

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

**İSKEMİK PRİAPİZM PATOFİZYOLOJİK ZEMİNİNDE  
TESTOSTERON UYGULAMALARININ TEDAVİDEKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cihat TEKTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç.Dr. Fatih FIRDOLAŞ**

**ELAZIĞ  
2013**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**Üroloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç.Dr. Fatih FIRDOLAŞ

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Juri Üyeleri**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. A.Rahmi ONUR.

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç.Dr. Fatih FIRDOLAŞ

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. Tunç OZAN

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. Ünal BAKAL

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Yrd. Doç.Dr. Fatih FIRDOLAŞ'a teşekkür ederim. Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. İrfan ORHAN'a, Prof.Dr. Rahmi ONUR'a, Yrd. Doç.Dr. Tunç OZAN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında bana yardımcı olan Yrd. Doç.Dr. Tuncay Kulođlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte uyum içerisinde çalıştığım tüm uzman doktor ve araştırma görevlilerine, Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak geçmişten bugüne kadar her türlü zorlukta ve sıkıntıda her zaman yanımda olan, hiçbir zaman yardım ve desteklerini benden esirgemeyen aileme ve eşime sonsuz şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış istenmeyen ereksiyon halidir. Priapizmin penil arter kan akımına bağlı olarak iskemik, non iskemik ve tekrarlayan olmak üzere üç tipi vardır. İskemik priapizm hızlı ve doğru yaklaşım gerektiren gerçek ürolojik bir acildir. Hastaları erektil disfonksiyondan korumak için ürolog böyle bir acil durumda nasıl davranacağını bilmelidir. Bu çalışmada iskemik priapizmin erken tedavisi için uygulanacak tedavi yöntemlerini araştırmayı hedefledik ve iskemik priapizm patofizyolojik zemininde testosteron uygulamalarının tedavideki rolünü, sıçan modellerinde değerlendirdik.

Çalışmada birincisi kontrol grubu, diğer 7'si çalışma grubu olan ve 6 adet rattan oluşan 8 grup kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen 48 adet erişkin Sprague-Dawley sıçan 8 eşit gruba ayrıldı. 1.grup kontrol (shame) grubu olup priapizm oluşturulmadan 4.saatte penis rezeke edildi. 2. Grupta priapizm oluşturulup, 4. saatte penis rezeke edildi. 3.grupta priapizm oluşturulup, fizyolojik dozda testosteron verilerek ve 4. saatte penis rezeke edildi. 4.grupta priapizm oluşturulup, yüksek doz testosteron verilip 4.saatte penis rezeke edildi. 5.grupta priapizm oluşturulup fizyolojik dozda testosteron verilip 4. saatte priapizm giderilerek, 8. saatte penis rezeke edildi. 6.grupta priapizm oluşturulup, yüksek dozda testosteron verilip, 4. saatte priapizm giderilerek, 8. saatte penis rezeke edildi. 7. grupta priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderilerek, fizyolojik dozda testosteron verilip, 8. saatte penis rezeke edildi. 8.grupta priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderilerek, yüksek dozda testosteron verilip, 8. saatte penis rezeke edildi. Bütün sıçanlarda vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturuldu ve ereksiyon devamlılığı sağlanarak priapizm geliştirildi. Tüm gruplardaki kavernozaal doku örneklerinde Tunel yöntemi ile apoptozis indeksi değerlendirildi.

Bu çalışmamızda sonuç olarak priapizmin erken döneminde testosteron uygulamasının, apoptotik indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığı saptandı.

Priapizmde gelişen apoptozisin, testosteron ile engellenmesi erektil fonksiyonun korunması konusunda gelecek vaad etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Priapizm, apoptozis, testosteron.

## **ABSTRACT**

### **THE ROLE OF TESTOSTERONE APPLICATION IN TREATMENT ON THE BASE OF ISCHEMIC PRIAPISM**

Priapism is described as the extended unpreferred erection status without any sexual stimulus. There are three types of priapism which are classified as ischemic, non ischemic and recurrent priapism depending on the blood flow of the penile artery. Ischemic priapism is a real urological emergency which require urgent and appropriate approach. In order to prevent any erectile dysfunction, the urologist should know how to manage such an urgent case. In this study, we aimed to evaluate the early therapeutic alternatives such the role of testosterone application in treatment on the base of ischemic priapism in the rat models.

The study included 8 groups consisting of 6 rats where the first is the control and the other 7 groups were the study groups. Forty-eight adult Sprague-Dawley rats were divided into 8 equal groups. Group 1 was the control (shame) group. Penises of the rats in the Group 1 were resected after 4 hours without generating priapism. In Group 2 priapism was generated and penile resection was performed after 4 hours. In Group 3 priapism was generated and testosterone in physiological dose was administrated and penile resection was performed after 4 hours. In Group 4 priapism was obtained, testosterone in supraphysiologic dose was administered and penises were resected after 4 hours. In Group 5 priapism was obtained, testosterone in physiologic dose was administered, priapism was corrected in the fourth hour and penile resection was performed after 8 hours. In Group 6 priapism was obtained, testosterone in supraphysiologic dose was administered, priapism was corrected in the fourth hour and penile resection was performed after 8 hours. . In Group 7 priapism was obtained, priapism was corrected in the fourth hour testosterone in physiologic dose was administered, and penile resection was performed after 8 hours. In Group 8 priapism was obtained priapism was corrected in the fourth hour, testosterone in supraphysiologic dose was administered and penile resection was performed after 8 hours.

Vacuum constriction method was used in all rats for obtaining erection and priapism was generated by maintaining it. Apoptosis index was evaluated by using the Tunel method in the cavernous tissue samples of all groups.

In this study it is detected that testosterone administration in the early phase of priapism is reducing the apoptotic index statistically significantly when compared to the control group.

Preventing of apoptosis occurring during priapism with testosterone is promising a future in the protection of the erectile function.

**Key Words:** Priapism, apoptosis, testosterone.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Anatomi	3
1.1.2.1. Korpus Kavernozum	3
1.1.2.2. Korpus Spongiozum	4
1.1.2.3. Arterler	5
1.1.2.4. Venöz Drenaj	5
1.1.2.5. Penisin İnnervasyonu	6
1.1.3. Fizyoloji	7
1.1.4. Priapizm	10
1.1.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	10
1.1.4.2. Priapizm Patofizyolojisi	11
1.1.4.3. Tanı	13
1.1.4.4. Tedavi	14
1.1.5. Testosteron	16
1.1.5.1 Testosteron undekonat	17
1.1.5.2. Androjen Replasman Tedavisi	18
1.1.5.3. Androjen replasman tedavisinin advers etkileri	19
1.1.5.4. Testosteron Replasmanının Kontrendikasyonları	21
1.1.5.5. Testosteron Tedavisi Verilen Hastanın Takibi	21
1.1.6. Apoptozis	21

1.1.6.1. Apoptozisin saptanması	23
1.1.7. Priapizm ve Apoptozis	23
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>24</b>
2.1. Deney Hayvanları	24
2.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi	27
2.3. Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması	27
2.4. İlaçlar	28
2.5. TUNEL Metodu	28
2.6. İstatistiksel Analiz	31
<b>3. BULGULAR</b>	<b>32</b>
3.1. TUNEL Bulgular	32
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>55</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Priapizme neden olan etiyolojik faktörler	10
<b>Tablo 2.</b>	Düşük ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında ölçütler	14
<b>Tablo 3.</b>	Priapizm tedavisinde kullanılabilecek çeşitli ilaçlar, dozları ve uygulama yöntemleri.	15
<b>Tablo 4.</b>	Sık kullanılan testosteron preparatları	17
<b>Tablo 5.</b>	Sık kullanılan testosteron preparatlarının avantaj ve dezavantajları	17
<b>Tablo 6.</b>	Androjen eksikliğinin semptomları ve testosterona cevap.	19
<b>Tablo 7.</b>	Apoptotik indeks (%) değerleri.	37

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Toprağın bereket tanrısı Priapus	2
<b>Şekil 2.</b>	A, B Penisin aksiyel kesit anatomisi	3
<b>Şekil 3.</b>	A. Endotel hücreler B. Penisin kesitsel anatomisi	4
<b>Şekil 4.</b>	Penisin arter ağı	5
<b>Şekil 5.</b>	Penisin venöz drenajı	6
<b>Şekil 6.</b>	Penisin innervasyonu	6
<b>Şekil 7.</b>	Flask durumda korpus kavernozum ve damarlar	7
<b>Şekil 8.</b>	Ereksiyon sırasında korpus kavernozum ve damarlar	8
<b>Şekil 9.</b>	NO ve türevlerinin oluşumu.	9
<b>Şekil 10.</b>	Düşük akımlı priapizmde patofizyolojik değişiklikler.	13
<b>Şekil 11.</b>	Priapizmin tedavi algoritması.	14
<b>Şekil 12.</b>	Apoptozis ve nekrozun morfolojik farklılıkları.	22
<b>Şekil 13.</b>	Rat penis anatomisi grafik.	26
<b>Şekil 14.</b>	Mikrocerrahi diseksiyon sonrası rat penis anatomisi	26
<b>Şekil 15.</b>	Vakum ile ereksiyon oluşturulması	27
<b>Şekil 16.</b>	Priapizm oluşturulması	28
<b>Şekil 17.</b>	Grup 1'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	32
<b>Şekil 18.</b>	Grup 2'ye ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	33
<b>Şekil 19.</b>	Grup 3'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	33
<b>Şekil 20.</b>	Grup 4'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	34
<b>Şekil 21.</b>	Grup 5'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	34
<b>Şekil 22.</b>	Grup 6'ya ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	35
<b>Şekil 23.</b>	Grup 7'ye ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	35
<b>Şekil 24.</b>	Grup 8'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	36
<b>Şekil 25.</b>	TUNEL pozitif kontrol. Meme dokusu. X400	36

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>AUA</b>	: American Urological Association (Amerikan Üroloji Birliği)
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin gen related peptid
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>DAB</b>	: Diaminobenzodin
<b>DDV</b>	: Derin dorsal ven
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleikasit
<b>DPA</b>	: Dorsal penil arter
<b>ED</b>	: Erektile disfonksiyon
<b>eNOS</b>	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
<b>ENT</b>	: Equilibrative Nükleotit Transporter
<b>GTP</b>	: Guanozin trifosfat
<b>IP3</b>	: İnositol trifosfat
<b>i.m.</b>	: İntramusküler
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
<b>L-Arg</b>	: L-Arjinin
<b>mNOS</b>	: Mitokondriyal nitrik oksit sentaz
<b>nNOS</b>	: Nöronal nitrik oksit sentaz
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>PDE5</b>	: Fosfodiesteraz tip 5
<b>PKC</b>	: Proteinkinaz C
<b>PMSF</b>	: Fenil Metil Sülfonil Florid
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen
<b>TBS</b>	: Tris Buffer Saline
<b>TU</b>	: Testosteron undekonat
<b>TUNEL</b>	: Terminal deoxytransferase mediated bio-dUTP Nick and Labeling
<b>VIP</b>	: Vazoaktif intestinal polipeptid
<b>TU</b>	: Testosteron undekonat

## 1. GİRİŞ

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış, istenmeyen ereksiyon halidir. İnsidansı erkeklerde sık olmamakla beraber (1.5/100.000), kadınlarda da çok ender olarak görülebilmektedir (1). Priapizm klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkmaktadır. İskemik priapizm en sık görülen şeklidir ve tedavi edilmediğinde kavernoza dokular nekroza gitmekte, sonuçta kavernoza fibrozis ve erektil disfonksiyon gelişmektedir. Bu durum kompartman sendromunun bir örneğidir ve acil tedavi gerektirmektedir. Non iskemik priapizm ise sıklıkla kavernoza arter yaralanmasının eşlik ettiği, penil veya perineal yaralanmalarda görülür. Bu durum idiyopatik olarak ta görülebilir. Tekrarlayan priapizm ise genellikle orak hücre anemisi gibi bazı kan hastalıklarında görülmektedir. Tekrarlayan priapizmde genellikle non iskemik priapizm görülse de düşük akımlı ve anoksik hale dönüşebilmektedir (1).

İskemik priapizm kavernoza dokuda azalan pO<sub>2</sub>, pH ve artan pCO<sub>2</sub> değerlerine neden olmaktadır (2). Metabolik değerlerdeki bozulma, kavernoza dokuda oksidatif fosforilasyonu bozmakta ve sonuçta hücre içi adenozin trifosfat (ATP) miktarı hücrenin yaşamını devam ettirebileceği seviyenin altına düşmekte ve apoptotik süreç başlamaktadır (3). Kavernoza düz kastaki ultrastrüktürel değişimler, priapizmi takip eden 12 saat içinde görülmektedir (4).

Çalışmamızda, sıçanlarda oluşturulan düşük akımlı priapizmin erken tedavisi için uygulanacak tedavi yöntemlerinin araştırılması ve iskemik priapizm patofizyolojik zemininde, testosteron uygulamalarının tedavideki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

### 1.1. Genel Bilgiler

#### 1.1.1. Tarihçe

Priapizm çok eski zamanlardan beri bilinmekle birlikte, Yunan mitolojisi ve eski Mısır yazıtlarında adı geçmektedir. Priapizm adını antik Yunan kültüründen bilinen erkeklik ve fertilitenin sembolü olan Priapus tanrısından almıştır (Şekil 1.1). Anadolu'da geçen efsaneye göre, Zeus'un Afrodit'ten olan gayr-i meşru çocuğuna, Zeus'un eşi Hera kem gözlerini göndermiş ve çocuk (priapus) penisi kendi boyu kadar ve sürekli ereksiyon halinde doğmuştur. Afrodit çocuğundan utanmış ve onu bugün Lapseki olarak bilinen yerde bir tarlada terk etmiştir. Tarlada büyüyen

priapus, tıpkı kendisi gibi toprakla büyüyen ve yetişen her şeye güç ve bereket vermiştir. Bu onu “Bereket Tanrısı” yapmış ve çok büyük olan penisi de güç sembolü haline gelmiştir (5, 6).



**Şekil 1.** Toprağın bereket tanrısı Priapus (7)

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

Priapizm tanımına ilk kez 1616’da Petraens tarafından yayınlanan “Gonorrhoea, Satyriasis et Priapisme” başlıklı bir makalede rastlanmıştır (9). Priapizm’in ilk tanımlandığı ingilizce literatür ise 1845’te Tripe tarafından yayınlanmıştır (10).

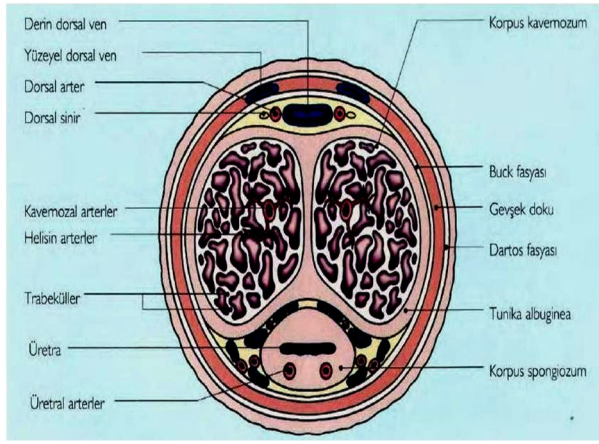
Priapizm patofizyolojisi ile ilgili modern literatürde yayınlanmış ilk makale Hinman’a ait 1914 yılında yayınlanan araştırmadır (11). Hinman priapizmi mekanik (%80) ve nörojenik (%20) olarak iki kategoriye ayırmıştır. Mekanik nedenler arasında hematolojik hastalıklar, pelvik abse, genital travma ve penil tümör, nörojenik sebepler olarak ta sifiliz, beyin tümörü, epilepsi, beyin travması ve entoksikasyonlar bildirilmiştir (11). Daha sonra 1960 yılında Frank Hinman Jr. ışık mikroskopu kullanarak, korporal dokunun günler içerisinde kalınlaşarak, ödematoz ve fibrotik hale geldiğini göstermiştir (12).

## 1.1.U2. Anatomi

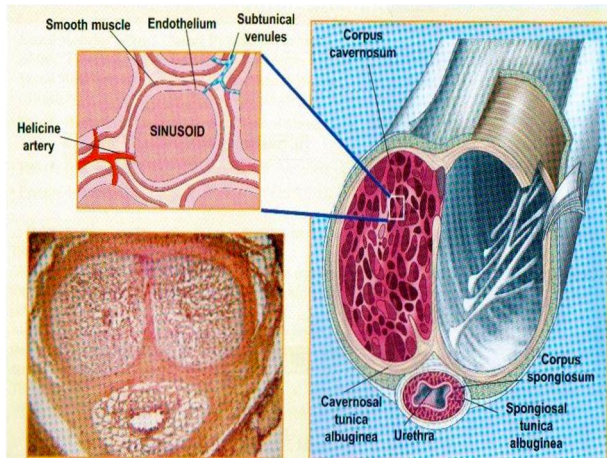
İnsan penisi iki adet kavernöz, bir adet spongioz cisimden ve bu yapıları çevreleyen fasial yapılarından meydana gelmiş kompleks bir yapıdır (13).

### 1.1.2.1. Korpus Kavernozum

İki tane olup, distalde birbirine yapışık olan kavernöz cisimler simfizis pubis altında birbirlerinden ayrılarak iki krus oluştururlar. Her bir krus, iskiyon pubis kemiğinin altındaki tuberositas iskiye yapışır. Simfizis pubis ile kavernöz cisimler arasındaki ligamentum suspensoryum, kruslardan sonra ikinci fiksasyon noktasını oluşturur. Tümesans ve rijidite sırasında korpus kavernozumdaki çok sayıda sinüzoid kanla dolar. Korpus kavernozumları ayıran septumdaki fenestrasyonlar iki taraftaki sinüzoidler arasında geçişi sağlar (Şekil 1.2 A, B) (14).



A



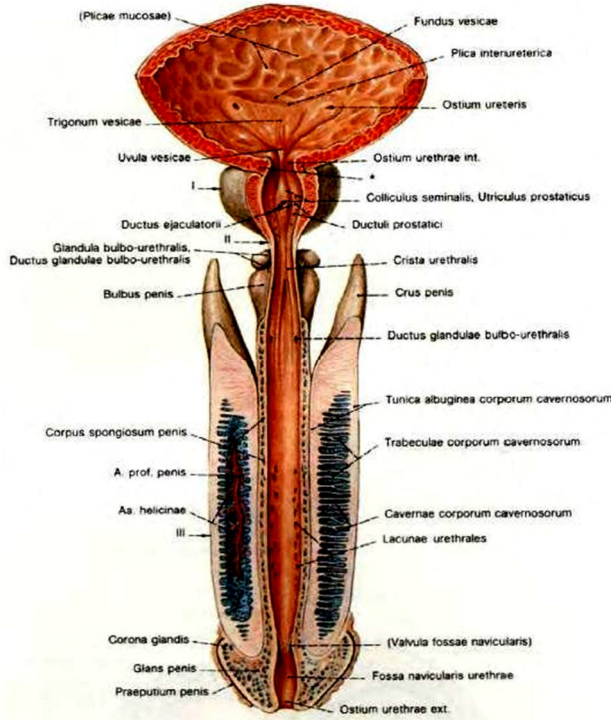
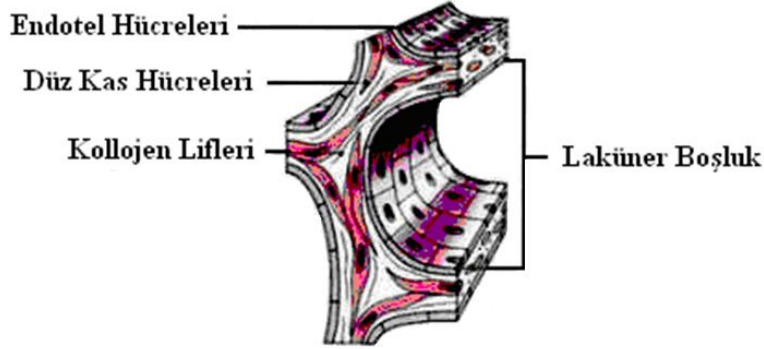
B

Şekil 2. A, B Penisin aksiyel kesit anatomisi (15)

### 1.1.2.2. Korpus Spongiosum

Penisin ventralinde bulunan yapıdır. Üçte ikilik distal üretrayı içerir. Distalde glans penisi oluşturur. Penisin ereksiyonuna önemli katkısı yoktur (13).

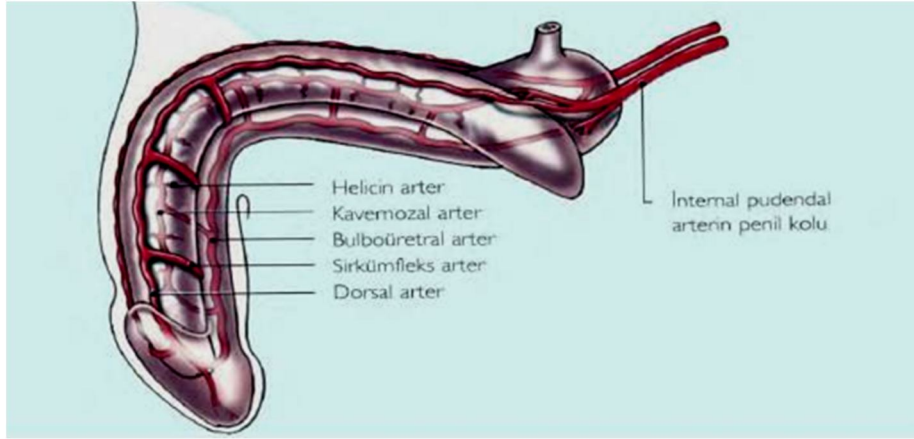
Buck fasyası, korpus kavernozumlarla, korpus spongiosumu sarar. Bu fasyadan oluşan fibröz bir septum kavernöz cisimleri spongiöz cisimden ayırır. Her korpus kavernozum Buck fasyasının altında, tunika albuginea olarak adlandırılan kalın fibröz bir kapsülle sarılıdır. Penis, Buck fasyasının üzerinde içten dışa doğru; ince bir fasya (Colles fasyası), gevşek cilt altı dokusu ve cilt ile çevrilidir. Sinüzoidler endotel ile döşeli boşluklardır. Bunlar gevşek bağ dokusu ve düz kas trabekülleri ile çevrili, nörojenik uyarılara hassas aktif kontraktıl birimlerdir (Şekil 1.3A, B) (13).



Şekil 3. A. Endotel hücreler (15) B. Penisin kesitsel anatomisi (16)

### 1.1.2.3. Arterler

Erektıl dokunun ana arteri, internal iliyak arterin terminal dalı olan internal pudendal arterdir. Her iki tarafta internal pudendal arterler penis köküne girmeden önce birer perineal, bulber ve küçük üretral dal verirler ve penil arter olarak devam ederler. Penil arterler, penis kökünde dorsal penil arter (DPA) ve kavernoöz arter olmak üzere ikiye ayrılır. DPA'ler primer olarak glans ve penis derisini kanlandırırlar. DPA'ler ile kavernoöz arterler arasında sık anastomozlar bulunur. DPA penisin dorsal yüzünde glansa doğru uzanır ve glansta kısa helisin arterler halinde son bulur. Normal durumlarda her kavernoöz cisim kendi kavernozaal arteri ile beslenir. Kavernozaal arterler her bir kavernoöz cismin ortasında ya da mediale doğru hafifçe ekzantrik yerleşim gösterirler ve sinüzoidal boşluklara küçük dallar verirler. Erektıl doku kan akımının asıl kaynağı kavernozaal arterlerdir (Şekil 1.4) (13). Bununla birlikte penil arteryel anatomide anlamlı varyasyonlar bulunabilir. Bookstein ve Leng, erektıl disfonksiyonlu 25 hastada yaptıkları bir araştırmada, olguların %80'inden fazlasında klasik anatomiden farklı önemli varyasyonlar saptamışlardır (14).

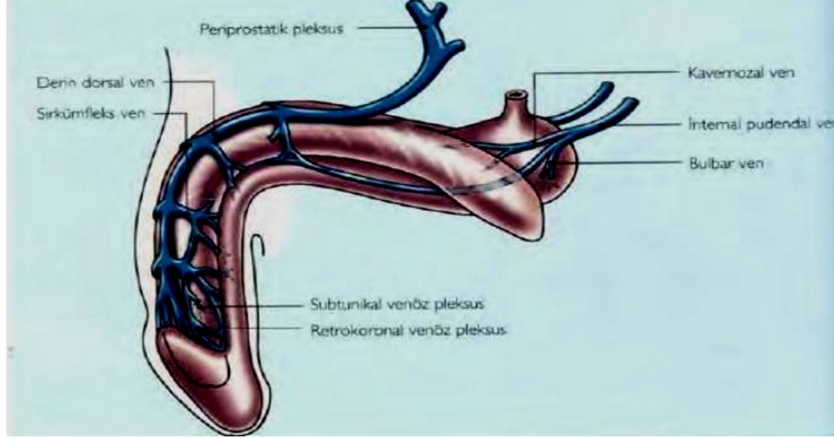


Şekil 4. Penisin arter ağı (16)

### 1.1.2.4. Venöz Drenaj

Kavernoöz cisimlerin venöz drenajı emisser ya da sirkumfleks venler aracılığı ile derin dorsal vene (DDV) olur. DDV retropubik venöz pleksusa dökülür. Kavernoöz cisimlerin proksimal kısmının drenajını sağlayan kavernoöz venler, deri ve deri altı dokusunu drene eden üretral venlerle birleşerek internal pudendal vene; deri ve derialtı dokusunu drene eden süperfisyal dorsal ven ise eksternal pudendal vene

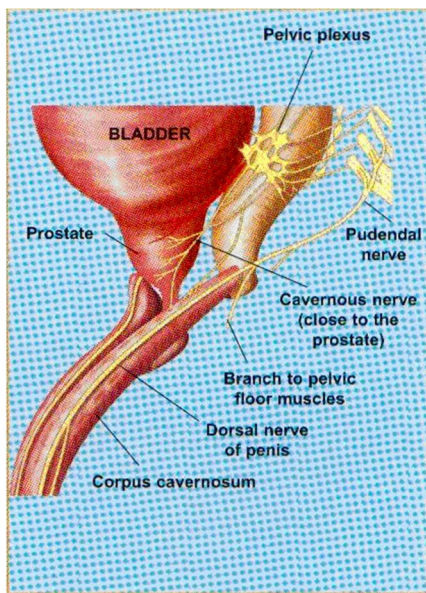
dökülür. Kavernoöz cisimlerin venöz drenajı retropubik pleksus ve internal venler aracılığı ile internal iliak vene olurken, penisin süperfisyal venöz drenajı eksternal pudental venler aracılığı ile eksternal iliak vene olmaktadır (Şekil 1.5), (13).



**Şekil 5.** Penisin venöz drenajı (16)

#### 1.1.2.5. Penisin İnnervasyonu

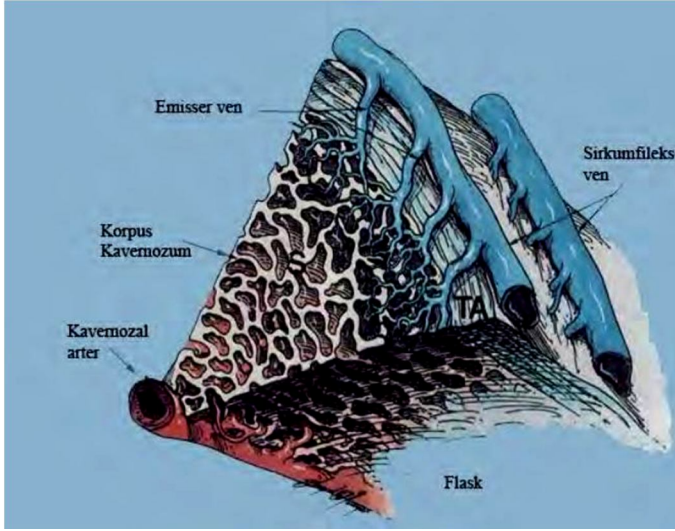
Penis derisi ve glans penisten gelen duyuyu ileten sinir lifleri dorsal penil sinir yolu ile pudental sinire katılırlar. Penisin somatik innervasyonu pudental sinir kanalı ile primer olarak S2, S3 ve S4 spinal sinirlerden kaynaklanır. Glans penisin parasempatik innervasyonunu sağlayan liflerin kökeni S2-4'tür ve nervus erigentes (nervus splanchnici pelvici) aracılığı ile pelvik pleksusa ulaşırlar. Ejakülasyonu sağlayan sempatik liflerin çıkış merkezi ise T11-L2 spinal segmentleridir (Şekil 1.6 ) (13).



**Şekil 6.** Penisin innervasyonu (15)

### 1.1.3. Fizyoloji

Ereksiyon, kavernöz arteriyoller, venüller ve sinüzoidlerdeki düz kasların tonusu ile düzenlenen kompleks bir hemodinamik olaydır. Flask bir peniste, bazal alfa-adrenerjik stimülasyon, kavernozaal arterioller ve korporal sinüzoidlerin düz kaslarını kontrakte durumda tutar. Bu evrede kavernöz cisimlere sadece metabolik faaliyetlere yetecek kadar kan akımı olmaktadır. Sinüzoidler kontrakte durumda iken tunika albuginea ile sinüzoid duvarları arasında seyreden venüller açık olup venöz drenaj serbestçe olmaktadır (Şekil 1.7) (17).

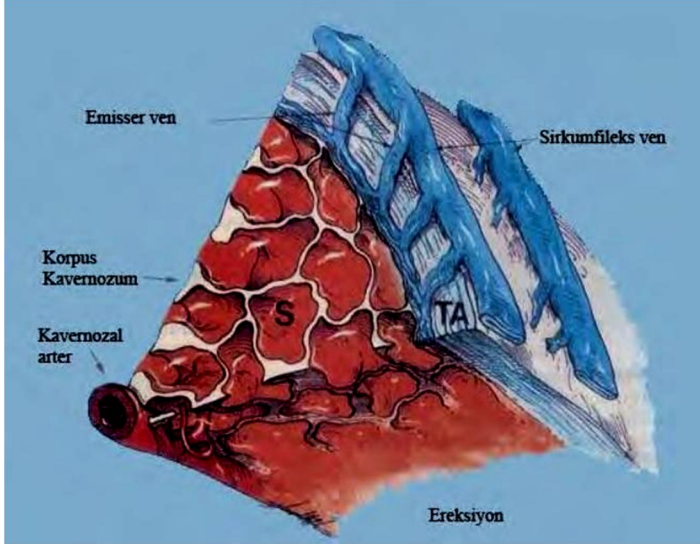


Şekil 7. Flask durumunda korpus kavernozaum ve damarlar (15)

Penil ereksiyon;

- Seksüel uyarı ile kavernozaal sinirlerden düz kas gevşemesini sağlayacak nörotransmitter salınımı
- Hem sistolik, hem de diyastolik fazda artmış kan akımı için arteriyol ve arterlerde dilatasyon
- Genişleyen sinüzoidlere kanın depolanması
- Subtunikaal venlerin, tunika albuginea ve periferal sinüzoidler arasında kompresyonu ile venöz geri dönüşte azalma (Tümesans fazı)
- Tunikanın gerilmesiyle, içteki sirküler ve dıştaki longitudinal tabakalar arasındaki emisser venlerin kapanması ile venöz geri dönüşümün en aza inmesi
- Kavernoza içi basıncın artması (yaklaşık 100 mmHg) ile penisin ereksiyon konumunu alması (Tam ereksiyon fazı)

- İskiyokavernozal kasların kasılması ile kavernozaal basıncın daha da artması (birkaç yüz mmHg) (rijid ereksiyon fazı) ile gerçekleşir (Şekil 8) (17).

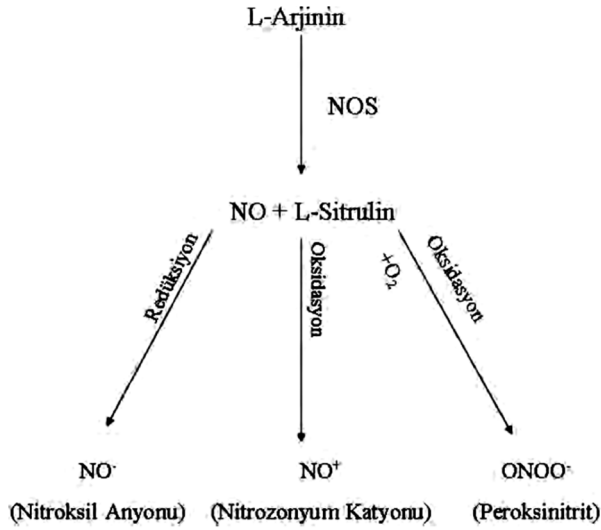


**Şekil 8.** Ereksiyon sırasında korpus kavernozaum ve damarlar (15)

Penil ereksiyonu başlatan ve yöneten nöromediyatör nitrik oksittir. Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin katalizörlüğünde L-Arjininin (L-Arg), L-Sitruiline dönüşmesi sırasında meydana gelmektedir (Şekil 1.9). Bu tepkimeden meydana gelen NO, çözünebilir guanilat siklaz enzimini aktive ederek, siklin guanozin monofosfat (cGMP) üretimini arttırmakta ve sonuçta arteriyel ve kavernozaal düz kasta gevşeme meydana gelmektedir (18). NOS'un başlıca 3 farklı izoformu tanımlanmıştır. Bunlar;

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

NOS Tip1 ve NOS Tip3, temel NOS (constitutive NOS veya cNOS) olarak adlandırılır. Ayrıca yakın zamanda tanımlanan ve mitokondriyal NOS (mNOS) olarak isimlendirilen yeni formda bulunmaktadır. Tanımlanan NOS izoformları arasında penil ereksiyon mekanizmasında en önemli rolü arteriyel vazodilatasyon oluşturması nedeniyle eNOS oynamaktadır.



**Şekil 9.** NO ve türevlerinin oluşumu (18).

Kavernöz arterdeki basınç ve akım, ereksiyon sürecinin arteryel yeterliliğini belirler. Arteryel akım azalırsa veya kanın geri dönüşümü artarsa detümesans oluşur.

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

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

olmak üzere 5 faza bölünebileceği gösterilmiştir (19).

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

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

İnsanda ereksiyon sırasında kavernöz düz kastaki elektriksel aktivite azalmakta, detümesans ile normale dönmektedir (20, 21).

#### **1.1.4. Priapizm**

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış istenmeyen ereksiyon halidir (22).

##### **1.1.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

Priapizm, insidansı bütün yaş guruplarında 1.5/100.000'dir. Tipik olarak insidans 5-10 yaş arasında ve 20-50 yaş arasında iki kez pik yapar. Çocukluk çağında en sık neden olarak hücre anemisi iken, erişkinlerde sıklıkla farmakolojik ajanlar nedeni ile priapizm gelişmektedir (8). Ancak priapizm uzamış noktürnal ereksiyonun sonucu olarak veya seksüel ilişki sonrasında da başlayabilmektedir. Etiyolojik faktörlerin ortak noktası ereksiyonun devamlılığında seksüel uyarının veya uyarının mevcut olmamasıdır (23). Priapizme neden olan faktörler Tablo 1.1'de özetlenmiştir.

Priapizmin sınıflandırılması patofizyolojisine göre; Düşük akımlı (iskemik), yüksek akımlı (iskemik olmayan), etyolojiye göre; primer, sekonder, idyopatik veya tekrarlama sıklığına göre; tekrarlayan, tekrarlamayan şeklinde yapılmaktadır. Günümüzde kabul edilen sınıflama ile priapizm 3 grupta incelenmektedir.

- 1- İskemik (düşük akımlı) priapizm,
- 2- Non-iskemik (yüksek akımlı) priapizm,
- 3- Tekrarlayan (rekürren) priapizm.

##### **1.1.4.2. Priapizm Patofizyolojisi**

Arteriyel veya veno-oklüzif mekanizmayı etkileyen, penil hemodinamideki uyumsuzluk priapizm ile sonuçlanmaktadır (8). Bu mekanizma her iki tip priapizmi de (düşük ve yüksek akımlı) açıklamaktadır.

Kavernozal dokuların iskemik hasarı erektil disfonksiyona neden olacağından dolayı iskemik priapizmin erken değerlendirilmesi ve tedavisi önemlidir. Bu nedenden dolayı priapizmin tipinin belirlenmesi hayati önem taşımaktadır.

**Tablo 1.** Priapizme neden olan etiyolojik faktörler (23).

---

**İdyopatik**

**İlaçlar**

Antikoagülanlar

- Heparin
- Varfarin

Antihipertansifler

- Dihidralazin
- Guanetidin
- Labetolol
- Nifedipin
- Fenoksibenzamin

Antidepresanlar

- Fenelzin
- Trazodon
- Hipnotikler
- Klozapin
- Diazepam

Alfa adrenerjik reseptör blokerleri

Tamsulosin (24)

Doksazosin (25)

Terazosin (26)

Prazosin (27)

Bağımlılık yapıcı maddeler

Kokain

Etanol

Marihuana

İntrakavernoza enjekte edilebilen ilaçlar

Papaverin

Prostoglandin E1

Sildenafil sitrat (28)

Testosteron (29)

**Hematolojik bozukluklar**

Orak hücreli anemi

Lösemi

Multiple myelom

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

Talasemi

Trombositopeni

Henoch-Schonlein purpurası

**Metabolik bozukluklar**

Amiloidozis

Fabry Hastalığı

Gut

Diyabet

Nefrotik sendrom

Böbrek yetmezliği

Hemodiyaliz sendromu

Hiperlipidemik total parenteral beslenme sendromu

**Travma**

**Tümörler (primer veya metastatik)**

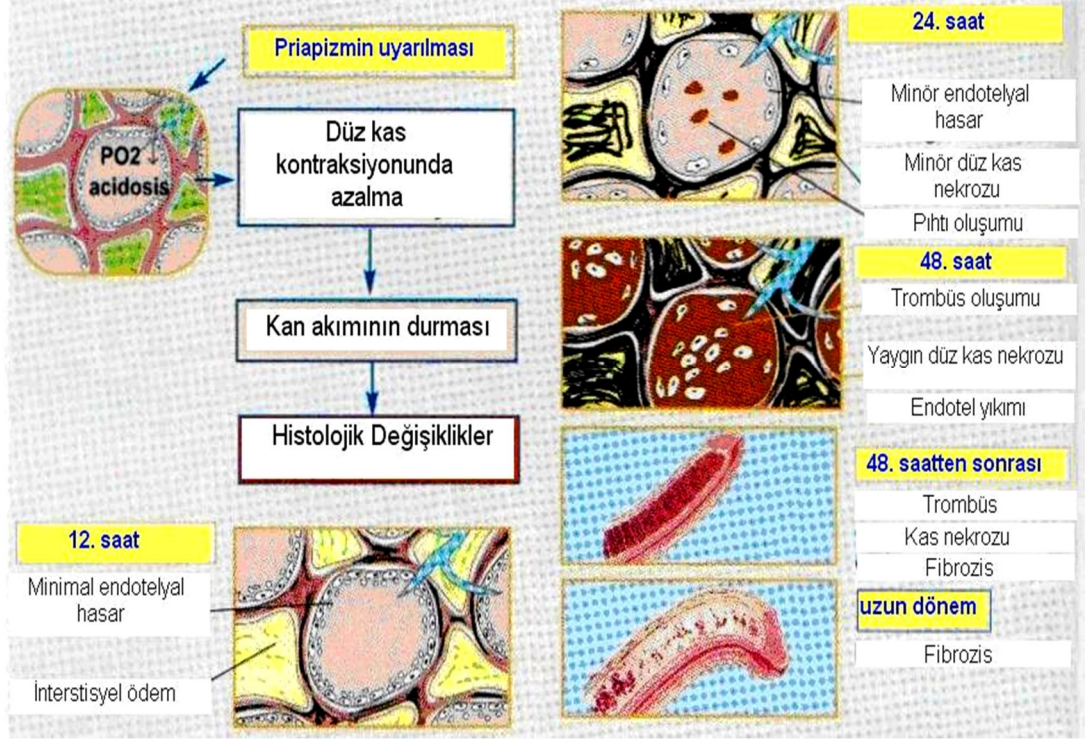
**Nörolojik bozukluklar**

---

İskemik (veno-okluzif, düşük akımlı) priapizm en sık görülen tiptir. İskemik priapizmi tanımlamada ereksiyon süresi tartışmalıdır. Bununla birlikte, deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, hipoksi ve asidoz 4 saat sonra kavernoza fibrozise neden olmaktadır ve bu süreden önce priapizmin tedavi edilmesi kavernoza fibrozisi önleyebilmektedir (30-32). İskemik priapizm rijid ve ağrılı ereksiyon ile karakterizedir. Kavernoza kan gazı analizlerinde sıklıkla hipoksi, hiperkapni ve asidoz ile bulunmaktadır. İskemik priapizmde, kavernoza düz kasta ultrastrüktürel değişiklikler 12 saat sonra, fokal nekroz 24 saat sonra, son olarak geniş nekroz ve fibroblast benzeri hücrelerin transformasyonu ise 48 saat sonra görülmektedir (33). Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalırsa (>24 saat) kavernoza düz kaslarda nekroz, irreversibl korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelmektedir (Şekil 10) (25).

Non-iskemik (arteriyal, yüksek akımlı) tip, priapizmin daha az görülen tipidir ve düzensiz kavernoza kan akımı nedeniyle oluşmaktadır. Bu tip sıklıkla kavernoza arter veya dallarından birinin korpus kavernoza içine rüptürü sonucu meydana gelmektedir (34). Ayrıca intrakavernoza tedavi sırasında kavernoza arterin iğne ile laserasyonunun da yüksek akımlı priapizme neden olduğu rapor edilmiştir (35). Travma sonrası, düzensiz arterial akım, direkt olarak lakunar alanlara girmektedir. Bunun sonucu kavernoza sinüslerde kan göllenmekte ancak subtunikal venüllerin kompresyonu tümesansı tamamıyla önlemek için yeterli düzeyde olmamaktadır (36). Bu nedenden dolayı ereksiyon genellikle ağrısızdır ve korpus kavernoza rijid değildir. Kavernoza kan analizi normal arteriyel oksijen basıncını gösterir; asidoz ve hipoksi yoktur. Aspirasyon kan rengi açık kırmızıdır ve acil tedavi gerekli değildir.

Üçüncü tip olan tekrarlayan priapizm oldukça ender görülmektedir ve istenmeyen ağrılı ereksiyon epizodları arasında detümesans periyotları ile seyretmektedir. Sıklıkla idiopatik olmakla beraber daha fazla iskemik olma eğilimindedir. Özellikle çocuklarda orak hücre anemisi ile ilişkili olabilir (37).



**Şekil 10.** Düşük akımlı priapizmde patofizyolojik değişiklikler (15).

#### 1.1.4.3. Tanı

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

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

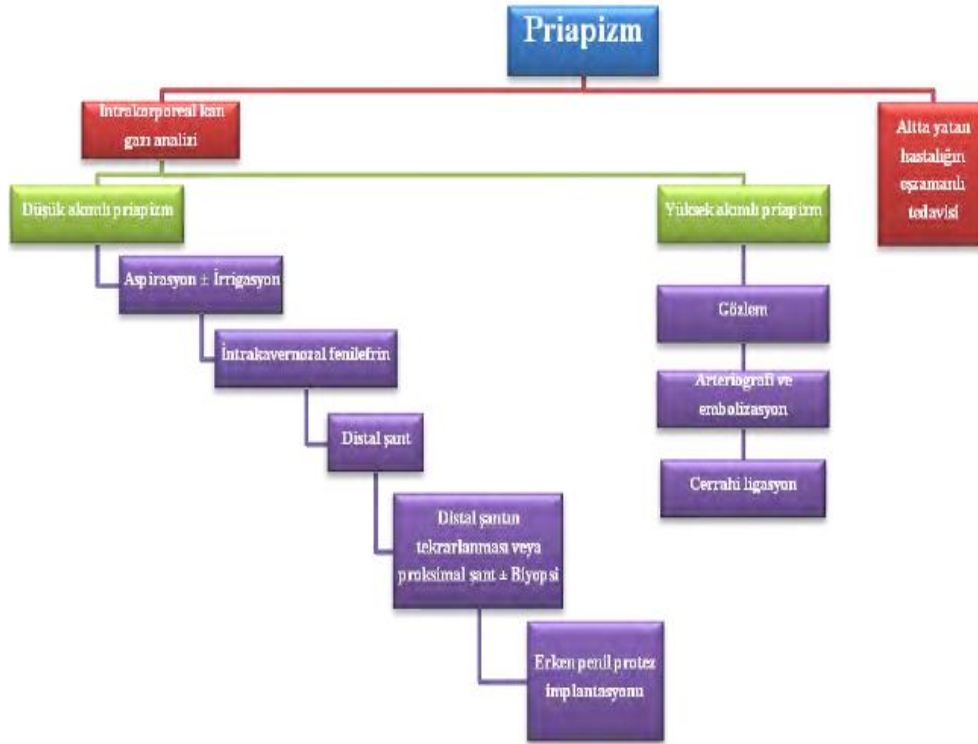
Düşük akımlı priapizm ile yüksek akımlı priapizmin ayırımını sağlayacak en önemli inceleme intrakorporeal kan gazı analizidir. Düşük akımlı ve yüksek akımlı priapizm ayırımı Tablo 2’de özetlenmiştir (1, 8, 23).

**Tablo 2.** Düşük ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında ölçütler (1, 8, 23).

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

#### 1.1.4.4. Tedavi

Düşük ve yüksek akımlı priapizm ayrımı yapıldıktan sonra tedavi seçeneği belirlenmektedir (Şekil 11).



**Şekil 11.** Priapizmin tedavi algoritması (39).

Düşük akımlı priapizm kavernoza dokuda iskemi ve buna bağlı erektil disfonksiyona neden olabileceğinden acil müdahale gerektirmektedir. Düşük akımlı priapizm tanısı konar konmaz 19 G kelebek iğne ile korpus kavernoza aspirasyonuna başlanmalıdır. Aspirasyon ile irrigasyon uygulanabilir. Aspirasyon ile ağrı azalır, intrakavernozal basınç düşer ve kavernoza düz kasların yeniden

oksijenlenmesi sağlanmış olur. Bu tedavinin yaklaşık %30'luk bir başarı oranı vardır. On dakikalık bir detümesanstan sonra başarılı olunamazsa alfa-adrenerjik bir ajan intrakavernozal olarak uygulanmalıdır. Uygulanabilecek alfa-adrenoreseptör agonistleri ve diğer ilaçların dozları Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu tedavi, cerrahi yöntemlere geçmeden önce detümesansı sağlamak için 1 saat boyunca tekrarlanmalıdır (1, 38).

**Tablo 3.** Priapizm tedavisinde kullanılabilir çeşitli ilaçlar, dozları ve uygulama yöntemleri (1, 38).

İlaç	Doz
<b>İntrakavernozal uygulama</b>	
Alfa-adrenoreseptör agonistleri	
Epinefrin	0.03-0.05 mg
Etilnefrin	2-20 mg
Fenilefrin	0.1-1 mg
Norepinefrin	0.01-0.02 mg
Metilen mavisi	50 mg
<b>İntravenöz/oral uygulama</b>	
Dopamin	2-4µg/kg i.v.
Terbütalin sülfat	5 mg oral
Ketamin hidroklorür	1 mg/kg i.v. veya i.m.

Konservatif tedavi ile detümesans sağlanamaz ise cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavide amaç korpus kavernozum ile glans penis (korpus spongiozum) arasında veya korpus kavernozum ile venöz dolaşım arasında bir şant oluşturmaktır (8). Korpus kavernozum ile glans penis arasında şant oluşturmanın en kolay yöntemi Winter prosedürüdür. Bu uygulamada bir biyopsi iğnesi glans penisten korpus kavernozumuna kadar ilerletilir (40- 44). Başarısız olunan vakalarda daha kesin bir şant oluşturmak gereklidir. Grayhack'ın tanımladığı kavernosafenoz şant veya Quackles tarafından tanımlanan kavernospongioz şantlar uygulanabilir (45, 46). Son olarak 2008 yılında Tom Lue ve ark. (47) tarafından oluşturulan ve diğer tüm distal ve proksimal şantların yerini alma potansiyeli olan T şantları tanımlanmıştır. Bu prosedürde on numara bistüri, glans penisten aynı taraftaki korpus kavernozumuna kadar ilerletilir ve daha sonra üretranın aksi yönüne 90 derece çevrilir (47). Cerrahi dekompresyon tekniklerinin başarı oranları yaklaşık %75'tir (38).

Rees ve ark. (48), konvansiyonel tedaviye yanıtız priapizm vakalarına acil penil protez implantasyonu uygulamasını önermişlerdir. Hastalarda, erken komplikasyon gözlenmediği, hastaların tamamının sonuçtan memnun olduğu ve büyük çoğunluğunun seksüel olarak aktif olduğu, penil uzunluğun korunabildiği bildirilmiştir.

### **1.1.5. Testosteron**

Testosteron 17 pozisyonunda bir hidroksi grubu, 3 pozisyonunda bir keton grubu ve 4 pozisyonunda bir çift bağ içeren bir C13 steroiddir. Asıl molekül 10 pozisyonunda üç sikloheksan halkası ve 13 pozisyonunda metil grubuyla beraber bir siklopentan halkası içerir.

Testosteron oral olarak uygulandığında karaciğerde kolayca metabolize edildiğinden yarı ömrü kısadır ve bu özelliğinden dolayı klinik olarak yararlı preparatlar üretmek için testosteronun yapısı kimyasal olarak değiştirilmiştir. Oral uygulanan modifiye edilmemiş yağ içindeki testosteronun 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörleri ile kombinasyonunun terapötik testosteron düzeylerini sağlayacağına dair kanıtlar ortaya konulmuştur.

Testosteronun 17  $\beta$ -hidroksi pozisyonunda esterifikasyonu molekülün polaritesini azaltır ve enjeksiyon yoluyla kullanımı için yağda daha çözünür hale getirerek dolaşıma testosteron salınmasını yavaşlatır. Testosteronun 17  $\beta$ -esterlerinin örnekleri testosteron sipionat, testosteron propionat, testosteron enantat ve testosteron undekonat (TU) dır. Daha uzun zincir olması daha uzun etki süresi anlamına gelir. Bundan dolayı TU uzun alifatik zinciri sayesinde uzamış bir yarı ömre sahiptir. İntramüsküler depo formdaki testosteron esterleri endojen testosterona benzeyen serbest testosteron salınımı için vücutta hidrolize ve anesterifiye edilirler (49).

Testosteron çoğunlukla karaciğer, prostat ve ciltte katabolize olur ve katabolik ürünler idrar ile atılır (50).

**Tablo 4.** Sık kullanılan testosteron preparatları (49)

Verilme şekli	Jenerik İsmi	Doz
Oral	Testosterone ündekonar	80-200 mg/gün
Oral	17 $\alpha$ -metiltestosteron	10-30 mg/gün
Oral	Mesterolon	25-150 mg/gün
Oral	Fluoksimesteron	2.5-20.0 mg/gün
Intramüsküler	Testosteron euanat	200-250 mg/2-4 haftada bir
Intramüsküler	Testosteron sipionat	200 mg/2-4 haftada bir
Intramüsküler	Testosteron propionat	50 mg/haftada 2-3 kez
Intramüsküler	Testosteron undekonat	1000 mg/10-12 haftada bir
Intramüsküler	Kronik testosteron esterleri	250 mg/2-4 haftada bir
Subkutan	Testosteron implantları	400-800 ma/her 4-6 avda bir
Transdermal	Skrotal olmayan bantlar	5-15 mg/gün
Transdermal	Skrotal bantlar	2.5/10.0 mg/gün
Transdermal	Transdermal jel	25-100 mg/gün
Bukkal	Testosteron bukkal sistem	30 mg/günde iki kez

**Tablo 5.** Sık kullanılan testosteron preparatlarının avantaj ve dezavantajları (49)

Kriter	im T. enantat	im.TU	Oral TU	T.bant	T. jeli	Bukkal T. tablet	T. implant
Yüksek etkinlik	+	+	-	-	+	+	+
Fizyolojik seviyeler	-	+	-	+	+	+	+
Uzun etki süresi	+	+	-	-	-	-	+
Kendi kendine uygulama	-	-	+	+	+	+	-
Düşük maliyet	+	-	-	-	-	-	+
Lokal problemler	-	-	-	+	+	+	+
Daha az ağrı	-	-	+	sık	(nadir)	+	-

### 1.1.5.1 Testosteron undekonat

Doğal testosteronun 17 beta-pozisyonunda esterleştirilmesi yoluyla üretilir. 1000 mg testosteron undekonat 4 ml kastor yağı içinde intramüsküler formda uygulandığında yarı ömrü 33,9 $\pm$ 2,1 nmol/L olan maksimal düzeylere ulaşır.

Enjektabl TU'nun bilinen diğer intramüsküler testosteron esterlerine göre önemli bir avantajı hipogonadal erkeklerde suprafizyolojik ve subfizyolojik sapmalar olmadan ögonodal serum testosteron seviyelerini sağlamasıdır. 15'i primer hipogonadizm, yedisi sekonder hipogonadizmi olan toplam 22 hastanın 8,5 yıl süreyle TU ile tedavi edilmesi sonucunda hastaların vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, trigliseridler ve LDL kolesterol düzeylerinin azaldığı, kemik dansitesi ve

HDL kolesterol düzeylerinin ise arttığı gözlenmiştir. Prostat spesifik antijen (PSA), prostat volümü, hemoglobin ve hematokrit değerleri hipogonadizmde görülen seviyelerden normal düzeylere gelmiştir (51).

Yapılan başka bir çalışma ise 2000 ve 2003 yıllarında y hipogonadal yaşlı erkekte androjen yetmezliğinin düzeltilmesinde testosteron desteğinin etkili olduğunu göstermişlerdir. 2003 yılındaki çalışmalarında 100 mg dozunda sildenafil tedavisine yanıtızsız 20 erektil disfonksiyonlu hastada transdermal testosteronun tedaviye eklenmesi ile belirgin şekilde düzelme sağladıklarını bildirmişlerdir. Bir diğer prospektif çalışmada ise sildenafille yanıtızsız androjen eksikliği semptomları olan hastalarda testosteron undekonat tedavisi ile androjen eksikliği semptomlarında ve ED'de belirgin iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (52).

50 yaşın üzerinde erektil disfonksiyonu olan erkeklerde ve hipogonadizm için risk altında olan tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, kronik renal yetmezlik ve diğer kronik hastalıklarda testosteron düzeylerinin incelenmesi önerilmektedir (53, 54).

Testosteron replasman tedavisini sadece erektil disfonksiyonun tedavisi olarak görmek dar bir bakış açısı olacaktır. Testosteron replasmanının erkek organizmasının bedensel ve psikolojik sağlığını ideale yakın sürdürmesinde önemli bir etmen olarak değerlendirilmesi gerekir. Testosteron primer erektil disfonksiyon etyolojisinde rol oynayan faktörden biri olup aynı zamanda aterosklerotik kalp hastalığı ve diyabetes mellitus gibi ED'nin diğer etyolojik faktörleri ile de yakından ilişkilidir (55).

#### **1.1.5.2. Androjen Replasman Tedavisi**

Androjen replasman tedavisi testosteronun kararlı fizyolojik kan seviyelerini sağlayarak endojen testosteronun fizyolojik etkilerini yerine getirmeyi hedefler. Androjen replasman tedavisi gerektiren durumlar genellikle spontan geri dönüşümü olmayan ve ömür boyu tedavi gerektiren hastalıklardır. Normal testosteron seviyelerinin %50-70'i androjenlerin seksüel fonksiyonlar üzerine olan etkilerini devam ettirmek için yeterlidir. Ancak testosteronun anabolik etkisi ve hemoglobin seviyesi, lipid metabolizması, kemikler üzerine olan farklı etkilerini sürdürmek için gerekli serum seviyeleri değişiklik gösterir (56). Tablo 6.'da gösterilen semptomlar

yaşlanma ile gelişen testosteron eksikliğinde, zaman içinde ya da kastrasyon sonrası akut olarak gelişir ve testosteron replasmanı ile bu bozuklukların çoğu iyileşir.

Testosteron seviyesi ED etiyojisinde rol oynayan aterosklerotik hastalık ve diyabetes mellitus gibi diğer hastalıklarla da yakından ilişkilidir. Etiyolojik faktöre göre değişmekle beraber testosteronun monoterapi ya da kombinasyon terapisi ile ED tedavisindeki etkinliği çok sayıda klinik ve laboratuvar çalışmasında gösterilmiştir (57).

İdeal androjen replasman tedavi modelini geliştirmek için büyük çaba harcanmaktadır. Yeterli testosteron tedavisinin fizyolojik serum testosteron düzeyi veya yeterli serum dihidrotestosteron, östradiol düzeylerini sağlamasının yanısıra bu hormonların düzeylerinin sağlıklı erkekteki sirkadiyan ritimleri taklit edebilmesi gerektiği konusunda fikir birliği sağlanmıştır. Ayrıca bu replasman tedavisinde kullanılacak hormon düzeylerinin; serum lipidleri, prostat, karaciğer ve solunum fonksiyonları üzerine yan etkilerinin olmaması gerekmektedir (58).

**Tablo 6.** Androjen eksikliğinin semptomları ve testosterona cevap (50).

Sistem /Fonksiyon	Yaşlanma	Testosterona Cevap
Eretil fonksiyon	↓	↑↑
Cinsel istek	↓	↑↑
Duygu durum	⇒/↓	↑↑
Yorgunluk hissi / motivasyon	↓	↑↑
Uyku bozuklukları	⇒/↑	⇒
Bilişsel yetiler	↓	↑↑
Vazomotor(sıcak basması)	↑↑	↓
Yaşam kalitesi	↓	↑↑
Hematokrit	↓	↑↑
Leptin üretimi	↑↑	↓
LDL and HDL kolesterol	⇒	↓
Yağ kitlesi	↑↑	↓
Kas kitlesi	↓	↑↑
Kemik kitlesi	↓	↑↑
Saç ve cilt değişiklikleri	↓	⇒

Artar;↑↑, Azalır/kötüleşir; ↓ Değişmez: ⇒ , Şüpheli ya da kanıtlanmamış; ↑↑

### 1.1.5.3. Androjen replasman tedavisinin advers etkileri

Ödem oluşmasına yatkın konjestif kalp yetmezliği, hepatik siroz ve nefrotik sendrom gibi hastalığı olanlarda androjen replasman tedavisi ile kilo artışı ve ödem

görülebilmektedir. Akne, libidonun aşırı uyarılması, priapizm, polisitemi, obstrüktif uyku apnesi, üriner obstrüksiyon, eritropoez artışı ve polisitemi, prepubertal çocuklarda epifizlerin erken kapanması, emosyonel labilite, anksiyete, cilt kuruluğu, memelerde rahatsızlık hissi, jinekomasti, prolaktinoma, baş ağrısı, kolestatik sarılık gibi *advers* etkiler görülebilir.

Androjen tedavisine başlandıktan sonraki ilk 3. ve 6. ayda ve daha sonra yılda bir kez prostat kanseri gelişme riski açısından parmakla rektal muayene yapılmalı, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), serum prostat spesifik antijen düzeyi ve hematokrit düzeyleri ile takibe alınmalıdır. Erkekteki meme kanseri, bilinen ya da şüpheli prostat kanseri varlığı androjen replasman tedavisi için kesin kontrendikasyonlardır (58, 59).

A. Morales radikal tedavi almış klinik ve biyokimyasal olarak rekürrensiz olmadığı bilinen prostat kanserli hastaların güvenli bir periyoddan sonra androjen replasman tedavisi için aday olabileceklerini ancak böyle bir periyodun henüz tanımlanmadığını bildirmiştir (60).

Sarosdy literatürde sınırlı sayıda makalelere değinmekle beraber 715 hastadan oluşan kendi serisinde de lokalize prostat kanseri için brakiterapi tedavisi almış düşük testosteron düzeyli ve hipogonadizm semptomları gösteren seçilmiş hastalara yakın takip ile testosteron replasman tedavisi verilebileceğini savunmaktadır (61).

#### **Uygun androjen replasman tedavisi nasıl olmalıdır?**

- Sabah 08: 00-10: 00 arasında alınan kan örneklerinde fizyolojik testosteron düzeylerini sağlamalıdır.
- Sirkadiyan ritmi oluşturmamalıdır.
- Dihidrotestosteron/östradiyol oranı normal sınırlarda olmalıdır.
- Biyokimyasal olarak serum testosteron düzeyi mutlaka takip edilmelidir.
- Suistimal edilmemelidir.
- Maliyeti makul olmalıdır.
- Karaciğerden ilk geçiş etkisi olmamalıdır.
- Uygulandığı alanda lokal irritasyon yapmamalıdır.
- Çevre kirliliğine yol açmamalıdır.
- Kullanıcının kişisel mahremiyetine uygun olmalıdır.

Elimizde bu özelliklerin tamamını karşılayan bir androjen replasman ilaç formu mevcut değildir (62).

#### **1.1.5.4. Testosteron Replasmanının Kontrendikasyonları**

##### **Mutlak kontrendikasyonlar**

- Prostat kanseri varlığı
- Ekzojen testosteronun erkeklerde kontraseptif olarak rol oynadığı iyi bilindiğinden çocuk sahibi olma isteği olan erkeklerde uygulanmamalıdır

##### **Rölatif kontrendikasyonlar**

- Benign prostat hiperplazisi
- Ciddi uyku apnesi
- Polisitemi
- Kriminal seksüel davranış

#### **1.1.5.5. Testosteron Tedavisi Verilen Hastanın Takibi**

İlk olarak altıncı haftada hemoglobin, hematokrit, prostat spesifik antijen (PSA), total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerine bakılmalıdır.

Birinci yılda ve daha sonraki yıllarda yılda bir izlenmesi gerekenler; PSA, prostatın parmakla rektal muayenesi, hematolojik inceleme, kolesterol seviyeleri, karaciğer fonksiyonu (isteğe bağlı), duyu durumu, uyku kalitesi ve davranışlar olarak sayılabilir.

Uzun dönem takipte izlenmesi gerekenler ise hastanın kas gücü, total vücut kitlesi, kemik mineral dansitesi ve prostat boyutudur (51).

#### **1.1.6. Apoptozis**

Apoptozis; Wyllie, Kerr ve Currie tarafından hücre büzülmesi ve nükleer kondensasyonla seyreden hücre ölümünü tanımlamak için yunanca “dökülen yaprak” anlamına gelen kelimedenden türetilmiştir (63). Apoptozis ya da programlı hücre ölümü bütün çok hücreli canlılarda organ boyutunun sabit kalması için durmadan yenilenen dokularda hücre proliferasyonunun kontrolünü tanımlamaktadır (64). Programlı hücre ölümü sadece apoptozis terimini içermemektedir. Programlı hücre ölümü apoptozis, apoptozis benzeri programlanmış hücre ölümü ve nekroz benzeri programlanmış hücre ölümü olmak üzere 3 başlıkta incelenmektedir.

Apoptozis, nekrozdan oldukça farklıdır (65) (Şekil 12). Nekrozda akut hücre hasarını takiben hücre ve organellerinin şişip lizise uğradığı pasif ve patolojik bir hücre ölümü söz konusudur.



Şekil 12. Apoptozis ve nekrozun morfolojik farklılıkları (65).

Nekroz sırasında hücrenin su ile şişerek patlaması sonucunda hücre içeriğindeki moleküllerin ortama çıkması ile inflamatuvar yanıt oluşur. Apoptozis ise nekrozdan farklı olarak aktif işlev gerektiren genetik kontrollü bir süreçtir. Apoptozis sırasında hücre büzülür ve 1 saatten kısa bir sürede hacminin %30'unu kaybeder. Mitokondriyum morfolojik olarak sağlamdır, ancak burada hasarlanan asıl hedef organel hücre çekirdeğidir. Nükleusta kromatin yoğunlaşır ve deoksiribonükleik asit (DNA) parçalanır. Bu DNA parçaları hücre zarı ile kaplıdır (apoptotik cisimcikler) ve çevredeki hücreler tarafından fagositoz ile uzaklaştırılır. Apoptozis sırasında hücre içeriği membranla kaplı olduğundan inflamatuvar yanıt gelişmez. Apoptozun aşırı olduğu durumlarda ortamdaki makrofajlar apoptotik cisimcikleri yeterli fagositozla temizleyemezlerse bunlar degrade olarak ikincil nekroza uğrayabilirler ve inflamasyona yol açabilirler (66). Programlanmış hücre ölümü, embriyogenezis, organ involüsyonu (örneğin, timus), immünolojik reaksiyonlar ve diferansiye hücrelerin yaşam sürelerinin sonlanması gibi birçok fizyolojik olayda yer almaktadır (67). Ayrıca değişik hücre tiplerinde farklı çevresel uyarılar apoptozisi başlatabilir. Hemen tüm hücrelerde iyonizan radyasyon, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, redoks potansiyelinde değişiklikler, büyüme faktörleri veya trofik faktörlerin

ortamdan kaybolması, mekanik stres apoptozisi başlatabilir (66-68). Apoptozis reaktif oksijen radikalleri ile uyarılabilir. Antioksidan enzimlerin azalması, apoptozisin uyarılmasından sorumlu hücresele reaktif oksijen radikallerinin artışına neden olabilir (66).

#### **1.1.6.1. Apoptozisin saptanması**

Apoptozis ile ilgili çalışmalar hızla artmasına karşın apoptozisi saptamak ve değerlendirmek pek kolay olmamaktadır (68). Özellikle tek bir hücrede apoptozis olayı saatler içerisinde geliştiğinden, apoptotik süreçteki hücreyi morfolojik olarak tanımak ve kantifiye etmek zordur (69). Apoptotik hücredeki morfolojik değişiklikleri saptamak için ışık mikroskobu, elektron mikroskobu ve akım sitometrisi (flowcytometry) kullanılmaktadır. Yine çeşitli sitoplazmik değişikliklerin saptanması (örneğin kaspaz aktivitesinin, hücreye kalsiyum akışının veya mitokondri disfonksiyonun ölçülmesi) membran değişikliklerinin belirlenmesi (örneğin, membran geçirgenliğinin değişmesi) apoptozis sürecinde veya regülasyonunda görevli çeşitli proteinlerin kandaki veya dokudaki düzeyinin ölçülmesi (örneğin, Bcl2/Bax oranı), DNA parçalanmasının çeşitli özel immünohistokimyasal boyalarla saptanması bu yöntemler arasında sayılabilir. Bütün bu yöntemler içinde en sık rastlanan yöntemler DNA'daki değişikliklere dayalı olan DNA agarose gel electrophoresis ve terminal deoxytransferase mediated bio-dUTP Nick and Labeling (TUNEL) boyası ile formalinde veya Bouine solüsyonunda fikse edilmiş materyalde yapılan mikroskobik incelemedir (70).

#### **1.1.7. Priapizm ve Apoptozis**

Düşük akımlı priapizm sırasında kavernoza dokuda iskemi gelişmektedir. İskemiye bağlı olarak kavernoza dokularda hasar oluşmakta ve bu da fibroze neden olarak erektil fonksiyonu bozmaktadır. Öte yandan konservatif tedavi veya cerrahi ile tedavi edilen olgularda da kavernoza fibrozis gelişmektedir (71). Düşük akımlı priapizmde uygulanan aspirasyon/ $\alpha$ -adrenerjik ajan veya cerrahi girişim ile göreceli yüksek basınçlı oksijen kavernoza dokuya ulaşarak süperoksit radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Süperoksit radikalleri oksidatif stres oluşumuna neden olmakta ve yaygın apoptozis gelişimine yol açmaktadır. Yaygın apoptozis, inflamatuvar yanıt ve fibrozis ile sonuçlanmaktadır (66, 71).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Deney Hayvanları

Ratlarda deneysel düşük akımlı priapizm modeli oluşturmak için Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındı. Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, ortalama ağırlığı  $370.3 \pm 44,7$  g olan 48 adet yetişkin (7 aylık) Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Bütün deney hayvanları vivaryumda 12 saatlik gece/gündüz düzeninde,  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  oda sıcaklığında ve  $\%50 \pm 10$  nemli ortamda barındırıldı. Sıçanlar standart sıçan yemi ile beslendi. Deney hayvanlarına yem ve su kısıtlaması uygulanmadı, ancak deney günlerinde anestezi uygulamasından önce 2 saat süreyle yem ve su verilmedi.

Sıçanlar rastgele aşağıdaki 8 gruba ayrıldı.

1. Grup kontrol (shame) grubu olup priapizm oluşturulmadan, 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

2. Grupta priapizm oluşturulup, 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

3. Grupta priapizm oluşturulup, fizyolojik dozda testosteron verilip, 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

4. Grupta priapizm oluşturulup, yüksek dozda testosteron verilip, 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

5. Grupta priapizm oluşturulup, fizyolojik dozda testosteron verilip, 4. saatte priapizm giderilip, 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

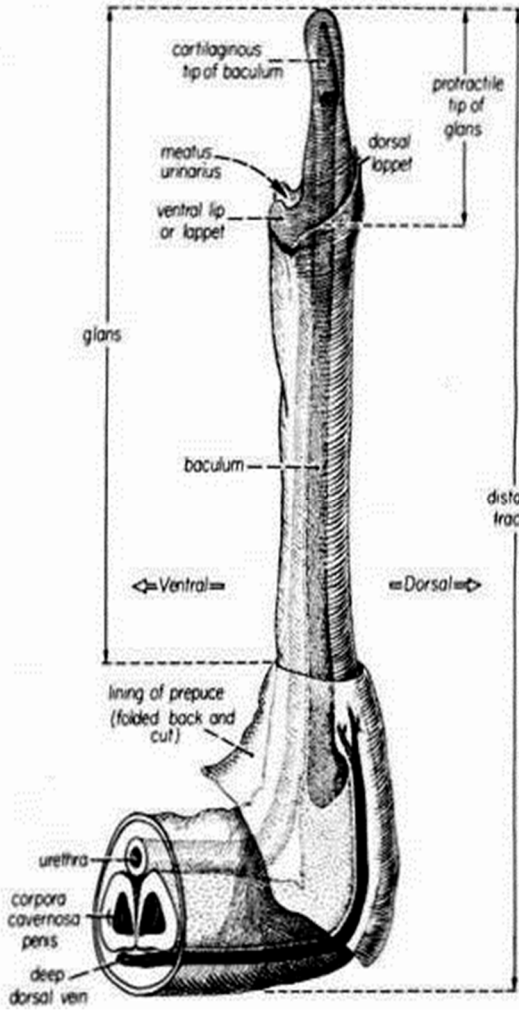
6. Grupta priapizm oluşturulup, yüksek dozda testosteron verilip, 4. saatte priapizm giderilip, 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

7. Grupta priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderilip, fizyolojik dozda testosteron verilip, 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

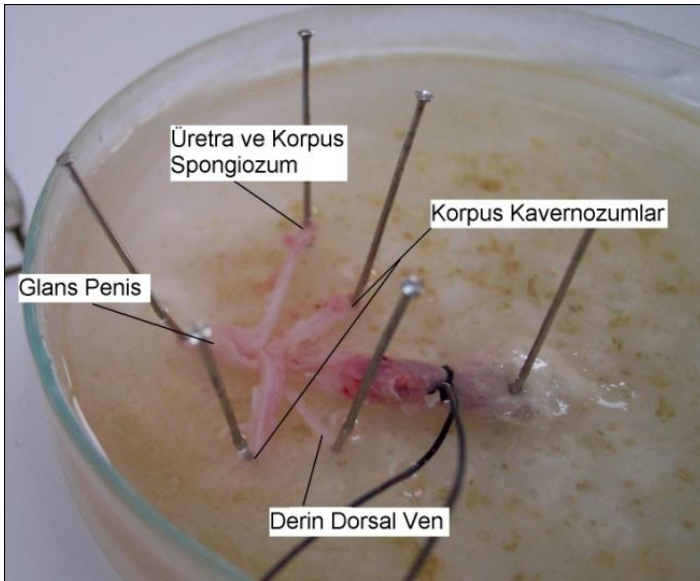
8. Grupta priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderilip, yüksek dozda testosteron verilip, 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

Bütün gruptaki sıçanlara başlangıçta anestezi uygulandı. Priapizm oluşturulan gruptaki sıçanlarda anestezi altında vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturuldu ve penis köküne lastik klemp yerleştirilerek ereksiyonun 4 saat devamlılığı sağlandı. Sıçanların penis köküne yerleştirilmiş olan lastik klemp 4. saatin sonunda çözüldü. Birinci gruptaki sıçanlara herhangi bir ilaç veya kimyasal madde verilmedi, priapizm oluşturulmadı ve 4 saat sonra penis rezeke edildi. İkinci gruptaki sıçanlara herhangi bir ilaç veya kimyasal madde verilmedi, priapizm oluşturulup, 4. saatte penis rezeke edildi. Üçüncü gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, fizyolojik dozda testosteron undekonat (fizyolojik doz 100 mg/kg ) verilip, 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi. Dördüncü gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, yüksek doz testosteron undekonat (yüksek doz 200 mg/kg) verilip, 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi. Beşinci gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, fizyolojik dozda testosteron undekonat (fizyolojik doz 100 mg/kg ) verilip, 4. saatte priapizm giderilerek 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi. Altıncı gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, yüksek doz testosteron undekonat (yüksek doz 200 mg/kg) verilip, 4. saatte priapizm giderilerek, 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi. Yedinci gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderilip, fizyolojik dozda testosteron undekonat (fizyolojik doz 100 mg/kg ) verilerek 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi. Sekizinci gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderilip, yüksek doz testosteron undekonat (yüksek doz 200 mg/kg) verilerek 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunnel metodu ile apopitozis varlığı incelendi.

Diseksiyon plağına alınan penis tesbit edilerek diseksiyon mikroskobu yardımı ile proksimalden üretra tanımlandı. Üretra, korpus spongiozum, glans penis ve derin dorsal ven diseke edilerek korpus kavernozumlar izole edildi (Şekil 13, 14).



Şekil 13. Rat penis anatomisi grafik (71).



Şekil 14. Mikrocerrahi diseksiyon sonrası rat penis anatomisi

## 2.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi

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

## 2.3. Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması

Deney hayvanlarında ereksiyon oluşturma için vakum yöntemi kullanıldı. Vakum oluşturmak için ucu genişletilmiş çam uçlu enjektör kullanıldı. Deney hayvanlarına anestezi uygulandıktan sonra, penis tanımlanarak prepisyum retrakte edildi ve çam uçlu enjektör ucuna yerleştirilip vakum oluşturmak için enjektörün pistonu 20cc çekildi (Şekil 15).



**Şekil 15.** Vakum ile ereksiyon oluşturulması

Ereksiyon oluşturulduktan sonra venöz geri dönüşün engellenmesi ve priapizm gelişmesi için penis proksimaline lastik klemp yerleştirildi. Şekil 16'de Priapizm oluşturulduktan hemen sonra penis dokusu görülmektedir.



**Şekil 16.** Priapizm oluşturulması

#### **2.4. İlaçlar**

Testosteron undekonat (Nebido ampul) (Schering, Germany).

#### **2.5. TUNEL Metodu**

Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (Chemicon, cat no: S7101, USA) kullanılarak apoptoza giden hücreler belirlendi.

##### **TUNEL boyama metodu:**

Lamlar, gece boyu (12saat) 37°C'lik etüvde bekletildikten sonra deparafinizasyona alındı. Bu amaç ile;

##### **Deparafinizasyon ve rehidratasyon:**

1. Oda ısısında 15 dakika ksilene daldırıldı. Taze ksilen kullanarak 2. kez 15 dakika inkübe edildi.
2. Oda ısısında 5 dakika %100 etanole daldırıldı. Taze etanol kullanarak 2. kez 5 dakika inkübe edildi.
3. Oda ısısında 5 dakika %90 etanole daldırıldı.
4. Oda ısısında 5 dakika %80 etanole daldırıldı.
5. Oda ısısında 5 dakika %70 etanole daldırıldı.
6. Kısaca 1XTBS(Tris buffer saline) ile durulandı ve spesimenin etrafı dikkatle kurulandı.

**Spesimenin geçirgenliğini arttırmak amacıyla;**

1. 2 mg/ml proteinaz K 10 mM Tris PH8 içinde 1: 100 dilüe edildi.(Lam başına 2mg/ml Protenaz K'nın 1 mikroL 'si 10mM Tris'in 99mikroL'sine eklenerek karıştırıldı.)

2. Spesimenin tamamı 20 mikrog/ml proteinaz K'nın 100mikroL ile kaplandı. Oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresinin aşılmasına dikkat edildi. Kurumasına izin verilmedi.

3. 1X TBS (Tris buffer saline) ile durulandı.

**Endojen Peroksidaz inaktivasyonu aşamasına geçildi;**

1. %30 luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> metanol içinde 1: 10 dilüe edildi.(Lam başına 10 mikrol %30 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 90 mikrol metanol karıştırıldı.)

2. 100mikrol %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile spesimen kaplandı. 5 dakika oda ısısında inkübe edildi. Bu aşamada da inkübasyon süresine uyuma özen gösterildi.

3. 1X TBS (Tris buffer saline) ile durulandı.

4. Dikkatlice fazla olan sıvı alındı ve spesimen etrafı kurulandı.

**Dengeleme ve İşaretleme reaksiyonu için;**

1. 5X TdT dengeleyici tampon 1: 5 oranında dH<sub>2</sub>O ile dilüe edildi. (Lam başına 20mikroL 5X tampon ile 80 mikroL dH<sub>2</sub>O karıştırıldı.)

100mikroL 1X TdT dengeleyici tampon ile spesimen kaplandı. 10-30 dakika oda ısısında inkübe edildi.

Bu esnada işaretleme reaksiyonu karışımı hazırlandı (Lam başına 57.0mikroL TdT işaretleme reaksiyon karışımı ve 3.0 mikroL TdT enzimi buzdaki mikrofütübüne transfer edildi ve hafifçe karıştırıldı.)

Lamların kurumamasına dikkat edildi.

2. Dikkatle spesimendeki 1X TdT dengeleyici tampon kurutma kağıdı ile alındı. Spesimene dokunmamaya dikkat edildi.

3. Hemen 60mikroL TdT işaretleme reaksiyon karışımı (daha önce hazırlanmış olan) spesimene uygulandı.

4. Lamdan daha geniş hazırlanmış olan parafin film ile spesimen kaplandı. Parafin filmin bir köşesi uzun bırakılarak daha sonra kaldırma ve yapıştırma esnasında kolaylık sağlandı.

5. Lamlar nemli ortama alınarak 37°C de 1, 5 saat inkübe edildi.

**İşaretleme Reaksiyonunun sonlandırılması için;**

2. Parafin film kaldırıldı, slide 1X TBS ile durulandı.
3. Spesimen 100mikroL stop solüsyonu ile kaplandı. Oda ısısında 5 dakika inkübe edildi.
4. 1X TBS (Tris buffer saline) ile durulandı.
5. Dikkatlice fazla olan sıvı alındı ve spesimenin etrafı kurulandı.

**Tespit aşamasına geçildi;**

1. Spesimen 100 mikroL bloklayıcı tampon ile kaplandı. Oda ısısında 10 dakika inkübe edildi.
2. 50X konjugat bloklayıcı tampon içinde 1: 50 oranında dilüe edildi (Lam başına 2 mikroL 50X konjugat ile 98 mikroL bloklayıcı tampon karıştırıldı).
3. Bloklayıcı tampon kurutma kağıdı ile spesimene dokunmadan dikkatle alındı. Hemen 100mikroL dilue 1X konjugat spesimene uygulandı.
4. Lamlar nemli ortama alınarak oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.
5. İnkubasyonun bitmesine 5 dakika kala DAB solüsyonu hazırlandı.  
(Her 10 lam için 1 tablet DAB ve 1 tablet H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/üre, 1ml TAP/FAUCET H<sub>2</sub>O içinde çözdürüldü.)
6. 1X TBS (Tris buffer saline) ile durulandı.
7. Fazla olan sıvı alındı ve spesimen etrafı kurulandı.
8. 100 mikroL DAB solüsyonu ile spesimen kaplandı. Oda ısısında 10- 15 dakika inkübe edildi.
9. Lamlar dH<sub>2</sub>O ile durulandı.

**Zıt boyama için;**

1. Hemen spesimen 100 mikroL Harris hematoksilen solüsyonu ile kaplandı.
2. Oda ısısında 3 dakika inkübe edildi.
3. Lamlar kenarından emici havluya değdirildi ve solüsyon emdirildi. Lam tutucu ile coplin kabına yerleştirildi.
4. Lamlar 2-4 defa %100 etanole daldırıldı.
5. Emici havlu ile kısa süre kurulandı.
6. Tekrar taze %100 etanole 2-4 kez daldırıldı.
7. Emici havlu ile kısa süre kurulandı.
8. Lamlar 2-4 defa %100 ksilene daldırıldı.

9. Lamaların arkasında ve spesimenin etrafındaki ksilen temizlendi.

Spesimenlerin üstü entalan ve lamel ile kapatıldı.

Pozitif kontrol için meme dokusu kullanıldı. Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Novel N-800M) incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. TUNEL boyamanın değerlendirilmesinde Harris hematoxilen ile maviye boyanmış çekirdekler normal, kahverengi nükleer boyanma gösteren hücreler apoptotik olarak değerlendirildi. Kesitlerde 10'luk büyütmede rastgele seçilen alanlarda, normal ve apoptotik en az 500 hücre sayıldı. Apoptotik hücrelerin, toplam (normal + apoptotik) hücrelere oranlanması ile apoptotik indeks (AI)'i hesaplandı.

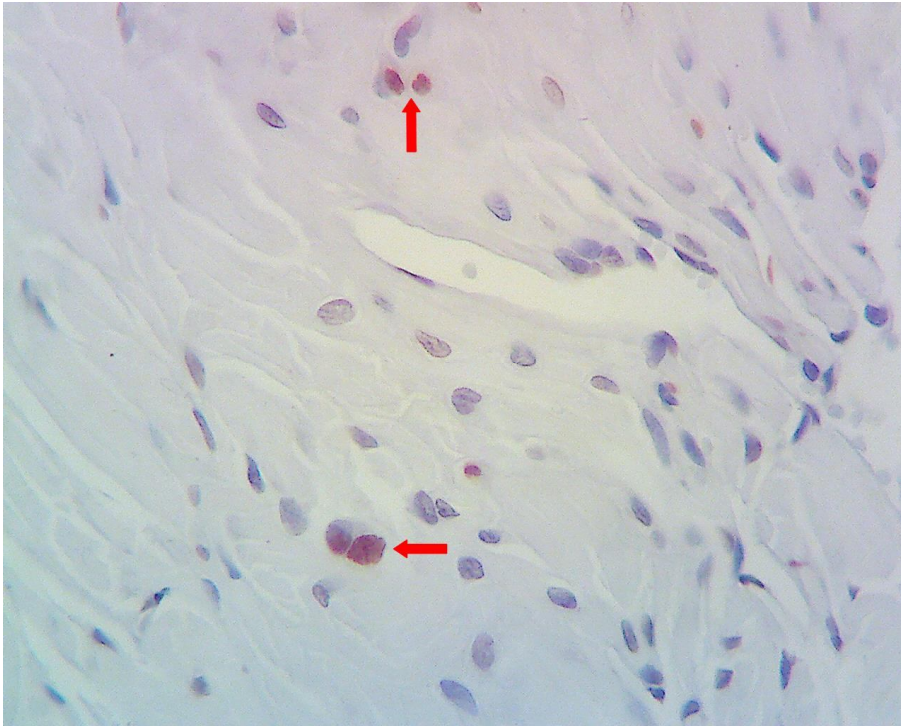
## **2.6. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SAS (Statistical Analysis System) programı kullanıldı. Bütün değerler ortalama standart hata ( $AO \pm SH$ ) olarak belirlendi. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri student t ve ANOVA testi ile belirlendi.  $p < 0.05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

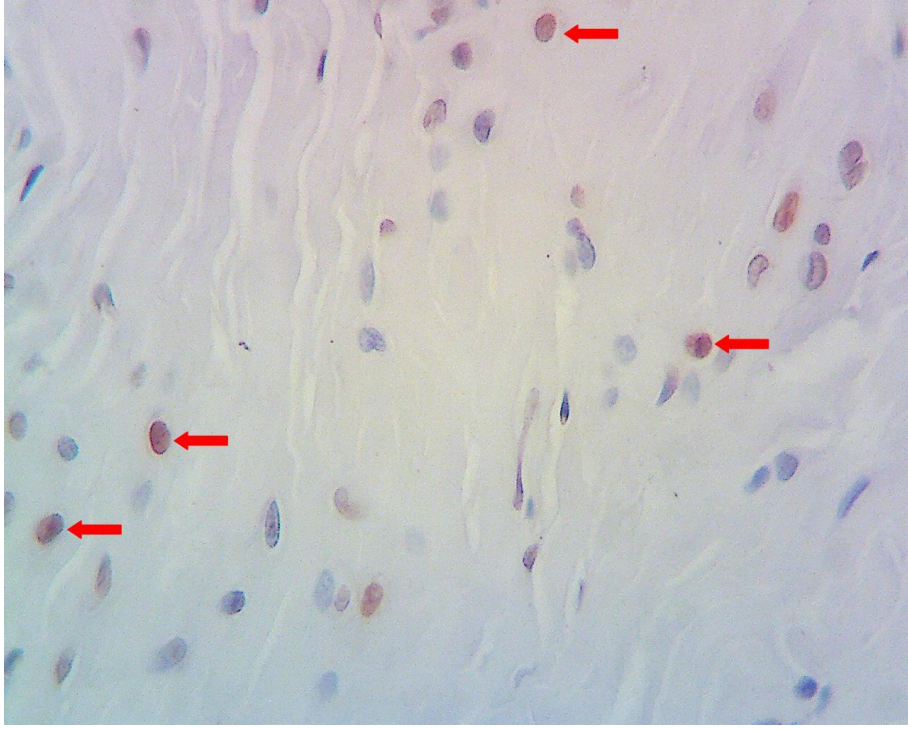
### 3. BULGULAR

#### 3.1. TUNEL Bulgular

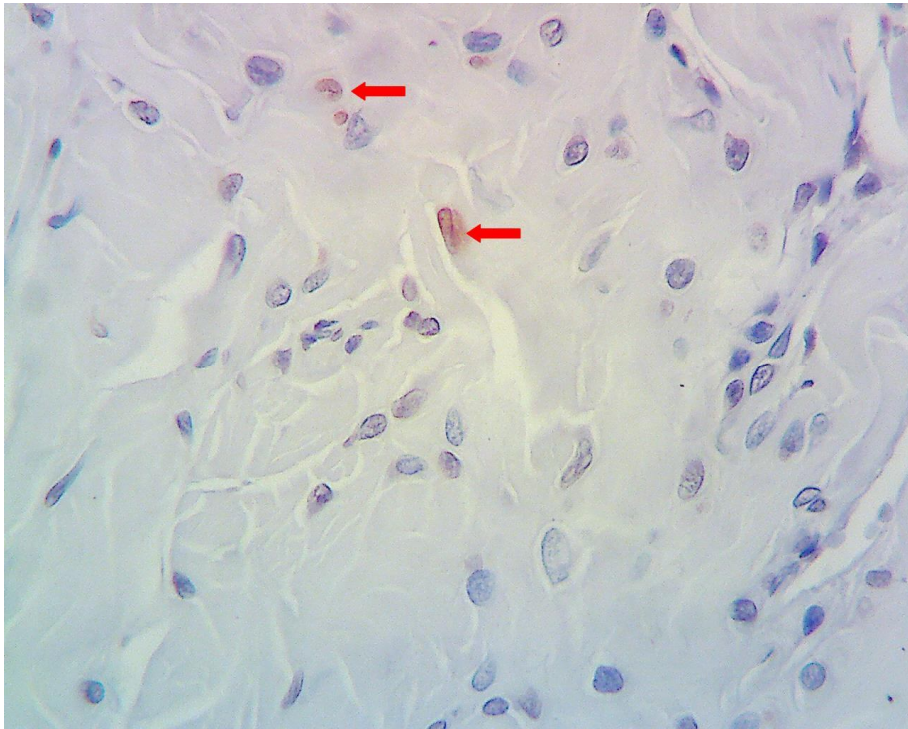
Apoptozis rutin histolojik teknikler ile gösterilebilir. HE boyama yöntemi son zamanlarda apoptozisi tespit etmede daha hassas yöntemlerle birleştirilmiştir. Bu yöntemlerin başında TUNEL yöntemi gelmektedir. DNA kırıklarının *in situ* olarak tanınmasını sağlar. Parafin bloklar, donmuş kesitler, kültürü apılmış solüsyon halindeki veya "plate"lere ekilmiş, ya da lameller üzerinde büyütülmüş hücrelerde apoptozisin varlığı bu metodla saptanabilir.



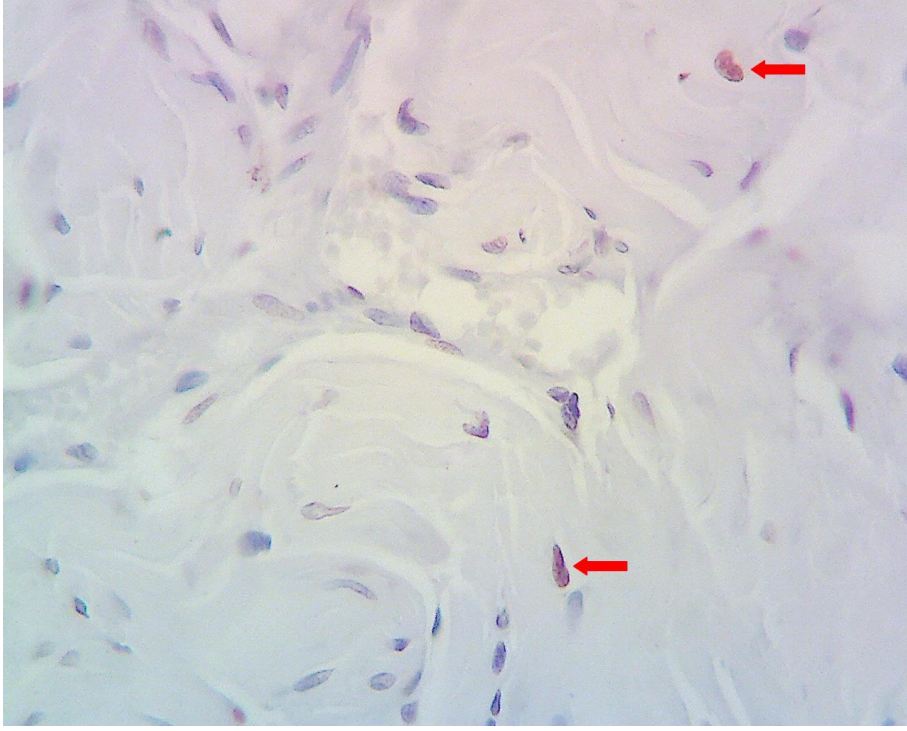
**Şekil 17.** Grup 1'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



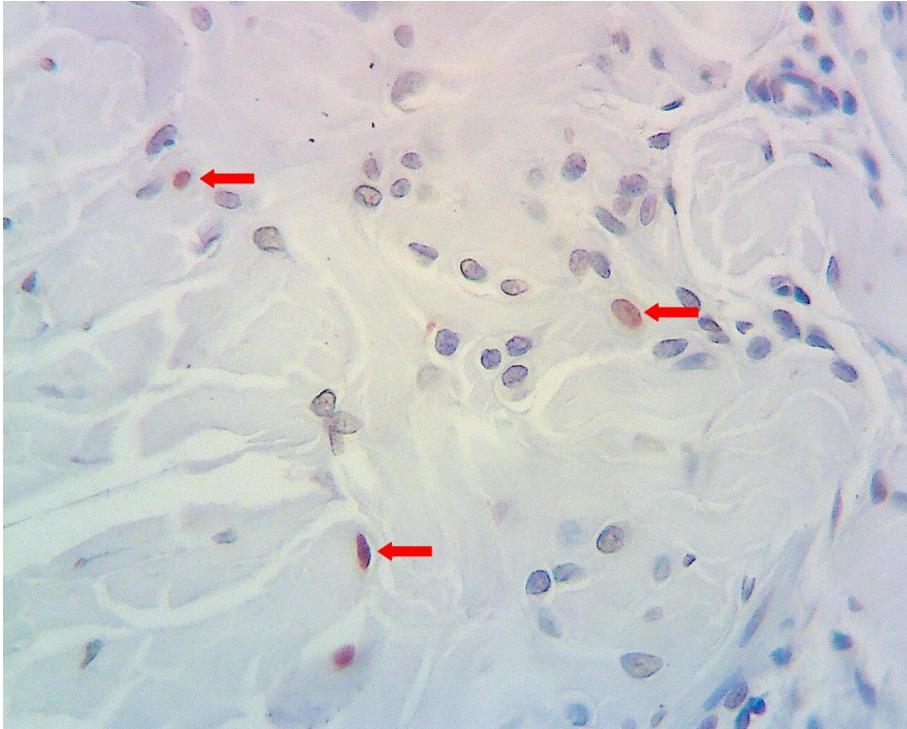
Şekil 18. Grup 2'ye ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



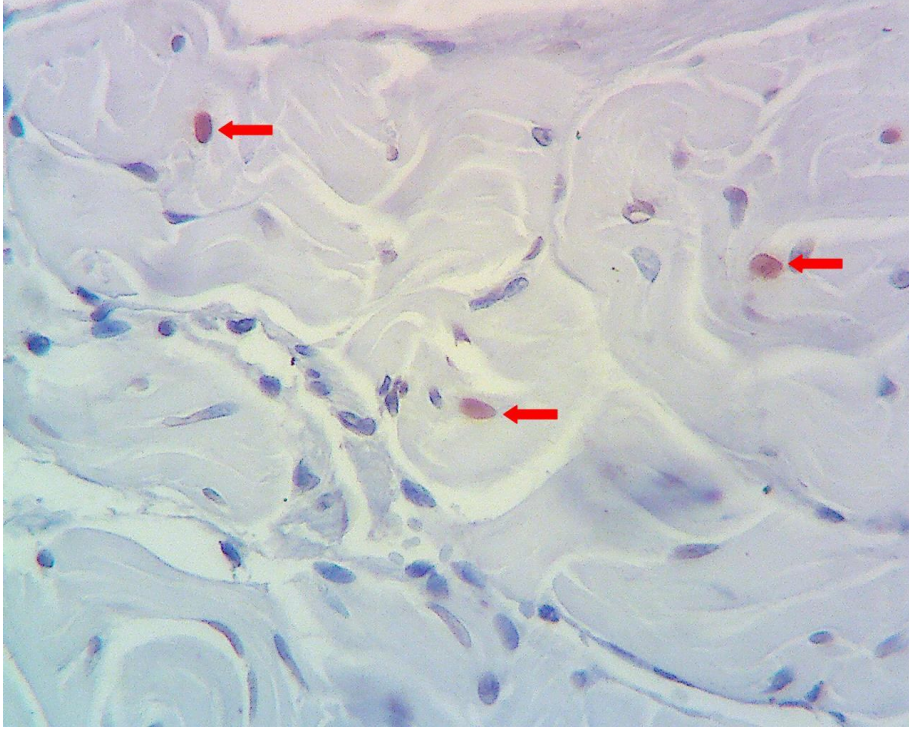
Şekil 19. Grup 3'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



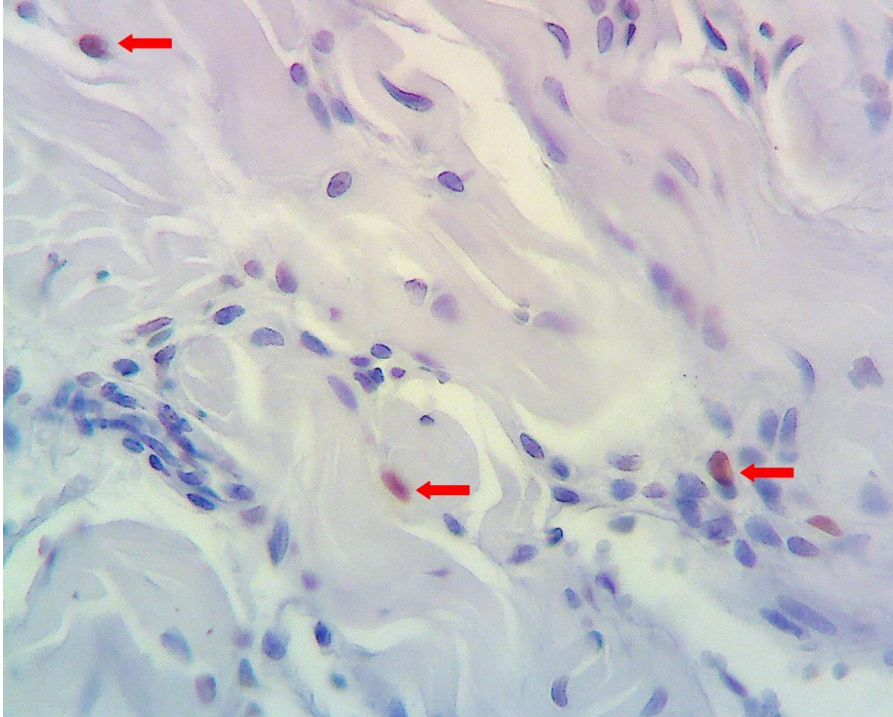
**Şekil 20.** Grup 4'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



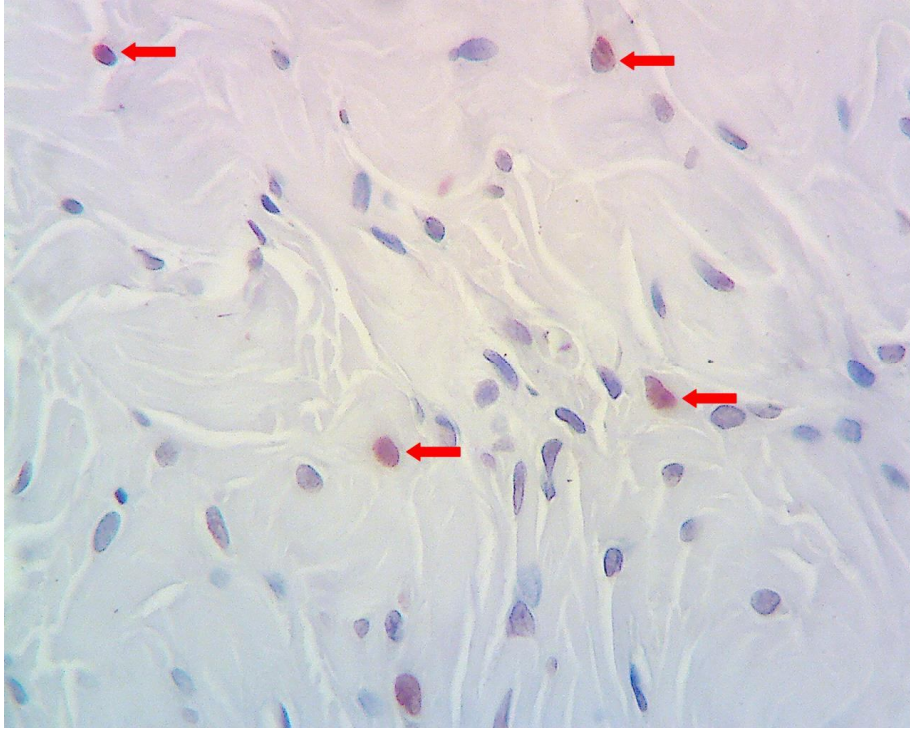
**Şekil 21.** Grup 5'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



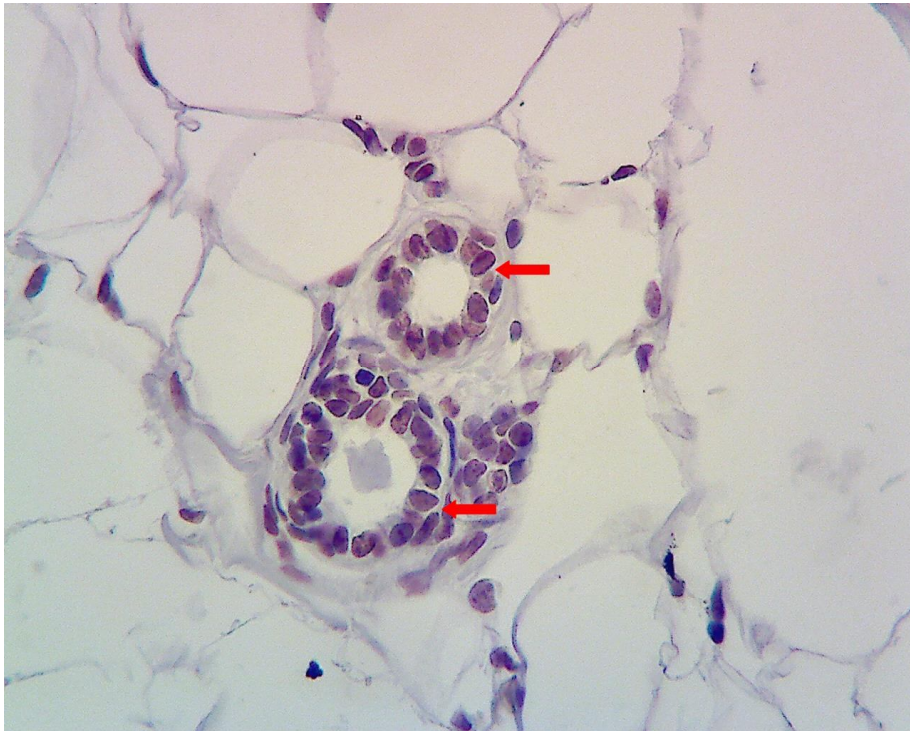
Şekil 22. Grup 6'ya ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



Şekil 23. Grup 7'ye ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



Şekil 24. Grup 8'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



Şekil 25. TUNEL pozitif kontrol. Meme dokusu. X400

Pozitif kontrol için meme dokusu (Şekil 25) kullanıldı.

Apoptotik hücrelerin belirlenmesi için yapılan TUNEL boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu;

Grup 1 ile kıyaslandığında Grup 2 ve Grup 7’de apoptotik indekste anlamlı bir artış vardı ( $p<0.05$ ), (Tablo 7).

Grup 2 ile kıyaslandığında Grup 3 ve Grup 4’de kıyaslandığında apoptotik indekste anlamlı bir azalma vardı ( $p<0.05$ ), (Tablo 7).

**Tablo 7.** Apoptotik indeks (%) değerleri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	Grup 8
Apoptotik indeks (%)	1,53±0,30	4,46±0,74 <sup>a</sup>	1,62±0,94 <sup>b</sup>	1,58±0,43 <sup>b</sup>	3,07±0,67	3,10±0,89	4,48±1,42 <sup>a</sup>	3,13±0,75

Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Grup I’e göre karşılaştırıldığında ( $p<0.05$ ).

<sup>b</sup> Grup II’e göre karşılaştırıldığında ( $p<0.05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış istenmeyen ereksiyon halidir (22). Genel kabul olarak priapizm etyoloji ve klinik gidişine göre iskemik (düşük akımlı) priapizm, non-iskemik (yüksek akımlı) priapizm ve tekrarlayan (rekürren) priapizm olmak üzere 3 grupta incelenmektedir. Özellikle düşük akımlı priapizm olarak tanımlanan iskemik priapizm, kavernozaal arterlerdeki kan akımının hemen hemen tamamen durması sonucu ağırlı bir ereksiyonla karakterizedir. Penil kan akımının özellikle kavernozaal dokunun bazal ihtiyacını karşılayacak seviyenin altında olması nedeniyle iskemik priapizm, kavernozaal dokularda nekroz ile sonuçlanabilmektedir. Kompartman sendromu olarak da tanımlanabilecek iskemik priapizmde, tedavinin 12 saat içinde yapılmaması sonucu peniste histolojik değişiklikler ortaya çıkabilecektir (8, 22). Ayrıca iskemi süresi uzadıkça ereksiyon kaybı da artan oranlarda saptanmakta ve 36 saat iskemi sonrası hastaların hemen hemen tamamında erektil disfonksiyon belirlenebilmektedir (8). Bundan dolayı iskemik priapizmde penil kan akımının optimal şekilde sağlanması, acil tedavinin ana prensibi olmalıdır. Bu amaçla uygulanacak güncel medikal ve cerrahi tedaviler yanında, priapizm patofizyolojisinde etkin olan yeni tedavi modelleri güncel araştırma konularıdır (8, 30).

Biz bu çalışmada iskemik priapizmin erken tedavisi için uygulanacak tedavi yöntemlerini araştırmayı hedefledik ve iskemik priapizm patofizyolojik zemininde testosteron uygulamalarının tedavideki rolünü, sıçan modellerinde değerlendirdik.

Testosteron; 17 pozisyonunda bir hidroksi grubu, 3 pozisyonunda bir keton grubu ve 4 pozisyonunda bir çift bağ içeren bir C13 steroiddir. Asıl molekül 10 pozisyonunda üç sikloheksan halkası ve 13 pozisyonunda metil grubuyla beraber bir siklopentan halkası içerir. Testosteronun 17  $\beta$ -hidroksi pozisyonunda esterifikasyonu molekülün polaritesini azaltır ve enjeksiyon yoluyla kullanımı için yağda daha çözünür hale getirerek dolaşıma testosteron salınmasını yavaşlatır. Testosteronun 17  $\beta$ -esterlerinin örnekleri testosteron sipionat, testosteron propionat, testosteron enantat ve testosteron undekonat (TU) dır. Daha uzun zincir olması daha uzun etki süresi anlamına gelir. Bundan dolayı TU uzun alifatik zinciri sayesinde uzamış bir yarı ömre sahiptir. İntramüsküler depo formdaki testosteron esterleri, endojen

testosterona benzeyen serbest testosteron salınımı için vücutta hidrolize ve anesterifiye edilirler (49 ).

Callies ve ark. (72) tek doz 100 mg/kg testosteron undekonat enjeksiyonu ile orşiektomize sıçanlarda en az dört hafta süreyle fizyolojik testosteron düzeylerinin sağlandığını göstermişlerdir. Testosteron undekonatın bu dozda diğer testosteron salan preparatlara göre daha üstün olduğu ve deney hayvanlarında testosteron replasmanı için etkili bir araç olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirilmişlerdir (72). Bu çalışma testosteron replasman tedavisinin sıçan deneylerinde kullanımını ile ilgili bir yayın olduğundan, çalışmamızda testosteron undekonat dozunun belirlenmesinde esas alındı.

Vücuttaki tüm düz kaslar istirahatte relaksasyon, fonksiyonel durumda kontraksiyon halinde bulunurlar. Bu durumun tek istisnası penistir. Penil düz kaslar istirahat halinde yani günün yaklaşık 23 saatinde kontrakte şekilde bulunurlar. Ancak penisin fonksiyonel olarak aktif hali olan ereksiyonda, düz kaslar relaksasyona uğramaktadırlar. Dolayısıyla peniste gerek tūmesans, gerekse detūmesans oluşmasında penis düz kas fonksiyonu etkin rol oynamaktadır. Pek çok mekanizmalarla regüle edilen penil düz kas tonusunda, kontraksiyona eğilimin artması erektil disfonksiyonla, relaksasyona eğilimin artması priapizmle sonuçlanabilmektedir.

Kavernozal düz kaslarda relaksasyon sağlayan başlıca yollar; nitrik oksit-siklik guanozinmonofosfat (NO-cGMP) yolağı, adenosin yolağı ve hemoksijenaz 1-karbonmonoksit (HO1-CO) yolağıdır. Kontraksiyonu etkileyen olası mekanizmalar ise; fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzim aktivitesi, norepinefrin (NE), endotelin-1 (ET) ve Rho-kinaz cevabıdır. Penisin anatomik yapısı ve fonksiyonel özelliklerinin optimum olarak korunması için, düz kas tonusunun regülasyonunda etkili olan bu mekanizmaların dengeli bir şekilde fonksiyon göstermesi gerekmektedir (8, 31, 32).

İn vitro çalışmalar, korporal düz kasın çıkarılarak ayıklandıktan sonra hipoksik ortama maruz bırakıldığında anlamlı apoptozis sonuçlarının ortaya çıktığını ve alfa adrenerjik uyarının düz kas kasılmasını tetikleyemediğini göstermiştir (73, 74). Uzamış anoksi korporal düz kas kasılmasında anlamlı azalma, düz kas ölümüne ve korpuz kavernozumda fibrozise neden olmaktadır. İskemik priapizmin deneysel

hayvan modellerinde lipid peroksidasyonunun, reaktif oksijen radikalleri tarafından verilen zararın belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (71).

Priapizm patofizyolojisi ile ilgili modern literatürde yayınlanmış ilk makale Hinman'a ait 1914 yılında yayınlanan araştırmadır (11). Daha sonra 1960 yılında Frank Hinman Jr. ışık mikroskopu kullanarak, korporal dokunun günler içerisinde kalınlaşarak, ödematoz ve fibrotik hale geldiğini göstermiştir (12). Spycher ve ark. (4), elektron mikroskopu incelemesinde priapizm oluşan dokuda 12. saatte sinuzoidal epitelde destrüksiyon, 24. saatte trombosit adheransı, 48. saatte sinuzoidal alanda trombüs ve düz kasta nekroz oluştuğunu göstermişlerdir. Broderick ve ark. (73), hayvan (tavşan) deneyinde anoksik koşullarda alfa-adrenerjik agonistlerin çalışmayarak intraselüler kalsiyum artışına ve uzun süren düz kas relaksasyonuna yol açtıklarını kanıtlamışlardır. Androjenlerin reseptör düzeyinde etkilerini araştıran Schultheiss ve ark. (74) insan penil kavernoöz doku hücre kültürlerine testosteron uygulamakla hücrelerin metabolik aktivitelerinin ve androjen reseptör sayısının arttığını göstererek androjenlerin korpus kavernozum düzeyinde periferal etkileri olabileceğini göstermişlerdir.

Literatürde kastrasyon uygulanarak androjen yoksunluğunun histopatolojik sonuçlarının araştırıldığı hayvan deneyleride bulunmaktadır. Traish ve ark. (76) kastrasyon uyguladıkları hayvanların korpus kavernozumlarında bağ doku artışı ile birlikte trabeküler düz kas demetlerinde inceltme ve düzensiz bir görünüm saptamışlardır. Böylece androjenlerin düz kasların gelişimini, bağ doku metabolizmasını etkilediğini ve değişen doku dağılımının erektil disfonksiyona yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Traish ve Rogers (77) yaptıkları çalışmalarda androjen eksikliğinin doku atrofisi ve trabeküler düz kaslarda hücre ölümüne neden olarak düz kas ve ekstrasellüler matriks oranlarında dengesizliğe yol açtığını ve bunun venooklüziv disfonksiyon ile sonuçlandığını öne sürmüşlerdir. Cerrahi ya da medikal kastrasyon yapılan hayvan modellerinde androjen eksikliğinin trabeküler düz kas kaybı, ekstrasellüler matriks artışı ile diffüz fibrozise ve sonuçta ED'ye neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Testosteron replasmanı ile vasküler düz kas gelişiminin indüklendiği ve erektil disfonksiyonun düzeldiği gösterilmiştir.

Androjenler trabeküler düz kas gelişimi ve korpus kavernozumdaki bağ doku proteinlerinin sentezini regüle ederler. Bunun ötesinde androjenler progenitör

hücrelerin adipozitelere dönüşümünü inhibe edip düz kas hücrelerine dönüşümünü stimüle ederler. Bu bulgulara dayanarak Traish ve Kim hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında androjenlerin erektil fonksiyonu sağlamak için penil doku üzerine direkt bir etki oluşturduğunu, androjen eksikliğinin dorsal sinir ve endotelial morfolojide değişiklikler, trabeküler düz kas içeriğinde azalma, ekstrasellüler matrikste artış ve erektil disfonksiyon ile sonuçlanan metabolik ve yapısal dengesizlikler oluşturduğunu öne sürmüşlerdir (78, 79). Armagan ve ark. (80) yapmış olduğu bir çalışmada testosteronun penisteki otonomik, duyuşal sinir iskeleti ve fonksiyonunun devamlılığında rol oynadığını tespit etmişlerdir.

Androjen eksikliği sonucu meydana gelen histopatolojik değişiklikler ve androjen replasman tedavisi ile bu değişikliklerin büyük oranda geri dönmesi yapısal faktörlerin ED etiopatogeneğinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Traish'e göre herhangi bir nedene bağılı gelişen androjen eksikliği, dokunun fibroelastik yapısında değişikliğe yol açarak erektil disfonksiyona neden olabilir ve bu bozukluk tek başına PDE5 inhibitörleri ile geri döndürülemez. Çünkü androjen eksikliğinde erektil disfonksiyon sadece nitrik oksit yokluğuna bağılı değil daha çok dokunun yapısal ve hücreşel dağılımındaki bozukluğa bağılı gelişmiştir (77).

Priapizm patofizyolojisinde önemli rol oynayan endotel hücreleri, mekanik güçlere ve nörohumoral mediatörlere karşı çeşitli kasılma ve gevşeme faktörleri salarak bazal vasküler tonus ve reaktivitesini düzenlemektedir (81, 82). İskemi kaynaklı fibrozis progresyonunda ek patolojik mekanizmalar hipoksinin tetiklediğı büyüme faktörü üretimini artırmıştır. Bunlara örnek olarak bir pleotrofik (çok yönlü etkili) molekül olan ve doku tamirinde hayati önem taşıyan transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) verilebilir. Hipoksi ve oksidatif stres sırasında oluşan aşırı miktardaki TGF- $\beta$  üretimi doku hasarı ve fibrozisi tetikleyebilir (83). Angela ve ark. (84) yapmış olduğu bir çalışmada testosteronun endotelial hücre yapımını ve vasküler reendotelizasyonu, endotelial progenitör hücreler üzerinden uyarılmaktadır. Aynı zamanda bu çalışmada testosteronun parakrin faktörlerle, proinflatuvar olan ET-1 ve TGF- $\beta$ 1 seviyelerini azalttığını tespit etmişlerdir. Abdulmaged ve ark. (85) yapmış olduğu başka bir çalışmada testosteronun travmaya uğramış korpus kavernozum dokusunda, endotelial progenitör hücrelerin yapımı ve matürasyonunu artırarak, aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü ile

eNOS yapımını uyararak doku onarımını gerçekleştirdiğini belirtmişlerdir. Zhang ve ark. (86) yapmış olduğu bir çalışmada artmış testosteron düzeylerinin NO down regülasyonuna ve ET reseptör artışına neden olduğunu tespit etmişlerdir. Skogastierna ve ark. (87) yapmış olduğu bir çalışmada suprafizyolojik testosteronun (tek doz testosteron enantat 500 mg) eNOS'ın yapımını azalttığını belirtmişlerdir. Yu ve ark. (88) yapmış olduğu bir çalışmada testosteronun aortik endotelal hücrelerde eNOS aktivasyonunu ve sentezini arttırdığını rapor etmişlerdir .

Priapizm geliştikten sonraki ilk 6 saat içinde tedavi edilen olgularda dahi erektil disfonksiyon gelişebilmektedir (73). Bu paradoks iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı ile açıklanmaktadır (71). I/R hasarı çok bileşenli ve henüz tamamen aydınlatılmamış bir süreç olmakla birlikte, iskemi sırasında gelişen elektrofizyolojik anormallikler [özellikle, potasyum (K<sup>+</sup>) iyonunun hücre içi dengesinin bozulması ve buna ikincil gelişen hücre içi kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) birikmesi] ve reperfüzyonda gözlenen aşırı serbest radikal üretimi geçerli hipotezler olarak kabul edilmektedir (89). Reaktif oksijen türleri (ROS), I/R hasarının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (90, 91). Oksijenden üretilen en önemli reaktif türler arasında süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>), NO ve peroksinitrit anyonu (ONOO<sup>-</sup>) vardır. Bu radikaller hücre membranı ve DNA hasarı, proteaz aktivasyonu, mitokondriyal şişme, lipid ve protein peroksidasyonu, takiben apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümüne neden olmaktadır (89). Bu süreçte NO de önemli rol oynamaktadır. Kardiyak I/R çalışmaları göstermiştir ki hem iskemi, hem de reperfüzyon sırasında endotelyumdaki NO sentezi dalgalanma göstermektedir. Reperfüzyonun geç fazında üretilen NO ve ONOO<sup>-</sup>'in reperfüzyonun erken fazına oranla çok daha fazla olduğu ve bu durumun uyarılabilir NOS (iNOS) upregülasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. NO düzeyindeki bu gecikmiş artış, doku hasarının daha da artmasına neden olmaktadır (92). Aynı zamanda düşük akımlı priapizm tedavisinde uygulanan aspirasyon,  $\alpha$ -adrenerjik ajan veya cerrahi girişim ile göreceli yüksek basınçlı oksijen kavernoza dokuya ulaşarak süperoksit radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Süperoksit radikalleri oksidatif stres oluşumuna neden olmakta ve yaygın apoptozis gelişimine yol açmaktadır. Yaygın apoptozis, inflamatuvar yanıt ve fibrozis ile sonuçlanmaktadır (71).

Yapılan bir çalışmada orşiektomi yapılan sıçanlarda, hipokampus SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre azaldığı, yine bu gruba ait doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde, piknotik hücre sayıları ile bax immün reaktivitesinin kontrol grubuna göre önemli oranda arttığı tespit edildi. Orşiektomi sonrası testosteron verilen sıçanlarda ise, hipokampus SOD ve GSH-Px enzim aktivitesinin yükseldiği görüldü. Ayrıca bu grupta, orşiektomiye bağlı olarak oluşan bax immün reaktivite artışının ve histopatolojik değişikliklerin gerilediği belirlendi (93). Wu ve ark. (94) yapmış olduğu bir çalışmada kastre edilen ratların corpus cavernozumlarında azalmış iNOS, nNOS ve eNOS seviyeleri tespit etmişlerdir.

İnsanda apoptozisin düzenlenmesi, p53 ile başlayan ve kaspazlara kadar devam eden bir olaylar zinciridir. Bir tümör süpresör gen olarak çalışan p53 mutasyona uğradığı ya da bulunmadığı zaman hücre yaşamı uzamaktadır. Genotoksik olaylarla oluşan hücre hasarı p53'ü aktive eder. p53 protein ürünü, DNA'ya doğrudan bağlanarak hasarı tanıdıktan sonra, G1'de hücre siklusunun durmasını uyararak tamir için gerekli zamanı elde eder. Diğer bir taraftan hasar fazlaysa hücreyi apoptozise sevkeder. Ayrıca p53'ün Bax/Bax, Bax/Bcl-2 ve Bcl-2/Bcl-2 gruplarının oranlarını düzenlediği sanılmaktadır (67). Bcl-2/Bax gen ailesi apoptozisin regülasyonundan sorumludur (67, 68). Örneğin; Bcl-2'nin Bax ile olan etkileşiminde Bcl-2'nin oranının daha yüksek olması halinde hücre yaşamına devam eder. Bax'ın daha fazla olması halinde ise hücre ölür (68, 95). Apoptozis sırasında hücre fragmentasyonunu sağlayan proteolitik enzim ailesi olan kaspazlar tüm hücrelerde inaktif pro-enzim halinde bulunurlar. Ölüm sinyalini başlatan enzimler olarak da kabul edilen kaspazlar bir kaskad şeklinde birbirini aktive ederek apoptozis sürecinde rol oynarlar (96). Değişik hücre tiplerinde farklı çevresel uyarılar apoptozisi başlatmaktadır. Hemen tüm hücrelerde iyonizan radyasyon, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, redoks potansiyelinde değişiklikler, büyüme faktörleri veya trofik faktörlerin ortamdaki kaybolması, mekanik stres apoptozisi başlatabilmektedir (66-68).

Sinha hikim ve Swerdloff LH ve Testosteron düzeylerindeki azalmanın testisteki germ hücrelerinde apoptozisi uyardığını belirtmişlerdir (97). Somboonporn ve ark. (98) testosteronun kadınlarda meme kanserinde apoptozisi arttırdığını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada Moostafa ve ark. (99) testosteronun, PDE5

inhibitörleriyle kullanımının diabetik rat corpus kavernosum dokusunda apoptozisi azalttığını tespit etmişlerdir. Kastrasyon uygulanan sıçanların penil dokularını inceleyen Hiroto ve ark. (100) cerrahi kastrasyonu takiben beşinci, medikal kastrasyonu takiben 14. günde kavernoöz dokuda p53 proteinini immünohistokimyasal yöntemlerle göstermişlerdir. Bu bulguya dayanarak özellikle erektil dokuda apoptozis ile ilişkili bir yeniden yapılanma olayının ve kavernoöz dokuda geri dönüşümsüz yapısal değişikliklerin başladığını ve bunun testosteron eksikliğine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir.

Penil hemodinamideki uyumsuzluk sonucu oluşan ve tedavi edilmediğinde irreversibl ereksiyon kaybına sebep olan priapizm, ürolojik acil bir hastalıktır. Çalışmamızda priapizm patofizyolojik zemininde, testosteron uygulamalarının rat korpus cavernosum hücrelerindeki apoptozis üzerine etkisini inceledik. Çalışma sonunda Grup 1 ile kıyaslandığında Grup 2 ve Grup 7’de apoptotik indekste anlamlı bir artış vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 7 ). Bu bize priapizm sonrası apoptotik sürecin geliştiğini göstermekteydi. Grup 2 ile kıyaslandığında Grup 3 ve Grup 4’de apoptotik indekste anlamlı bir azalma vardı ve buda istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 7). Ancak geç dönem testosteron uygulanan grup 7 ve grup 8’de apoptotik indeks grup 2’ye yakındı. Grup 5 ve 6’da ise apoptotik indeks grup 7 ve grup 8’e göre düşük, ancak grup 3 ve grup 4’e göre yüksekti. Bu sonuç bize testosteronun erken dönemde uygulanmasının apoptotik indeksi azalttığını, ancak apoptotik sürecin priapizm olgularında remodelingle beraber sürdüğü sonucunu verdi. Çalışmamızda yüksek doz testosteron verilen ratlarda, düşük doz testosteron verilen ratlara göre apoptotik indeks daha düşük çıkmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak; korpus kavernosum dokusunda, testosteronun endotelial düzenleyici etkisi (77, 81-84), antiinflamatuvar etkisi (83, 84, 94), priapizm sonrası doku onarımı ve remodelingteki rolü (4, 73, 75, 76, 80), apoptozis üzerine etkisi (67, 68, 96-100), antioksidan özelliği (71, 89, 91-93), endotelden salınan ve priapizmde ilişkili mediatörler üzerindeki etkisi (83-88) göz önüne alındığında çalışmamızda alınan olumlu sonuçlar, yeni araştırmalar doğrultusunda testosteron uygulanmasının insanlarda da priapizm tedavisinde kullanılabilmesi yönünde umut vericidir.

Testosteronun priapizm tedavisinde kullanılmasıyla ilgili çalışmalar olası yeni medikal tedavi modellerinin gelişmesini sağlayacaktır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levine L, Mulhall J, Perovic S, Ralph D, Stackl W. Priapism. *J Sex Med* 2004; 1: 116-120.
2. Broderick GA, Harkaway R. Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. *Int J Impot Res* 1994; 6: 9-16.
3. Muneer A, Cellek S, Doğan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Import Res* 2005; 17: 10-18.
4. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986; 135: 142-147.
5. Acar O. Anatolia: the land of the father god. Kendir-ci M, Kadioğlu A, Miroğlu C, editors. The history of ma-le-female sexuality and fertility in Asia minor (today's Turkey). Istanbul: Turkish Society of Andrology, 2003: 89-125.
6. Can Ş. Klasik Yunan Mitolojisi. 1. Baskı. İstanbul: Remzi Kitabevi, 1970.
7. Papadopoulos I, Kelami A. Priapus and priapism: from mythology to medicine. *Urology* 1988; 32: 385.
8. Cherian J, rao AR, Thwaini A, Kapasi F, Shergill IS, Saman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J* 2006; 82: 89-94.
9. Hinman F. Priapism: report of cases in a clinical study of the literature with referance to its pathogenesis and surgical treatments. *Ann Surg* 1914; 1: 689-692.
10. Bochinski Dj, Deng DY, Lue TF. The treatment of priapism—when and how? *Int J Impot Res* 2003; 15: 86-90.
11. Hinman F. Priapism: report of cases in a clinical study of literature with reference to its pathogenesis and surgical treatments. *Ann Surg* 1914; 60: 689.
12. Hinman JR. Priapsim: reasons for failue of therapy. *J Urol* 1960; 83: 420.

13. Mundy AR. Muscles and fasciae of the perineum: true pelvis, pelvic floor and perineum. *Gray's Anatomy (Standring S. Ed.)* 39th ed. Philadelphia, 2005: 1365-1371.
14. Bookstein JJ, Lang EV. Penile magnification Phamaco-arteriography: Details of intrapenile arterial anatomy. *AJR* 1985; 148: 883-884.
15. *Clinical Manual of Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men*, 2003.
16. Devine CJ, Angermeier KW. Anatomy of the penis and male perineum. *AUA Update Series* 1994.
17. Tom FLue. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's Urology (Patrick CW, ed)*. 8th ed. 2002: 1589-1618.
18. Burnet A, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993; 150: 73-76.
19. Ralph DJ. Normal erectile function. *Clin Cornerstone* 2005; 7: 13-18.
20. Wagner G, Gerstenberg T, Levin R. Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: a new diagnostic method? *J Urol* 1989; 3: 723-725.
21. Bosch RJ, Benard F, Aboseif SR, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Penile detumescence: characterization of three phases. *J Urol* 1991; 146: 867-871.
22. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levi-ne L, et al. Priapism, Peyronie's disease, penile reconstructive surgery. Lue TF, Basson R, Rosen R, Giliano F, Khoury S, Montorsi F, (Editors). *Sexual Medicine, Sexual dysfunctions in men and women*. Paris: Health publications, 2004; 383-409.
23. Van der HC, Stuebinger H, Seif C, Melchior D, Martinez-Portillo FJ, Juanemann KP. Priapism—etiology, pathophysiology and management. *Int Braz J Urol* 2003; 29: 391-400.

24. Dodds PR, Batter SJ, Serels SR. Priapism following ingestion of tamsulosin. *J Urol* 2003; 169: 2302.
25. Avisrorr MU, Fernandez IA, Sanchez AS, Garcia-Pando AC, Arias LM, del Pozo JG. Doxazosin and priapism. *J Urol* 2000; 163: 238.
26. Vaidyanathan S, Soni BM, Singh G, Sett P, Krishnan KR. Prolonged penile erection association with terazosin in a cervical spinal cord injury patient. *Spinal Cord* 1998; 36: 805.
27. Banos JE, Bosch F. Prazosin-induced priapism. *Br J Urol* 1989; 64: 205-206.
28. Sur RL, Kane CJ. Sildenafil citrate-associated priapism. *Urology* 2000; 55: 950.
29. Shergill IS, Pranesh N, Haid R, Arya M, Anjum I, Testosterone induced priapism in Kallmann's syndrome. *J Urol* 2003; 169: 1089.
30. Berger R, Billups K, Brock G, Broderick GA, Dhabu-wala CB, Goldstein I, et al: Report of the AFUD Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. *Int J Impot Res* 2001; 5: 39-43.
31. Ul-Hassan M. Expression of TGF-beta 1 m-RNA and ultrastructural alterations in pharmacologically induced prolonged penile erection in a canine model. *J Urol* 1998; 160: 2263-2266.
32. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, Ozerman B, Ahmedov I, Solakoglu S, et al. TGF- $\beta$ 1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *Int J Impot Res* 2004; 16: 492-97.
33. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986; 135: 142-147.
34. Hatzichristou D, Salpiggidis G, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Tzortzis V, Bekos A, Saripoulos D. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. *J Urol* 2002; 168: 2074-2077.
35. McMahon CG. High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial veno-occlusive priapism. *Int J Impot Res* 2002; 14: 195-6.

36. Witt MA, Goldstein I, Saenz deTejada I, Greenfield A, Krane R: Traumatic laceration of intrakavernozal ar-teries: The pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. *J Urol* 1990; 143: 129-32.
37. Rogers ZR. Priapism in sickle cell disease. *Hematol On-col Clin North Am* 2005; 19: 917-28.
38. Montague DK, Jarow J, Broderick GA. American Urological Association Guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003; 170: 1318-24.
39. AUA; 2003, Rees RW ve ark. 2002.
40. Winter CC. Priapism treated by modification of creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *J Urol* 1979; 121: 743-744.
41. Winter CC. Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *J Urol* 1978; 119: 227-228.
42. Winter CC. Priapism treated by modification of creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *Trans Am assoc Genitourin Surg* 1978; 70: 88-89.
43. Winter CC. Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1977; 69: 31-32.
44. Winter CC. Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. *Urolojy* 1976; 8: 389-391.
45. Grayhack JT, Mccullough W, O'conor Vj, Trippel O. Venous bypass to control priapism. *Invest Urol* 1964; 1: 509-513.
46. Qackels R. Treatment of a case of priapism by cavernospongious anastomosis. *Acta Urol Belg* 1964; 32: 5-13.
47. Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, Chi T, Lue TF. T-Shaped Shunt and intracavernous Tunneling for Prolonged Ischemic Priapism. *J Urol* 2009; 181: 1699–1705.
48. Rees RW, Kalsi J, Minhas S, Peters J, Kell P, Ralph DJ. The management of low-flow priapism with the immediate insertion of a penile prosthesis. *BJU Int* 2002; 90: 893-897.

49. Shankar US, Wu F CW. Drug insight: testosterone preparations. *Nature Clinical Practice Urology* 2006; 3: 653-665
50. Brooks JD. *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia* Ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ. *Campbell's Urology*, 8th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002: 55
51. Morales A, Nieschlag E, Schubert M, Yassin AA, Zitzmann M, Oettel M. Clinical experience with the new long-acting injectable testosterone undecanoate. Report on the educational symposium on the occasion of the 5th World Congress on the Aging Male, 9-12 February 2006, Salzburg-Austria. *The Aging Male*, 2006; 9: 221-227.
52. Shamloul R, Ghanem H, Fahmy I. Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PEDAM: a pilot study. *J Sex Med* 2005; 2: 559-564.
53. Ebert T, Jockenhovel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of the therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. *Eur Urol* 2005; 47: 137-146.
54. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158: 1764-1767.
55. Gooren L. New insights into androgen treatment of erectile dysfunction. *Indian J Urol* 2006; 22: 231-234.
56. Gooren JG, Bunck CM. Androgen replacement therapy. Present and Future. *Drugs* 2004; 64: 1861-1891.
57. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, Buvat J. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1087-1092.
58. Winters SJ. Current status of testosterone replacement therapy in men. *Arch Farm Med* 1999; 8: 257-263.
59. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *The Lancet Series*, 2007: 597-611.

60. Morales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. *European Urology* 2002; 41: 113-120.
61. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; 109: 536-541.
62. Getmann M, Berrett DM, Nehra A. Androgen replacement therapy; fact and folly. *AUA Update Series* 1999; 15: 10.
63. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell Death: the significance of apoptosis. *Int Rev cytol* 1980; 68: 251-306
64. Gottlieb AR. Apoptosis. *Williams Hematology*. Lichtman MA, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal, (Ed). 7th ed., Newyork: 2005, 125-130.
65. Cotran RS, Kumar V, Collins T, (eds). *Robbins pathology of disease*. Philadelphia: Saunders, 1999: 18.
66. Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 1982; 17: 229-259.
67. Alles A, Alley K, Barrett JC, Buttyan R, Columbano A, Cope FO, et al. Apoptosis: a general comment. *FASEB J* 1991; 5: 2127-2128.
68. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med* 1999; 107: 489-506.
69. McCarthy NJ, Evan GI. Methods for Detecting and and quantifying apoptosis. *Curr Top Biol Dev Biol* 1998; 36: 259-278.
70. Charriaut-Marlangue C, Ben-Ari Y. A Cautionary note on the use of TUNEL stain to determine apoptosis. *Neuroreport* 1995; 7: 61-64.
71. Munnariz R, Park K, Huang YH, Saenz dT, Moreland RB, Goldstein I, Traish AM. Reperfusion of ischemic corporal tissue: physiologic and biochemical changes in an animal model of ischemic priapism. *Urology* 2003; 62: 760-764.

72. Callies F, Kollenkirchen U, von zur Mühlen C, Tomaszewski M, Beer S, Allolio B. Testosterone undecanoate: A useful tool for testosterone administration in rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 11: 203-208.
73. Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. *J Urol* 1994;151:259-262.
74. Saenz de Tejada I, Kim NN, Daley JT, Royai R, Hypolite J, Broderick GA, et al. Acidosis impairs rabbit trabecular smooth muscle contractility. *J Urol* 1997;157:722-726.
75. Schultheiss D, Badalyan R, Pilatz A, Gabouev AI, Schlote N, Wefer N, von Wasielewski R, Mertsching N, Sohn M, Stief CG, Jonas U. Androgen and estrogen receptors in human corpus cavernosum penis: immunohistochemical and cell culture results. *World J Urol* 2003; 21: 320- 324.
76. Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl* 2003; 24: 381-387.
77. Traish AM. Clinical experience with testosterone treatment in sildenafil non-responders. The Aging Male Webcast Erişim: ([www.agingmale2004.com/transcript-traish.htm](http://www.agingmale2004.com/transcript-traish.htm)) 2004. Erişim tarihi: 22.11.2006
78. Traish AM, Kim N. Weapons of penile smooth muscle destruction: Androgen deficiency promotes accumulation of adipocytes in the corpus cavernosum. *The Aging Male* 2005; 8: 141-146.
79. Taish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med* 2005; 2: 759-770.
80. Armagan A, Hatsushi K, Toselli P. The effects of testosterone deficiency on the structural integrity of the penile dorsal nerve in the rat. *Int J Impot Res* 2008; 20: 73-8.
81. Mi T, Abbasi S, Zhang H, Uray K, Chunn JL, Xia LW, et al. Excess adenosine in murine penile erectile tissues contributes to priapism via A2B adenosine receptor signaling. *J Clin Invest* 2008;118:1491-1501.

82. Champion HC, Bivalacqua TF, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1661-1666.
83. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995;153:826-834.
84. Castela A, Vendeira P, Costa C. Testosterone, endothelial health, and erectile function. *SRN Endocrinol* 2011; 2011: 39-49.
85. Traish AM, Galoosian A. Androgens Modulate Endothelial Progenitor Cells in Erectile Physiology *Korean J Urol*. 2013; 54: 721-731.
86. Zhang XH, Melman A, Disanto ME. Update on corpus cavernosum smooth muscle contractile pathways in erectile function: a role for testosterone? *J Sex Med* 2011; 8: 1865-1879.
87. Skogastierna C, Hotzen M, Rane A, Ekström L. A supraphysiological dose of testosterone induces nitric oxide production and oxidative stress. *Eur J Prev Cardiol* 2013. [Epub ahead of print]
88. Yu J, Akishita M, Eto M, Ogawa S, Son BK, Kato S, et al. Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: role of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway. *Endocrinology* 2010; 151: 1822-1828.
89. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003; 1: 10-19.
90. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 446-456.
91. Lefter DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000; 109: 315-323.
92. Sumeray MS, Rees DD, Yellon DM. Infarct size and nitric oxide synthase in murine myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 35-42.

93. Meydan S. Testosteron hormonu uygulanan sıçanlarda hipokampus morfolojik yapısının immunohistokimyasal olarak incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Anatomi Anabilimdalı, Elazığ, 2009.
94. Liu WJ, Xin ZC, Xin H, Yuan YM, Tian L, Guo YL. Effects of icariin on erectile function and expression of nitric oxide synthase isoforms in castrated rats. *Asian J Androl* 2005; 7: 381-388.
95. Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999; 15: 269-290.
96. Liu Y, Tergaonkar V, Krishna S, Androphy EJ. Human papillomavirus type 16 E6-enhanced susceptibility of L929 cells to tumor necrosis factor alpha correlates with increased accumulation of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 1999; 274: 24819-24827.
97. Sinha AP, Swerdloff RS. Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis. *Rev Reprod* 1999; 4: 38-37
98. Somboonporn W, Davis SR. National Health and Medical Research Council. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev* 2004; 25: 374-388.
99. Mostafa T , Rashed LA , Kotb K. Testosterone and chronic sildenafil/tadalafil anti-apoptotic role in aged diabetic rats. *Int J Impot Res.* 2010; 22: 255-261.
100. Yamamoto H, Sasaki S, Tatsura H, Umemoto Y, Kubota H, Kamiya H, et al. Penile apoptosis in association with p53 under lack of testosterone. *Urol Res* 2004; 32: 9-13.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

20.12.1980 tarihinde Diyarbakırın Lice ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimimi Diyarbakır Gazi orta okulunda, lise öğrenimimi Diyarbakır Ziya Gökalp Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde Eğitime başladım. 2005-2007 yılları arasında Bingöl'de Merkez 2 nolu sağlık ocağında pratisyen hekim olarak mecburi hizmetimi tamamladım. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.