cGMP specific phosphodiesterase. *J Biol Chem.* 1998; 273: 15559-15564.
 76. Soderlig SH, Bayuga SJ, Beavo JD. Identification and charecterization of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterase. *J Biol Chem.* 1998; 273: 15553-15558.
 77. Fowcett L, Baxendale R, Stacey P. Molecular cloning and charecterization of a distict human phosphodiesterase gene family: PDE 11A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 3702-3707.
 78. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner La, Price ME, Naylor AM. Effect of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyslic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *Urol.* 1998; 159: 2164-71.
 79. Walsh MP. The Ayerst Award Lecture 1990. Calcium-Dependent mechanisms of regulation of smooth muscle contraction. *Biochem Cell Biol.* 1991; 69: 771-800.
 80. Somlyo AP. Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and nonmuscle myosin II. *J Physiol.* 2000; 522: 177-185.
 81. Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, Kell P, moncada S, Cellek S. Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells expres Rho-kinase. *Int Impot Res.* 2002; 14:1-7.
 82. Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV. Rho-A mediated Ca^{+2} sensitization in erectile function. *J Biol Chem.* 2002; 277: 30614-30621.

83. Chitale CK, Wingard CJ, Clinton Webb R, Branam H, Stoper VS, Lewis RW, Mills TM. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide independent pathway. *Nat Med.* 2001; 7: 119-122.
84. Rees RW, Ralph DJ, Royle M, Moncada S, Celtek S. Y-27632, an inhibitor of Rho-kinase, antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. *Br J pharmacol.* 2001; 133: 455-458.
85. Hedlund H, Anderson KE. Comparison of responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol.* 1985; 5: 81.
86. Traish AM, Netsuvan N, Daley JT, Padmanathan H, Goldstein I, Sanz De Tejada I. A heterogeneous population of alpha 1 adrenergic receptors mediates contraction of human corpus cavernosum smooth muscle to norepinephrine. *J Urol.* 1995; 153: 222.
87. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: A new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry.* 1983; 143: 332-337.
88. Blum MD, Bahnson RR, Porter TM, Carter MF. Effect of alpha-adrenergic blockade on human penile erection. *J Urol.* 1985; 134: 479.
89. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction: Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J Urol.* 1995; 153: 1998.
90. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Hartman U, Sohn M, Jonas U. Systemic and cavernous plasma levels of endothelin 1 in healthy males during different functional conditions of the penis. *World J Urol.* 2000; 18: 227-231.
91. Angulo J, Cuevas P, La Fuente JM, Pomeroy JM, Ruiz Castane E, Puigvert A, Gabancho S, Fernandez A, Ney P, Saenz De Tejada I. Regulation of human penile smooth muscle tone by prostanoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2002; 136: 23-30.
92. Azadzoi KM, Kim N, Brown ML, Goldstein I, Cohen RA, Saenz De Tejada I. Modulation of penile corpus cavernosum smooth muscle tone by endothelium derived nitric oxide and cyclooxygenase products. *J Urol.* 1992; 147: 220.

93. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Machtes S, Scheller F, Kanpp WH, Hartmann U, Jonas U. Possible role of bradykinin and angiotensin II in the regulation of penile erection and detumescence. *Urology*. 2001; 57: 193-198.
94. Park JK, Kim SZ, Kim SH, Park YK, Cho KW. Renin-angiotensin system in rabbit corpus cavernosum: Functional characterization of angiotensin II receptors. *J Urol*. 1997; 158: 653-658.
95. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Scheller F, Kanpp WH, Hartman U, Jonas U. Plasma levels of angiotensin II during different penile conditions in the cavernous and systemic blood of healthy men and patient with erectile dysfunction. *Urology*. 2001; 58: 805-810.
96. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Videla S. Calcium dobesilate potentiates endothelium-derived hyperpolarizing factor mediated relaxation of human penile resistance arteries. *Br J Pharmacol*. 2003; 139: 854-862.
97. Hobbs AJ. Soluble guanylate cyclase: The forgotten sibling. *Trends Pharmacol Sci*. 1997; 18: 484-491.
98. Anafarta K. Penil ereksiyon ve impotans. Özdiler E, Aydos K (ed): *Klinik androloji*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara. 2000; pp 337-377.
99. Steers WD. Neural control of penile erection. *Semin Urol*. 1990; 8:66-70.
100. Kim SC, Oh MM. Norepinephrine involvement in response to intracorporeal injection of papaverine in psychogenic impotence. *J Urol*. 1992; 147: 1530-1532.
101. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder: A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet*. 1985; 1: 181-184.
102. Greinstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res*. 1997; 9: 123-126.
103. Morley JE, Korenman SG, Kaiser FE, Mooradian AD, Viosca SP. Relationship of penile brachial pressure index to myocardial infarction and cerebrovascular accidents in older men. *Am J Med*. 1988; 84: 445-448.

104. Levine FJ, Greenfield AJ, Goldstein I. Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvic trauma. *J Urol.* 1990; 144: 1147-1153.
105. Ricchiuti VS, Haas CA, Sftel AD. Pudental nevre injury associated with avid bicycling. *J Urol.* 1999; 162: 2099-2100.
106. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG. Cigarette smooking: An independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol.* 1991; 145: 759-763.
107. Nusbaum MR. Erectile dysfunction: prevelance, etiology and major risk factors. *J Am Osteopath Assoc.* 2002; 102:1-6.
108. Iacono F, Bara S, De Rosa G. Microstructural disorders of tunika albuginea in patients affected by impotence. *Eur Urol.* 1994; 26: 233-239.
109. Christ GJ, Maayani S, Valvic M, Melman A. Pharmacologic studies of human erectile tissue: Characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br Pharmacol.* 1990; 101: 375-381.
110. Eardly I, Kirby RS. Neurogenic impotence: Diagnosis and management of erectile dysfunction. Oxford, Butterworth-Heinemann. 1991; 227-231.
111. Courtois FJ, Mac Dougal JC, Sachs BD. Erectile mechanism in paraplegia. *Physiol Behav.* 1993; 53: 721-726.
112. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: Influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol.* 1991; 145: 998.
113. Leach GE. Potency evaluated after radical retropubic prostatectomy. *Clin Perp.* 1992; 5: 1.
114. Soderdahl DW, Knight RW, Hansberry KL. Erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate. *J Urol.* 1996; 156: 1354-1356.
115. Nehra A, Moreland RB. Neurologic erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001; 28: 289-308.
116. Dunsmuir WD, Holmes S. The etiology and management of erectile, ejaculatory and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996;13: 700-708.

117. Bemelmans BLH, Meuleman EJH, Doesburg WH, Notermans LH, Debruyne FMJ. Erectile function in diabetic men: The neurological factor revisited. *J Urol.* 1994; 151: 884-889.
118. Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, Padula CA, Lue TF, Fishman IJ, Tanagho EA. Ultra-structural changes in impotent penile tissue: A comparison of 65 patients. *J Urol.* 1991; 145: 749-758.
119. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RW. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol.* 2000; 164: 1188-1191.
120. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, Grossman E, Glasser D, Felman HI. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in haemodialysis patient. *Kidney Int.* 2001; 59: 2259-66.
121. Ayub W, Fletcher S. End stage renal disease and erectile dysfunction: Is there any hope? *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1525-28.
122. Melman A. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol.* 1999, 161. 5-11.
123. Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, Allen D, Nosratalo D. Advanced glycation end products in human penis: Elevation in diabetic tissue, site of deposition and possible effect through iNOS or eNOS . *Urology* 1997; 50: 1016-1020.
124. Kirstein M, Brett J, Rdooff S, Ogawa S, Stern D. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: Role in vascular disease of diabetes and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9010-9014.
125. Moreland RB, Traish A, McMillin M, Smith B. PGE1 suppresses collagen synthesis by transforming growth factor β 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol.* 1995; 153: 826-835.
126. Sessa WC, Harrison JK, Baber CM, Zeng D. Molecular cloning and expression of cDNA encoding endothelial cell nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 15274.
127. Seibel I, Poli De Figueiredo CE, Teloken C, Moraes JF. Efficacy of oral sildenafil in hemodialysis patients with erectile dysfunction. *J Am Nephrol* 2002; 13: 2770.

128. Ghafari A, Farshid B, Afshari AT et al. Sildenafil sitrate can improve erectile dysfunction among chronic hemodialysis patients. *Indian J Nephrol* 2010; 20(3): 142.
129. Chen J, Mabjeesh NJ, Greenstein A, Nadu A, Matzkin H. Clinical efficacy of sildenafil in patients on chronic dialysis. *J Urol* 2001; 165: 819-821.
130. Vardi Y, Appel B, Ofer Y, Greunwald I, Dayan L, Jacob G. Effect of chronic sildenafil treatment on penile endothelial function: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2009; 182: 2850-2856.
131. De Young LX, Domes T, Lim K, Carson J, Brock GB. Endothelial rehabilitation: The impact of chronic PDE5 inhibitors on erectile function and protein alterations in cavernous tissue of diabetic rats. *Eur Uro* 2008; 54: 213-220.
132. Abdel-Aziz MT, Al-Asmar MF, Mostafa T. Assessment of heme oxygenase-1 (HO1) activity in the cavernous tissues of sildenafil citrate-treated rats. *Asian J Androl* 2007; 9 (3): 377-381.
133. Schafer A, Fraccarollo D, Pfortsch S. Improvement of vascular function by acute and chronic treatment with the PDE-5 inhibitor sildenafil in experimental diabetes mellitus. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 886-893.