

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

**İSKEMİK PRİAPİZM PATOFİZYOLOJİK ZEMİNİNDE  
LOSARTAN TEDAVİSİ ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Ş. Erdem ÖZKARATAŞ

**TEZ DANIŞMANI**  
Yrd. Doç. Dr. Tunç OZAN

**ELAZIĞ  
2015**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

**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. Tunç OZAN  
**Danışman**

\_\_\_\_\_

**Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Juri Üyeleri**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aŐamasında yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tunę OZAN'a teşekkür ederim. Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. İrfan ORHAN'a, Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŐ'a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARAKEğİ'ye teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aŐamasında bana yardımcı olan Yrd. Doç.Dr. Tuncay Kuloğlu'na teşekkür ederim.

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

Son olarak geęmiŐten bugüne kadar her türlü zorlukta ve sıkıntıda her zaman yanımda olan, hiğbir zaman yardım ve desteklerini benden esirgemeyen eŐime ve aileme sonsuz Őükranlarımı 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 losartan 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. Priapizm oluşturulan tüm gruplarda vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturuldu ve ereksiyon devamlılığı sağlanarak priapizm geliştirildi. 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, 15 mg/kg losartan i.p. verilerek ve 4. saatte penis rezeke edildi. 4. grupta priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderilerek 8. saatte penis rezeke edildi. 5. grupta priapizm oluşturulup, 15 mg/kg losartan i.p. verildi. 4. saatte priapizm giderilerek 8. saatte penis rezeke edildi. 6. grupta priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderildikten sonra 15 mg/kg losartan i.p. verildi. 8. saatte penis rezeke edildi. 7. gruptaki sıçanlara 3 gün 15 mg/kg losartan i.p. verilip priapizm oluşturuldu, 4. saatte penis rezeke edildi. 8. gruptaki sıçanlara 3 gün 15 mg/kg losartan i.p. verilip priapizm oluşturuldu, 4. saatte priapizm giderilip, 8. saatte penis rezeke edildi. Tüm gruplardaki kavernoza doku örneklerinde Tunel yöntemi ile apoptozis indeksi değerlendirildi ve spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

Bu çalışmamızda sonuç olarak grup 2 ile kıyaslandığında Grup 3 ve Grup 7'de apoptotik indekste anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Grup 2 ile iskemi reperfüzyon meydana getirilen gruplar olan grup 4, grup 5, grup 6, grup 8 kıyaslandığında apoptotik indekste anlamlı bir artış vardı ( $p<0.05$ ). İskemi reperfüzyon meydana getirilen gruplar kendi arasında kıyaslandığında; losartan uygulanan grup 5, grup 6, grup 8 'de apoptotik indeks grup 4'e göre anlamlı düşük

saptandı ( $p<0.05$ ). Ancak geç dönem losartan uygulanan grup 6' da apoptotik indeks grup 5 ve grup 8 'e göre yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlar bize losartan uygulanmasının apoptotik indeksi azalttığını, erken dönem losartan uygulamasının geç dönem uygulamaya kıyasla apoptotik indeksi daha belirgin azalttığını gösterdi. Grup 1 ile kıyaslandığında grup 4, grup 5, grup 6, grup 8' de MDA düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu ( $p<0.05$ ). İskemi reperfüzyon meydana getirilen gruplar kendi arasında kıyaslandığında; losartan uygulanan grup 5, grup 6, grup 8 'de MDA düzeyleri grup 4'e göre düşük saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlar losartanın iskemi reperfüzyon meydana getirilen gruplarda MDA düzeylerini azalttığını gösterdi.

Priapizmde gelişen apoptozis ve oksidatif stresin, bir AT 1 bloker olan losartan ile engellenmesi erektil fonksiyonun korunması konusunda gelecek vaat etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Priapizm, apoptozis, losartan

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF THE EFFICACY OF LOSARTAN ON THE BASIS OF THE PATHOPHYSIOLOGY 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 research the treatment methods for the early management of ischemic priapism and evaluate the role of losartan application in the 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. Vacuum constriction method was used in all rats for obtaining erection and priapism was generated by maintaining it. 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 losartan in 15mg/kg dose was administered i.p and penile resection was performed after 4 hours. In group 4 priapism was obtained, corrected after 4 hours and penises were resected after 8 hours. In group 5 priapism was obtained, losartan in 15 mg/kg dose was administered i.p, priapism was corrected after 4 hours and penises were resected after 8 hours. In group 6 priapism was obtained and it was corrected in the fourth hour, losartan in 15mg/kg dose was applied and penile resection was performed after 8 hours. In group 7 losartan was applied in 15 mg/kg dose in a period of 3 days then priapism was obtained and the penile resection was performed after 4 hours. In group 8 losartan was applied in 15 mg/kg dose in a period of 3 days then priapism was obtained, it was corrected in the fourth hour and the penile resection was performed after 8 hours. Apoptosis index and MDA levels were determined in the cavernosal tissue samples by using Tunel method and spectrophotometry respectively.

In this study a statistically significant decrease in group 3, group 7 and a statistically significant increase in the ischemia reperfusion groups like group 4, group 5, group 6 and group 8 have been detected regarding the apoptotic index compared to group 2 ( $p<0.05$ ). By making the comparison between the ischemia reperfusion groups with each other, a statistically significant decrease revealed in the losartan administered group 5, group 6 and group 8 compared to group 4 regarding the apoptotic index ( $p<0.05$ ). The late losartan application group 6 showed statistically significant increase in the apoptotic index compared to group 5 and group 8 ( $p<0.05$ ).

These results have shown us that losartan application is decreasing the apoptotic index in the ischemia reperfusion groups and that early application is decreasing the index more significantly than late application. When comparing group 4, group 5, group 6 and group 8 with group 1, a statistically significant increase in MDA levels has been found ( $p<0.05$ ). By making the comparison between the ischemia reperfusion groups with each other, a statistically significant increase revealed in the losartan administered Group 5, Group 6 and Group 8 compared to Group 4 regarding the MDA levels ( $p<0.05$ ). These results have shown us that losartan application is decreasing the MDA levels in the ischemia reperfusion groups.

We consider that the prevention of oxidative stress and apoptosis by the AT 1 blocker losartan in priapism status, may be a promising future for the protection of erectile function.

**Key words:** Priapism, apoptosis, losartan

## 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>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</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	3
1.1.2.3. Arterler	4
1.1.2.4. Venöz Drenaj	5
1.1.2.5. Penisin İnnervasyonu	6
1.1.3. Fizyoloji	6
1.1.4. Priapizm	10
1.1.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	10
1.1.4.2. Priapizm Patofizyolojisi	10
1.1.4.3. Tanı	13
1.1.4.4. Tedavi	14
1.1.5. Renin Anjiotensin Sistemi	16
1.1.5.1 Lokal RAS ve Anjiotensin Reseptörleri	17
1.1.5.2. Vasküler Sistem ve RAS : Endotel Disfonksiyonu, Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Yeniden Şekillenme	19
Şekil 12. Anjiotensin II ile vasküler hasar oluşum mekanizmaları (85).	20
1.1.5.3. Anjiotensin Reseptör Antagonistleri	20

1.1.5.4. Anjiotensin Reseptör Antagonistlerinin Yan Etki ve İlaç Etkileşimleri	21
1.1.6. Apoptozis	22
1.1.6.1. Apoptozisin saptanması	23
1.1.7. Oksidatif Stres ve MDA	24
1.1.7.1. MDA	25
1.1.8. Priapizm ve Apoptozis	26
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>27</b>
2.1. Deney Hayvanları	27
2.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi	30
2.3. Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması	30
2.4. İlaçlar	31
2.5. TUNEL Metodu	31
2.6. MDA Çalışması	34
2.7. İstatistiksel Analiz	35
<b>3. BULGULAR</b>	<b>36</b>
3.1. TUNEL Bulgular	36
3.2. MDA Bulgular	41
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>43</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>51</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>65</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Priapizme neden olan etiyolojik faktörler	11
<b>Tablo 2.</b> Düşük ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında ölçütler	14
<b>Tablo 3.</b> Priapizm tedavisinde kullanılabilir çeşitli ilaçlar, dozları ve uygulama yöntemleri	15
<b>Tablo 4.</b> Anjiotensin reseptörleri	19
<b>Tablo 5.</b> Apoptotik İndeks (%)	41
<b>Tablo 6.</b> Doku MDA değerleri	42

## 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	5
<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>	Anjiotensin II ile vasküler hasar oluşum mekanizmaları	
<b>Şekil 13.</b>	Apoptozis ve nekrozun morfolojik farklılıkları.	22
<b>Şekil 14.</b>	Rat penis anatomisi grafik.	29
<b>Şekil 15.</b>	Mikrocerrahi diseksiyon sonrası rat penis anatomisi	30
<b>Şekil 16.</b>	Vakum ile ereksiyon oluşturulması	31
<b>Şekil 17.</b>	Priapizm oluşturulması	31
<b>Şekil 18.</b>	Grup 1'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	36
<b>Şekil 19.</b>	Grup 2'ye ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	37
<b>Şekil 20.</b>	Grup 3'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	37
<b>Şekil 21.</b>	Grup 4'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	38
<b>Şekil 22.</b>	Grup 5'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	38
<b>Şekil 23.</b>	Grup 6'ya ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	39
<b>Şekil 24.</b>	Grup 7'ye ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	39
<b>Şekil 25.</b>	Grup 8'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400	40
<b>Şekil 26.</b>	TUNEL pozitif kontrol. Meme dokusu. X400	40

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>ACEİ</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
<b>Ac-SDKP</b>	: N-asetil-Ser-Asp-Lys-Pro
<b>Ang</b>	: Anjiotensin
<b>AT 1</b>	: Anjiotensin II tip 1 reseptör
<b>AT 2</b>	: Anjiotensin II tip 2 reseptör
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>AUA</b>	: American Urological Association (Amerikan Üroloji Birliği)
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin gen related peptid
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>CRP</b>	: C- reaktif protein
<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>	: Endotelial nitrik oksit sentaz
<b>ENT</b>	: Equilibrative Nükleotit Transporter
<b>GC-MS</b>	: Gaz kromatografikütle spektrometre
<b>GPx</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GR</b>	: Glutasyon reduktaz
<b>GSH</b>	: İndirgenmiş glutasyon
<b>GST</b>	: Glutasyon-S-transferaz
<b>GTP</b>	: Guanozin trifosfat
<b>HPLC</b>	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografi

<b>ICAM-1</b>	: İnterselüler adezyon molekülü-1
<b>IL-1,6</b>	: İnterlökin 1,6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin 8
<b>IP3</b>	: İnositol trifosfat
<b>i.m.</b>	: İntramusküler
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
<b>i.p.</b>	: İnterperitoneal
<b>L-Arg</b>	: L-Arjinin
<b>MCP- 1</b>	: Monosit kemotaktik protein-1
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MIF</b>	: Makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>mNOS</b>	: Mitokondriyal nitrik oksit sentaz
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>NF-k <math>\beta</math></b>	: Nükleer faktör kapa beta
<b>nNOS</b>	: Nöronal nitrik oksit sentaz
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>PAI-1</b>	: Plasminojen aktivatör inhibitör-1
<b>PDE5</b>	: Fosfodiesteraz tip 5
<b>PKC</b>	: Proteinkinaz C
<b>PMSF</b>	: Fenil Metil Sülfonil Florid
<b>PRR</b>	: Prorenin-renin reseptörü
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen
<b>RAS</b>	: Renin-anjiyotensin Sistemi
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türevleri
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TBA</b>	: Tiyobarbütirik asit
<b>TBS</b>	: Tris Buffer Saline
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	: Transforming growth faktör- $\beta$ 1
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör-alfa

**TUNEL** : Terminal deoxytransferase mediated bio-dUTP Nick and Labeling  
**VCAM-1** : Vasküler adezyon molekül-1  
**VIP** : Vazoaktif intestinal polipeptid

## 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). 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 İngilizce literatür ise 1845’te Tripe tarafından yayınlanmıştır (10).

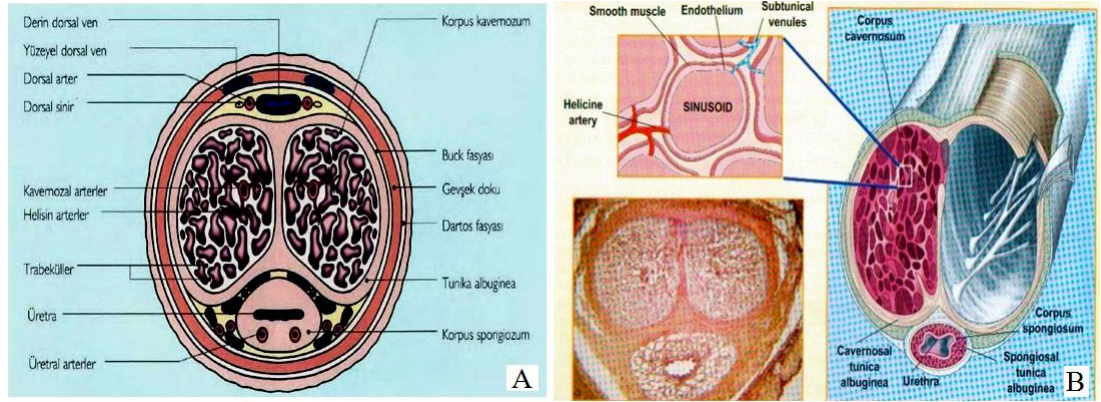
Priapizm patofizyolojisi ile ilgili modern literatürde yayınlanmış ilk makale Hinman’a ait 1914 yılında yayınlanan araştırmadır (11). Hinman priapizmi mekanik (%80) ve nörojenik (%20) olarak iki kategoriye ayırmıştır. Mekanik nedenler arasında hematolojik hastalıklar, pelvik abse, genital travma ve penil 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).

## 1.1.2. 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 2 A, B) (14).

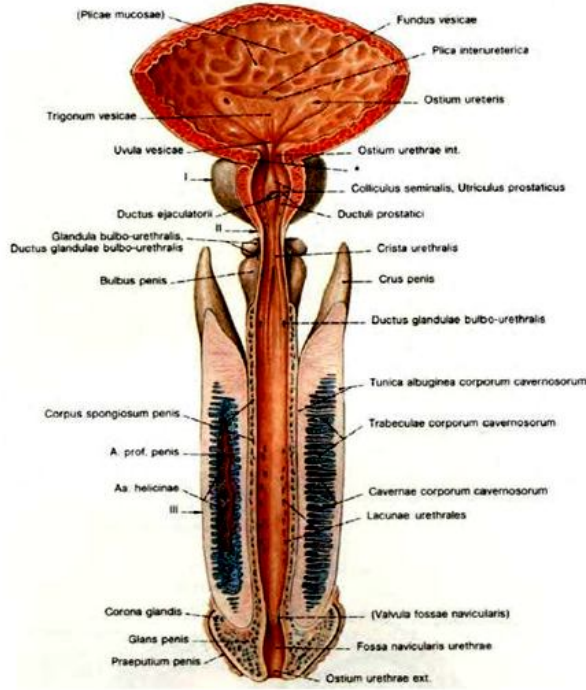
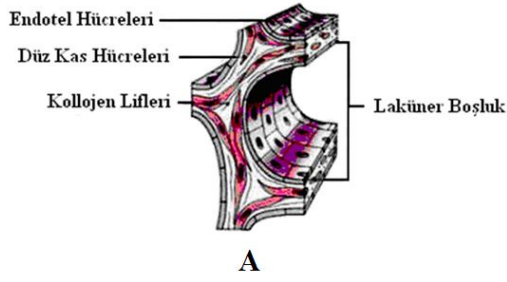


Şekil 2. A, B Penisin aksiyel kesit anatomisi (15)

### 1.1.2.2. Korpus Spongiozum

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

Buck fasyası, korpus kavernozumlarla, korpus spongiozumu 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 3 A, B) (13).

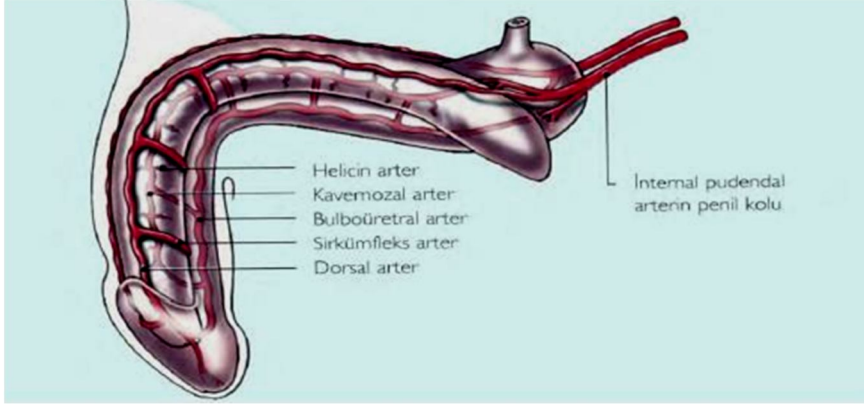


**Şekil 3.** A. Endotel hücreler (15) B. Penisin kesitsel anatomisi (16)

### 1.1.2.3. Arterler

Eretil dokunun ana arteri, internal iliak 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 kavernoöz arteri ile beslenir. Kavernoöz arterler her bir kavernoöz cismin ortasında ya da mediale doğru hafifçe ekzantrik yerleşim gösterirler ve sinüzoidal boşluklara küçük dallar verirler.

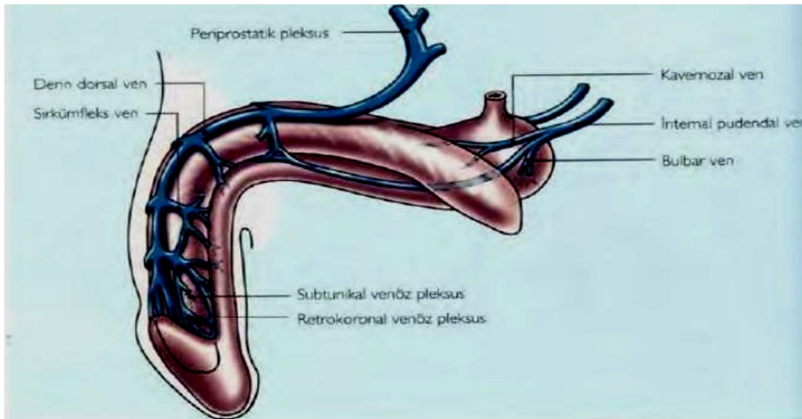
Eretil doku kan akımının asıl kaynağı kavernozaal arterlerdir (Şekil 4) (13). Bununla birlikte penil arteryel anatomide anlamlı varyasyonlar bulunabilir. Bookstein ve Leng, eretil disfonksiyonlu 25 hastada yaptıkları bir araştırmada, olguların %80'inden fazlasında klasik anatomiden farklı önemli varyasyonlar saptamışlardır (14).



Şekil 4. Penisin arter ağı (16)

#### 1.1.2.4. Venöz Drenaj

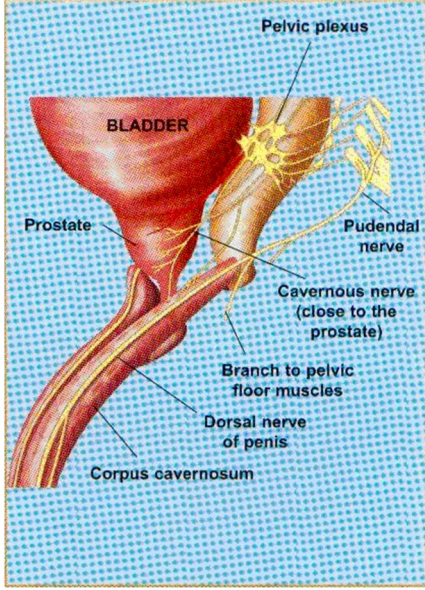
Kavernöz cisimlerin venöz drenajı emisser ya da sirkümfleks venler aracılığı ile derin dorsal vene (DDV) olur. DDV retropubik venöz pleksusa dökülür. Kavernöz cisimlerin proksimal kısmının drenajını sağlayan kavernöz venler, deri ve deri altı dokusunu drene eden üretral venlerle birleşerek internal pudendal vene; deri ve derialtı dokusunu drene eden süperfisyal dorsal ven ise eksternal pudendal vene dökülür. Kavernöz cisimlerin venöz drenajı retropubik pleksus ve internal venler aracılığı ile internal iliak vene olurken, penisin süperfisyal venöz drenajı eksternal pudendal venler aracılığı ile eksternal iliak vene olmaktadır (Şekil 5), (13).



Şekil 5. Penisin venöz drenajı (16)

### 1.1.2.5. Penisin İnnervasyonu

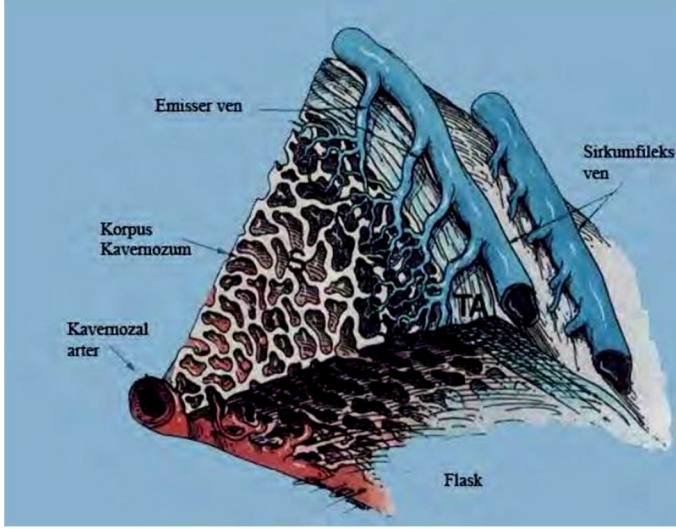
Penis derisi ve glans penisten gelen duyuyu ileten sinir lifleri dorsal penil sinir yolu ile pudental sinire katılırlar. Penisin somatik innervasyonu pudental sinir kanalı ile primer olarak S2, S3 ve S4 spinal sinirlerden kaynaklanır. Glans penisin parasempatik innervasyonunu sağlayan liflerin kökeni 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 6) (13).



Şekil 6. Penisin innervasyonu (15)

### 1.1.3. Fizyoloji

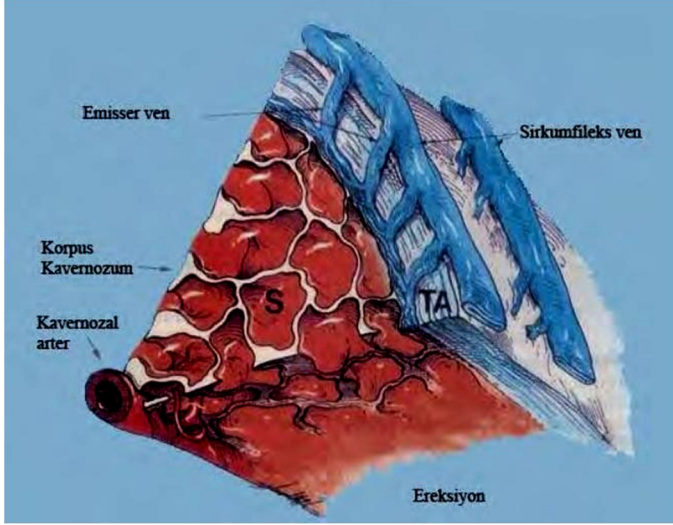
Ereksiyon, kavernöz arteriyoller, venüller ve sinüzoidlerdeki düz kasların tonusu ile düzenlenen kompleks bir hemodinamik olaydır. Flask bir peniste, bazal alfa-adrenerjik stimülasyon, kavernoza arterioller ve korporal sinüzoidlerin düz kaslarını kontrakte durumda tutar. Bu evrede kavernöz cisimlere 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 7) (17).



**Şekil 7.** Flask durumunda korpus kavernozum ve damarlar (15)

Penil ereksiyon;

- Seksüel uyarı ile kavernoza sinirlerden düz kas gevşemesini sağlayacak nörotransmitter salınımı
- Hem sistolik, hem de diastolik fazda artmış kan akımı için arteriyol ve arterlerde dilatasyon
- Genişleyen sinüzoidlere kanın depolanması
- Subtunika venlerin, tunika albuginea ve periferik sinüzoidler arasında kompresyonu ile venöz geri dönüşte azalma (Tümesans fazı)
- Tunikanın gerilmesiyle, içteki sirküler ve dıştaki longitudinal tabakalar arasındaki emissar venlerin kapanması ile venöz geri dönüşümün en aza inmesi
- Kavernoza içi basıncın artması (yaklaşık 100 mmHg) ile penisin ereksiyon konumunu alması (Tam ereksiyon fazı)
- İskiyokavernoza kasların kasılması ile kavernoza basıncın daha da artması (birkaç yüz mmHg) (rijid ereksiyon fazı) ile gerçekleşir (Şekil 8) (17).

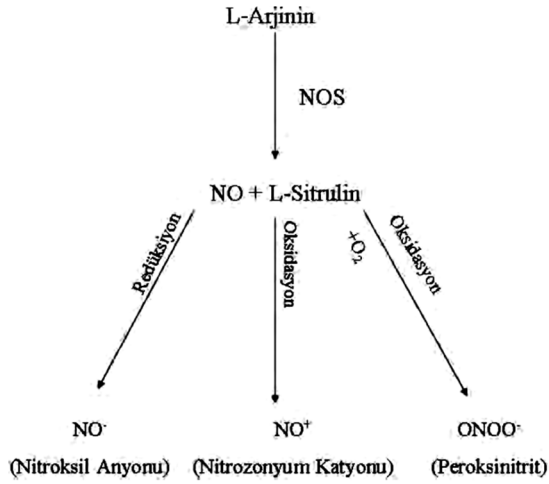


**Şekil 8.** Ereksiyon sırasında korpus kavernozum ve damarlar (15)

Penil ereksiyonu başlatan ve yöneten nöromediyatör nitrik oksittir. Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin katalizörlüğünde L-Arjininin (L-Arg), L-Sitruline dönüşmesi sırasında meydana gelmektedir (Şekil 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 azalır 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'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

Intrakavernozal 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)**

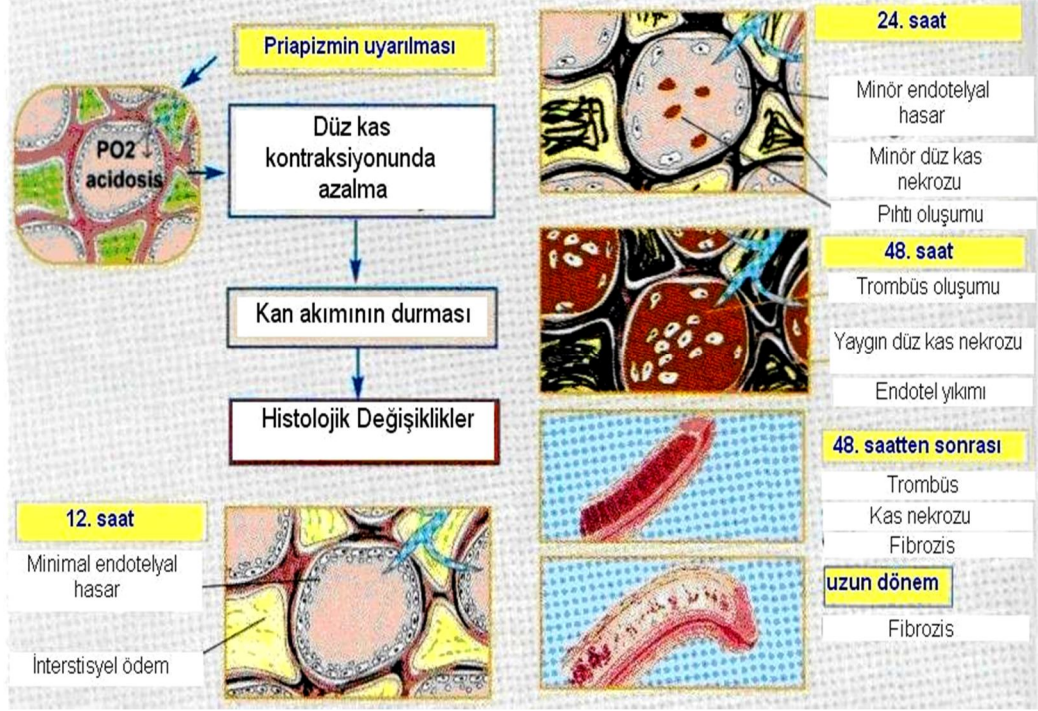
**Nörolojik bozukluklar**

---

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 kalınırsa (>24 saat) kavernoza düz kaslarda nekroz, irreversibl korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelmektedir (Şekil 10) (25).

Non-iskemik (arteriyel, 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.

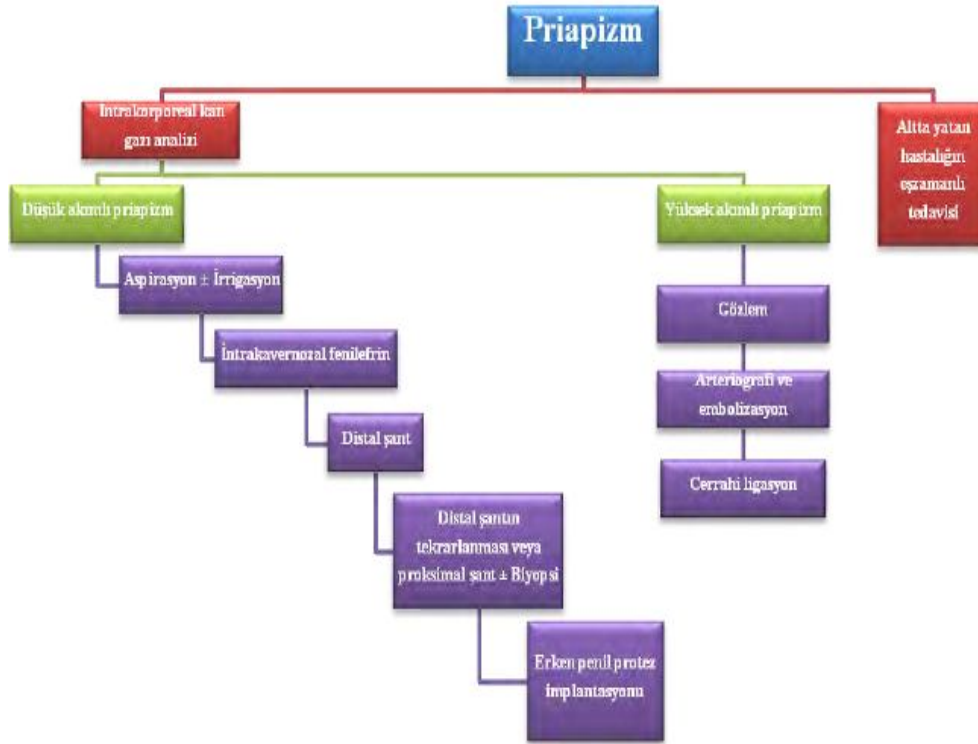
Düşük akımlı priapizm ile yüksek akımlı priapizmin ayırımını sağlayacak en önemli inceleme intrakorporeal kan gazı analizidir. Düşük akımlı ve yüksek akımlı priapizm ayırımı Tablo 2’de özetlenmiştir (1, 8, 23).

**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 irigasyon 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).

<b>İlaç</b>	<b>Doz</b>
<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 kavernosafenöz 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. Renin Anjiotensin Sistemi**

Renin-anjiotensin sistemi (RAS) ilk olarak 1898 yılında Tigersdet ve Bergman tarafından tavşan böbrek modellerinde ortaya konmuştur. Böbrek dokusunda kan basıncını yükselten bu maddeye renin ismini vermişlerdir (49). Sonrasında Goldblatt ve ark. 1934 yılında böbrek renal arterinin klemplenmesi ile deneysel hipertansiyon oluşturmuşlardır (50). 1939 yılında Arjantin'den Braun-Menendez ve ark. ile Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) Page ve Helmer reninin bir enzim olduğunu ve damar endotelinde vazokonstrüktör bir madde sentezi için kullanıldığını göstermişlerdir (51,52). 1954 yılında ABD'den Skeggs ve ark. bu maddenin 2 türü olduğunu bildirip hipertensin 1 ve hipertensin 2 adını vermişlerdir (53). 1954-1956 yılları arasında Skeggs ve ark. hipertensin 1'in 2'ye dönüştüğünü göstermişlerdir (53,54). 1958 yılında Amerikalı tüm araştırmacılar ortak terminoloji adına bu maddeye anjiotensin (Ang), enzime de anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) adını vermişlerdir (55). Anjiotensin peptidlerinin salınımı renin ile başlamaktadır. RAS'ın ilk elemanı renin, böbreklerde afferent arteriolun jukstaglomerüler hücrelerinde, prorenin olarak sentezlenip, sonrasında N-terminal uçta birkaç aminoasit ayrıldıktan sonra renine dönüşmektedir. Aktif renin bu hücrelerde depolanır ve uyarı sırasında ekzositoz ile dolaşıma verilir. Dolaşıma prorenin de salınır ve dolaşımdaki prorenin düzeyi reninden daha yüksektir. Böbrek perfüzyon basıncında düşme ve sempatik uyarı artışı renin salınımı artırabilmektedir. RAS aktivasyonu için renin salınımının kontrolü çok önemlidir. Renin, anjiotensinojenden Ang I'e dönüşüm sağlamaktadır. Ang I (Ang 1-10) biyolojik olarak inaktiftir ve bu basamak sentezin hız sınırlayıcı basamağıdır. Ang I birçok dokuda ve membranda bağlı metaloproteinaz ACE ile Ang II'ye (Ang 1-8) dönüşmektedir. Ang II, RAS'ın birçok bilinen etkisinden sorumludur. Ang III (Ang 2-8) ve Ang IV (Ang 3-8), Ang II'den oluşmaktadır. Ang III'ün hipertansiyon

oluşumunda etkili olduğu sanılmaktadır. Ang IV'ün ise beyin dokusunda Ang II'in etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir (56). ACE'nin Ang II dışında iki substratı daha mevcuttur. Bunlardan biri vazodilatör peptid olan bradikinin, diğeri ise hematopoetik kök hücre aktivasyonunu önleyen N-asetil-Ser-Asp-Lys-Pro (Ac-SDKP)'dir (57). Özellikle kalp yetersizliği hastalarında kullanılan ACE inhibitörlerinin Ac-SDKP düzeyini artırıp anemiyi tetikleyebileceği görülmüştür (58). Özellikle son 10 yılda proreninin ve RAS'ın yeni elemanları ACE 2, Ang (1-7) etkilerine yönelik birçok gelişme kaydedilmiştir. Spesifik olarak Ang (1-7) yapımında rol alan bir enzim 2000 yılında tanımlanmıştır (59,60). Bu yeni enzime ACE'ye benzerliğinden dolayı ACE 2 denilmiştir. Bu enzim yapı olarak ACE ve non katalitik bir protein olan kollektine benzemektedir. Kollektinin böbrekte aminoasit emilimi, pankreatik beta hücre proliferasyonu ve insulin ekzositozunda rolü mevcuttur (61,62). ACE 2; hem Ang I'den Ang (1-9), hem de Ang II üzerinden Ang (1-7) oluşumunu sağlamaktadır (63). Ancak Ang I affinitesi düşüktür. Ang (1-7) ise bradikinin vazodilatör etkisini artırıp, nitrit oksit (NO) ve prostoglandin salınımını uyararak Ang II etkisini antagonize etmektedir. Dolayısı ile ACE 2 hem Ang II'yi yıkarak, hem de Ang (1-7) oluşumunu artırarak ACE 'nin tam tersi etki etmektedir (64-67).

#### **1.1.5.1 Lokal RAS ve Anjiotensin Reseptörleri**

Birçok dokuda renin ve Ang peptidleri ve reseptörlerinin olması lokal bir aktif RAS sistemi varlığını desteklemektedir. Kalp, hipofiz, periferik damarlar, sürrenaller, testisler, overler, yağ dokusu, pankreas ve deride Ang II sentezi gösterilmiştir (68-70). Yaklaşık yarıya yakın Ang II, ACE dışı yollarla sentezlenmektedir. Özellikle kalp dokusunda mast hücreleri ile sınırlı kimazın aracılık ettiği Ang II üretimi çok önemlidir. Çünkü kalp, koroner arterler, aterosklerotik aorta da Ang II üretiminin büyük oranda kimaz aracılığı ile olduğu ve ACE inhibitörlerinden etkilenmediği gösterilmiştir (71-73). Non-ACE yoluyla sentezlenen Ang II ile ilgili gözlemler deneysel olduğu için klinik önemleri hakkında rolleri tartışmalıdır (74). Ang için bugüne kadar tanımlanmış 5 adet reseptör mevcuttur (Tablo 4).

Ang II Tip 1 reseptörleri (AT 1);

7 transmembran bölümünden oluşan 360 aminoasitli polipeptid yapısındadır. AT 1 reseptörlerinde uyarı fosfoinozitol/kalsiyum yolunun inhibisyonu ile gerçekleşir. AT 1 reseptörleri adrenal korteks, beyin, böbrek glomerülü, kan damarları, kalp, uterus'ta yaygın olarak bulunur. Vazokonstriksiyon, kardiyak kontraktilite artışı, kardiyak ve vasküler hipertrofi, renin salınım inhibisyonu, renal sodyum reabsorpsiyonu ve aldosteron salınımı gibi etkilerine aracılık eder. AT 1 reseptörleri tüm dokularda mevcuttur. Ayrıca oksidatif stres, proinflamasyon gibi etkilere de aracılık ettiği düşünülmektedir.

Ang II Tip 2 reseptörleri (AT 2);

360 amino asit içeren polipeptid yapısındadır. Özellikle fetal hayatta birçok dokuda mevcutken, doğumla beraber sayıları azalır. Vazodilatasyon, antiproliferasyon gibi etkileri mevcuttur, ayrıca nöronal rejenerasyon, büyüme ve farklılaşmada da etkindir (75,76). Genelde etkileri AT 1 reseptörlerinin tersidir. Böbreklerde sodyum geri emilimini azaltıp, prostoglandin E2'yi, prostoglandin F2 $\alpha$ 'ya dönüştürürler (77,78). Doğrudan AT 1 reseptörüne AT 2 uyarısı olmadan bağlanıp, AT 1 antagonist davranabilmektedirler (79).

Ang 3 reseptörleri hakkında net bilgi bulunmamaktadır.

Ang 4 reseptörlerinin ise plasminojen aktivatör inhibitör salınımı yanında, santral sinir sisteminde ekstrasellüler matrix yapımı ve oksitosin yayılımında rolü olduğu düşünülmektedir (76, 80, 81).

Prorenin-renin reseptörü (PRR); Ang II'den bağımsız olarak matriks depolanmasında artış, prorenin ve renin aktivasyonu yapar. Bu reseptörü kodlayan gen X kromozomu üzerindedir (82). PRR aktivasyonu ile plasma aldosteron düzeyi artışı, hipertansiyon ve kan basıncı artışı görülmüştür (83).

Mas reseptörü; Ang (1-7)'nin fonksiyonel reseptörüdür. Ang (1-7)'nin diurezis, vazodilatasyon, antiproliferatif etkilerine aracılık etmektedir (84).

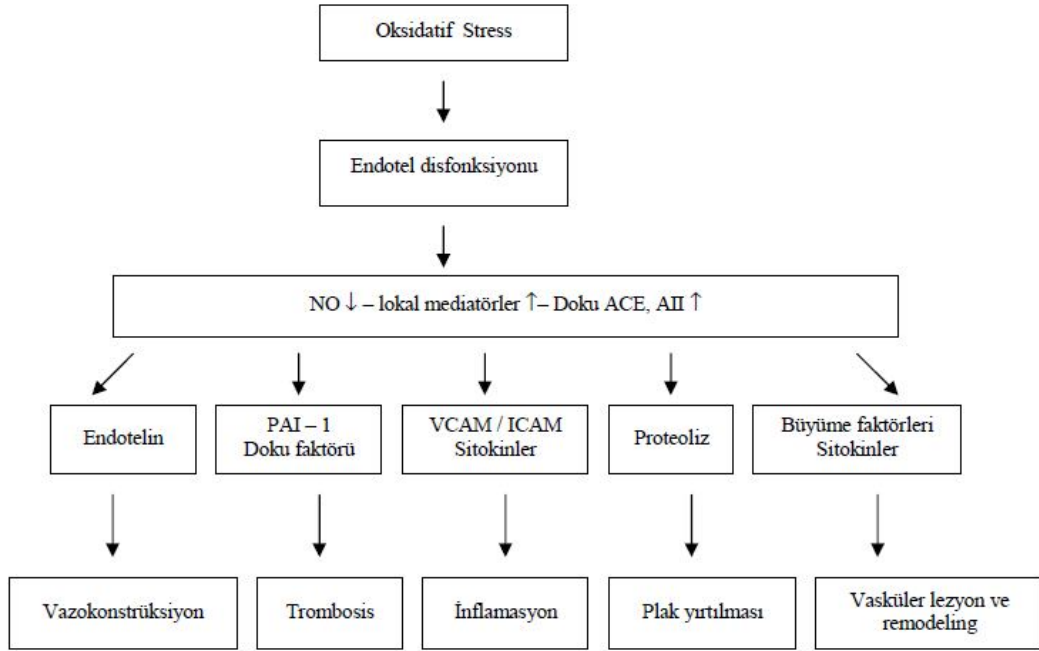
**Tablo 4.** Anjiotensin reseptörleri (75-84)

Reseptör	Ligand	Görev
AT I	Ang I ve Ang II	Vazokonstnksiyon. endotel disfonksiyonu, hipertrofi, proliferasyon, proinflamatuvar, sempatik deşarj artışı, proaritmik apoptozis
AT 2	Ang II	AT1 reseptör antagonizması, vazodilatasyon, antiproliferasyon, nöronal rejenerasyon, hücrenel farklılaşma
AT 3	Ang III	Hipertansiyon?
AT 4	Ang IV	PAI-1 salınım, hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkiler
PRR	Prorenin ve renin	Ang II'den bağımsız matriks depolanması, renin ve prorenin aktivasyonu, Ang üretimi
Mas	Ang (1-7)	Vazodtalasyon, diürezis, natriürezis, antiproliferasyon, matriks depolanmasında azalma ve trombotik etki

#### 1.1.5.2. Vasküler Sistem ve RAS: Endotel Disfonksiyonu, Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Yeniden Şekillenme

Lokal olarak damar endotelinde ve sistemik dolaşımda bulunan RAS ürünleri, özellikle ang II, AT 1 reseptörü aracılı düz kaslarda vazokonstrüktör etki göstermektedir. Ang II, endotelin gibi vazokonstrüktör ajanların yapımını da artırıp dolaylı vazokonstrüksiyon yapıcı etki de göstermektedir. AT 2 reseptörleri ise vazodilatör etkilerini nitrik oksit (NO), siklik guanozin monofosfat (cGMP) yollarını aktive ederek göstermektedir. Ang II, AT 1 reseptörleri üzerinden nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimini aktive etmektedir. NADPH oksidaz, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) ana kaynağıdır. ROT'lar, NO aktivitesini azaltıp, inflamasyon ve vasküler hasara neden olabilen birçok süreci başlatmaktadır (66,67). ROT'lar lipid peroksidasyonu üzerinden, ateroskleroza erken basamaklardan etkileyebilmektedir. ROT, redoks duyarlı proinflamatuvar transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa beta (NF-k  $\beta$ )'yı aktive etmektedir. Aktive olan NF-k  $\beta$  hücre çekirdeğine geçerek proinflamatuvar sitokinler tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), İnterlökin 1,6 (IL-1,6), adezyon molekülleri, vasküler adezyon molekül-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), IL-8 ve makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör (MIF), matriks

metalloproteinazlar (MMP-1, MMP-9) gibi faktörlerin sentezini artırmaktadır (69) (Şekil 12). Ang II ayrıca transkripsiyon faktörlerini etkileyerek plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve CRP (C- reaktif protein) düzeylerini artırmaktadır (76). CRP, NO sentezini baskılayıp proinflamatuvar etki göstermektedir. Ang II, insulin direncinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Trombositler üzerinde Ang II reseptörleri mevcuttur ve agregan etki göstermektedir. Hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan MMP'lerin aktivasyonu ile apoptozis hızlanmaktadır. Damar düz kas hücreleri ve fibroblastlar üzerindeki proliferatif etkisi yadsınamaz bir gerçektir. Özellikle perkutan koroner girişim yapılan damar endotelinde hasar bölgesinde ACE aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (70,76). Özellikle vasküler hasarın başlaması, devamı ve komplike olmasında bu sistemin aktive olması; bu sistemi bloke eden farmakolojik tedaviyi başlatmıştır. RAS ilk olarak, kan basıncı, sıvı ve elektrolit dengesini sağlayan bir sistem olarak açıklansa da, kardiyovasküler, endokrin ve nefrolojik birçok hastalığın patofizyolojisinde karşımıza çıkmaktadır.



**Şekil 12.** Anjiotensin II ile vasküler hasar oluşum mekanizmaları (85).

### 1.1.5.3. Anjiotensin Reseptör Antagonistleri

Anjiotensin II tip I reseptörlerini spesifik olarak bloke etme, vazokonstrüksiyon ve kardiyak hipertrofiyi engelleme özelliklerinden dolayı yaygın

linik kullanım alanı bulmuşlardır. Antihipertansif olarak geliştirilen anjiotensin reseptör antagonistleri (ARA) losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan ve medoxomil'dir. Losartan kullanıma ilk giren ilaçtır. AT 1 reseptörlerini yarışmalı olarak bloke eder. Losartan'ın oral olarak alınan dozunun %14'ü sitokrom P450 enzimi tarafından karaciğerde aktif metaboliti EXP3174'e çevrilmektedir. Losartan'ın ürik asit atılımını artırdığı gösterilmiştir. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. Maksimum plazma seviyesine losartan 1 saatte, aktif metaboliti 3-4 saatte ulaşmaktadır. Oral absorpsiyonu yavaştır. Besinler absorpsiyonu %10 azaltır. Yarılanma ömrü 6-9 saattir. Başlangıç dozu 50 mg, doz aralığı 25-100 mg'dır (85).

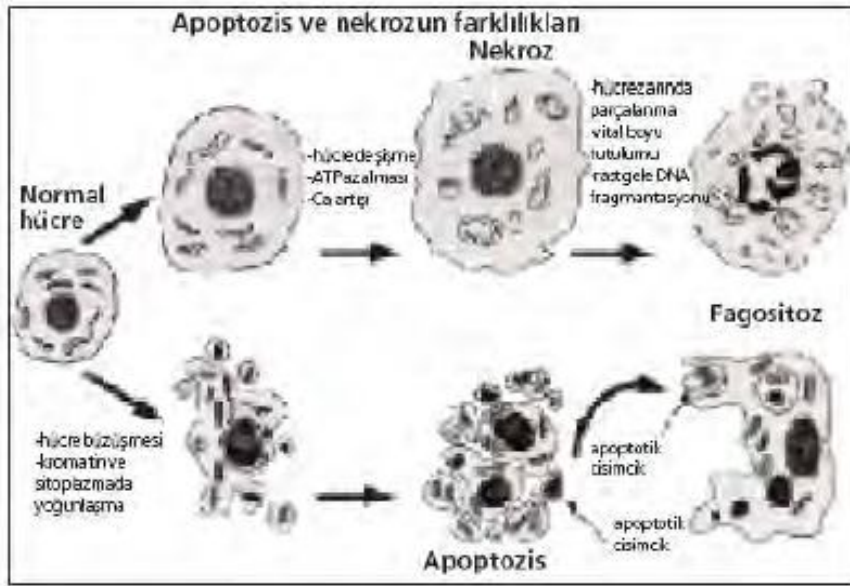
#### **1.1.5.4. Anjiotensin Reseptör Antagonistlerinin Yan Etki ve İlaç Etkileşimleri**

Anjiotensin Reseptör Antagonistlerinin yan etkileri plasebo ile karşılaştırılabilir orandadır (86). Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) kullanımı sırasında bradikinin, substans P birikimi bronşlarda duyarlılığı artırarak kuru, devamlı öksürük gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca bradikinininden oluşan prostaglandinler ve lökotrienler bronşlarda inflamasyona katkıda bulunmaktadırlar (87,88). Prospektif çalışmalarda, ACEİ kullanan hastalarda oluşan ve %20'lere varan öksürük komplikasyonu, ARA'nin kullanımında %1,5-3 gibi düşük oranlarda görülmektedir (89). Anjiödem insidansı ARA kullanan hastalarda çok düşüktür. ARA'nin diğer olası yan etkileri bulantı, baş ağrısı, halsizlik, diare, dispespi, nazal konjesyondur. Nadiren karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum bilirubin düzeyinde yükselme olabilmektedir. Rifampisin, losartan ve aktif metabolitinin biyoyararlanımını %20 azaltır (90, 91). Telmisartan'ın digoksin ile ilaç etkileşimi vardır. Digoksinin maksimum plazma seviyesini yüzde 20 yükseltir (92). ARA potasyum tutan diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında potasyum seviyesini yükseltebilirler. Böbrek yetmezliği, renovasküler hipertansiyon, hipoaldosteronizm'de serum potasyum seviyesi yakından izlenmelidir (93). ARA'nin serum glukozu, HbA1c seviyesi, lipit profiline etkisi yoktur (94, 95).

### 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 (96). Apoptozis ya da programlı hücre ölümü bütün çok hücreli canlılarda organ boyutunun sabit kalması için durmadan yenilenen dokularda hücre proliferasyonunun kontrolünü tanımlamaktadır (97). 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 (98) (Şekil 13). Nekrozda akut hücre hasarını takiben hücre ve organellerinin şişip lizise uğradığı pasif ve patolojik bir hücre ölümü söz konusudur.



Şekil 13. Apoptozis ve nekrozun morfolojik farklılıkları (98).

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 (99). Programlanmış hücre ölümü, embriyogenezis, organ involüsyonu (örneğin, timus), immünolojik reaksiyonlar ve diferansiye hücrelerin yaşam sürelerinin sonlanması gibi birçok fizyolojik olayda yer almaktadır (100). 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 ortamdaki kaybolması, mekanik stres apoptozisi başlatabilir (99-101). Apoptozis reaktif oksijen radikalleri ile uyarılabilir. Antioksidan enzimlerin azalması, apoptozisin uyarılmasından sorumlu hücrel reaktif oksijen radikallerinin artışına neden olabilir (99).

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

Apoptozis ile ilgili çalışmalar hızla artmasına karşın apoptozisi saptamak ve değerlendirmek pek kolay olmamaktadır (101). Özellikle tek bir hücrede apoptozis olayı saatler içerisinde geliştiğinden, apoptotik süreçteki hücreyi morfolojik olarak tanımak ve kantifiye etmek zordur (102). 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 (103).

### 1.1.7. Oksidatif Stres ve MDA

Biyolojik sistemlerde elektron alıcı moleküller serbest radikaller olarak adlandırılırlar (104). Serbest radikallerin aktif oksijen türevlerine de oksidanlar denir. Oksidanlar hedef moleküllerden elektron alma yetenekleri nedeniyle, bu hedef molekülün yapısını ve fonksiyonlarını değiştirerek hücre zarını, DNA, RNA gibi genetik materyali ve değişik enzimatik olayları etkileyerek hücre hasarlarına yol açtığı bilinmektedir. Bu oksidanlar canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokondriyal ve ekstrasellüler formları olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim sistemleri ile seruloplazmin, transferrin, indirgenmiş glutatyon (GSH), askorbik asit (vitamin C) ve alfa-tokoferol gibi antioksidanlar tarafından yıkılırlar (105). Serbest radikallerin hasar verme özelliklerinden dolayı diyabetes mellitus, iskemi reperfüzyon hasarı, kanser, yaşlanma, kas hastalıkları gibi birçok hastalıklara yol açtığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Biyomembranlar ve hücre içi organeller membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin olması nedeniyle oksidanların saldırılarına duyarlıdırlar. Lipid peroksidasyonun en önemli ürünlerinden olan malondialdehit (MDA), hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinogeniktir (106). Oksidatif stresin genel bir tanımı, prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönüne kayması sonucu potansiyel hücresel hasarlara yol açması durumudur (105). Bununla birlikte, oksidatif stres durumunun ölçümü, düzeltme ve onarımı yapan kompleks endojen savunma sistemlerin olmasından dolayı zor olabilir. Oksidatif stres, serbest radikal üretiminin artışı ve antioksidan savunmanın azalması sonucu olabilir. Bu nedenle, oksidatif stres biyobelirteci olarak antioksidan tüketiminin araştırılması antioksidan miktarlarındaki azalış veya onların metabolitlerindeki artışın değerlendirilmesi ile olabilir (107).

Oksidatif stres, genelde lipit peroksidasyon son ürünü olan MDA; oksidatif DNA hasar göstergesi olan 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin; protein oksidasyonu; SOD, GPx, CAT, glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) gibi

antioksidan enzimler; alfa-tokoferol, askorbik asit, glutatyon, ubikinon, sistein gibi antioksidanların ölçümü ile belirlenir.

#### **1.1.7.1. MDA**

Reaktif oksijen türevleri hücre zarında bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak asıl toksik etkilerini göstermektedirler (108, 109). Lipid peroksit radikalleri, bir yandan hücre membranındaki diğer doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken diğer taraftan açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine dönüşürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam etmektedir (110-113). MDA gibi tiyobarbitürik asit (TBA) reaktifleri lipid peroksitlerin en çok bilinen aldehit formu olup, araşidonik asidin oksijenasyonu ya da poliansature yağ asitlerinin enzimatik olmayan oksidatif yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır (108, 110, 111, 114, 115). MDA, hücre zarındaki komponentlerin polimerizasyonu ve çapraz bağlanmasına neden olarak iyon transportu, enzimatik aktivite, hücre yüzey determinantlarının agregasyon durumları ve intrinsik membran özelliklerini değiştirmektedir (116). MDA, transforming growth faktör-β1 (TGF-β1) salınan Kupffer hücrelerini aktive etmekte, ayrıca kollajen gen ekspresyonunu ve üretimini artırmaktadır. Bu nedenle, lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan MDA ölçümü hücresel hasarın derecesini ölçmede kullanılmaktadır. Oksidatif stresin direk ölçümü zor olduğu için moleküler ve enzimatik antioksidanların doku ve kandaki düzeyleri oksidatif durumu yansıtmaktadır (117-119).

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA tayini, TBA ile MDA'nın reaksiyon vererek 532 nm dalga boyunda ölçülebilen renkli bir bileşik vermesi esasına dayanmaktadır. Tetrametoksiopropan standart olarak kullanılmaktadır. Sonuçlar nmol/ml olarak tanımlanır. Bu yöntemde tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler ölçülmektedir. MDA daha sıklıkla spektrofotometrik olarak belirlenir. Bu yöntem basit ve pahalı olmayan bir metottür. Ancak TBA'nın sadece MDA ile değil diğer bileşiklerle (karbonhidratlar, pigmentler, amino asitler) de reaksiyona girme ihtimali olduğundan sonuçlarda önemli ölçüde değişkenlik söz konusu olabilmektedir. Diğer taraftan, kromatografik yaklaşım ölçümleri de mevcuttur. Daha çok floresan veya UV-vis deteksiyonlu yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) ile ölçümler yapılmaktadır. Ayrıca pentafluorofenilhidrazin ile

MDA ve diğerk aldehytlerin türevlendirilmesiyle ve gaz kromatografikütle spektrometre (GC-MS) ile ayırımı biyolojik örneklere iyi sonuçlar vermiştir (120, 121). Alternatif bir yöntem olarak da, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile MDA'nın türevlendirilmesi ve pirazol ile hidrazon türevlerine dönüşümü, özellikle HPLC kullanarak seperasyonu yapılarak, MDA'nın spesifik tahminine olanak sağladığı tespit edilmiştir. Bu yaklaşım rat plazması ve idrarı gibi biyolojik örneklere MDA düzeylerini belirlemede kullanılmaktadır (122).

#### **1.1.8. Priapizm ve Apoptozis**

Düşük akımlı priapizm sırasında kavernoza dokuda iskemi gelişmektedir. İskemiye bağlı olarak kavernoza dokularda hasar oluşmakta ve bu da fibrozise neden olarak erektil fonksiyonu bozmaktadır. Öte yandan konservatif tedavi veya cerrahi ile tedavi edilen olgularda da kavernoza fibrozis gelişmektedir (123). 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 (99, 123).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Deney Hayvanları

Ratlarda deneysel düşük akımlı priapizm modeli oluşturmak için Hayvan Denepleri Etik Kurulu'ndan onay alındı. Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, ortalama ağırlığı 370.3±44,7 g olan 48 adet yetişkin (7 aylık) Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Bütün deney hayvanları vivaryumda 12 saatlik gece/gündüz düzeninde, 20±2°C oda sıcaklığında ve %50±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 Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

2. Grupta priapizm oluşturulup 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

3. Grupta priapizm oluşturulup başlangıçta 15 mg/kg i.p. losartan verilir ve 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

4. Grupta priapizm oluşturulup 4. saatte priapizm giderilir 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

5. Grupta priapizm oluşturulup başlangıçta 15 mg/kg i.p. losartan verildi. 4. saatte priapizm giderilir 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

6. Grupta priapizm oluşturulup 4. saatte priapizm giderildi. 15 mg/kg i.p. losartan yapılıp 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

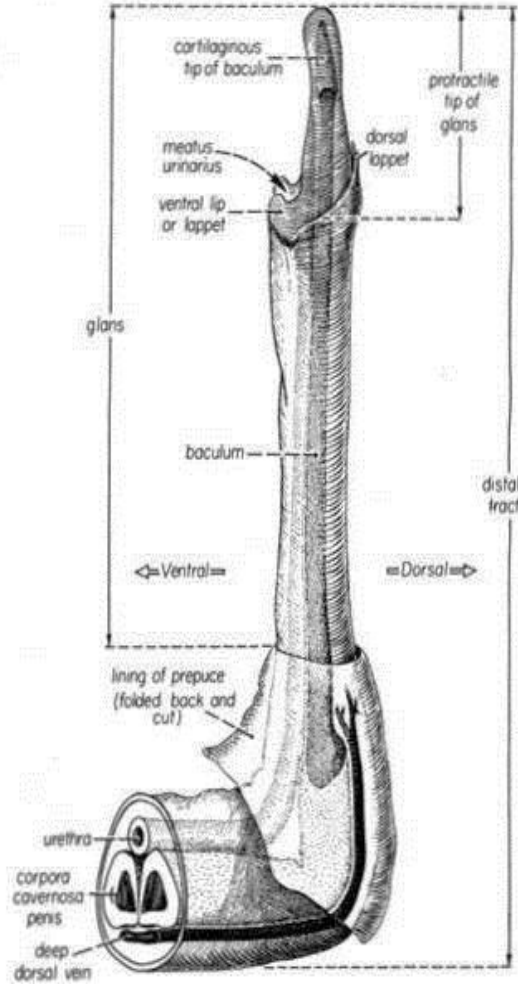
7. Grupta 3 gün 15 mg/kg losartan i.p. verilip priapizm oluşturuldu. 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

8. Grupta 3 gün 15 mg/kg losartan i.p. verilip priapizm oluşturuldu. 4. saatte priapizm giderilip 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

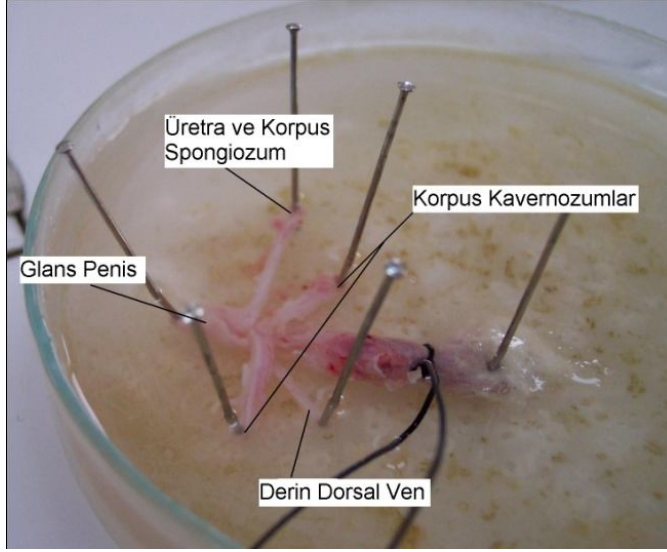
Bütün gruptaki sıçanlara başlangıçta anestezi uygulandı. Priapizm oluşturulan gruptaki sıçanlarda anestezi altında vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturuldu ve penis köküne lastik klemp yerleştirilerek ereksiyonun 4 saat devamlılığı sağlandı. Sıçanların penis köküne yerleştirilmiş olan lastik klemp 4. 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 oluşturup, 4. saatte penis rezeke edildi. Üçüncü gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, 15 mg/kg losartan i.p. verildi, 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı. Dördüncü gruptaki sıçanlara herhangi bir ilaç veya kimyasal madde verilmedi. Priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderilerek 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı. Beşinci gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, 15 mg/kg losartan i.p. verildi. 4. saatte priapizm giderilerek 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı. Altıncı gruptaki sıçanlara priapizm oluşturulup, 4. saatte priapizm giderildikten sonra 15 mg/kg losartan i.p. verildi. 8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı. Yedinci gruptaki sıçanlara 3 gün 15 mg/kg losartan i.p. verilip priapizm oluşturuldu, 4. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı. Sekizinci gruptaki sıçanlara 3 gün 15 mg/kg losartan i.p. verilip priapizm oluşturuldu, 4. saatte priapizm giderilip,

8. saatte penis kavernozaal düz kaslarında Tunel metodu ile apoptozis varlığı incelendi. Ayrıca spektrofotometrik olarak MDA seviyelerine bakıldı.

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 kavernozaumlar izole edildi (Şekil 14, 15).



Şekil 14. Rat penis anatomisi grafik (71).



Şekil 15. 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 anestezik 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 20 cc çekildi (Şekil 16).



**Şekil 16.** Vakum ile ereksiyon oluşturulması.

Ereksiyon oluşturulduktan sonra venöz geri dönüşün engellenmesi ve priapizm gelişmesi için penis proksimaline lastik klemp yerleştirildi. Şekil 17’de Priapizm oluşturulduktan hemen sonra penis dokusu görülmektedir.



**Şekil 17.** Priapizm oluşturulması.

#### **2.4. İlaçlar**

Losartan (Merck Sharp&Dohme Pharmaceuticals, Inc., Istanbul, Turkey).

#### **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 (12 saat) 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 mikrofüj tübüne 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 hematoksilin 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. Lamların 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 hematoksilin 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. MDA Çalışması**

0.42 gr Tris-Base + 1.43 gr Tris-HCl + 3 gr KCl ve 0.5 ml Tween 20, 250 ml distile suda hazırlandı. Hazırlanan bu tampon örneklerin homojenatında kullanıldı. X gr doku üzerine 5 ml tampon ilave edildi ve parçalandı. Homojenat 5000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant kısımdan 1 ml başka bir tüpe

alındı. Alınan 1ml örnek üzerine 1ml %10 'luk TCA (10 gr TCA 100 ml distile suda hazırlandı ) ilave edildi. Üzerine 1ml %0.6 TBA (0.6 gr TBA 100 ml distile suda hazırlanır hazırlanan TBA +4 en fazla bir gün saklanabilir) ilave edildi. Üzerine 1ml distile su ilave edildikten sonra, son olarak 0.5 ml %4 HCl ilave edildi ( 4ml HCl 100 ml distile suda hazırlanır, asit ve su şiddetli reaksiyona girdiği için mümkünse asit damlalar şeklinde suya ilave edilmelidir). Hazırlanan karışım 90-95 C'de 120 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası tüpler oda sıcaklığında soğutuldu ve üzerine 3 ml bütanol ilave edilip vortekslendi. Daha sonra tüpler 5 dk 5000 rpm de santrifüj edilir ve oluşan (bütanol faz) süpernatanttaki kırmızı-pembe renk spektroküvetine pipet yardımıyla alınır ve bütanole karşı 532 nm de okundu. Okunan absorbans değeri x: (okunanABS+0.0344)/0.0492 formülüyle hesaplandı. Bulunan değer 5 ile çarpıldı (nedeni doku homojenatı 5ml tamponda hazırlandı) çıkan sonuç homojenatta kullanılan doku ağırlığı kadardır.

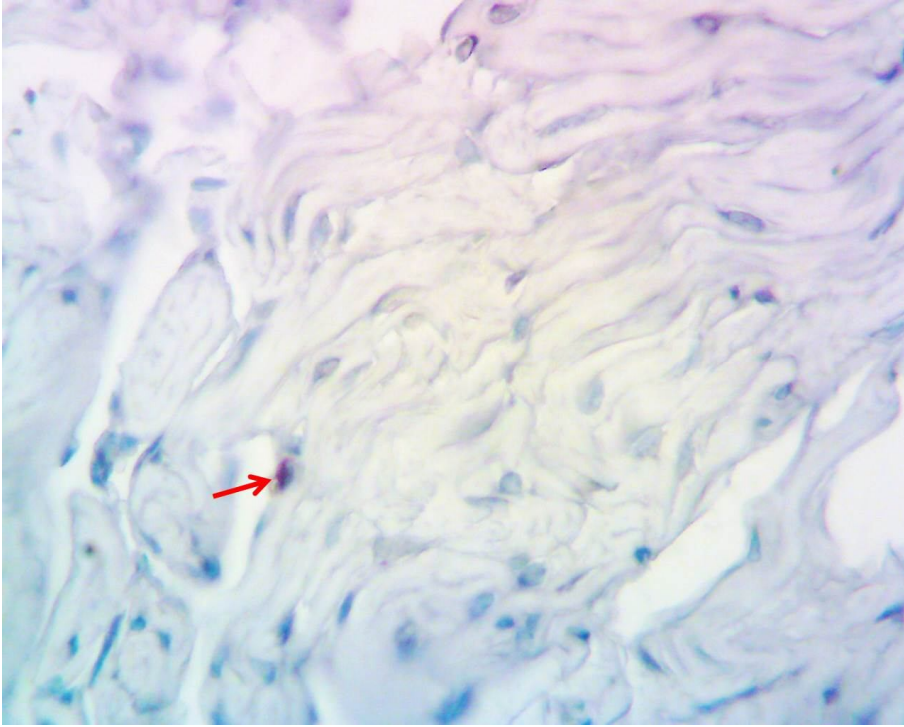
## **2.7. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve posthoc Tukey testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

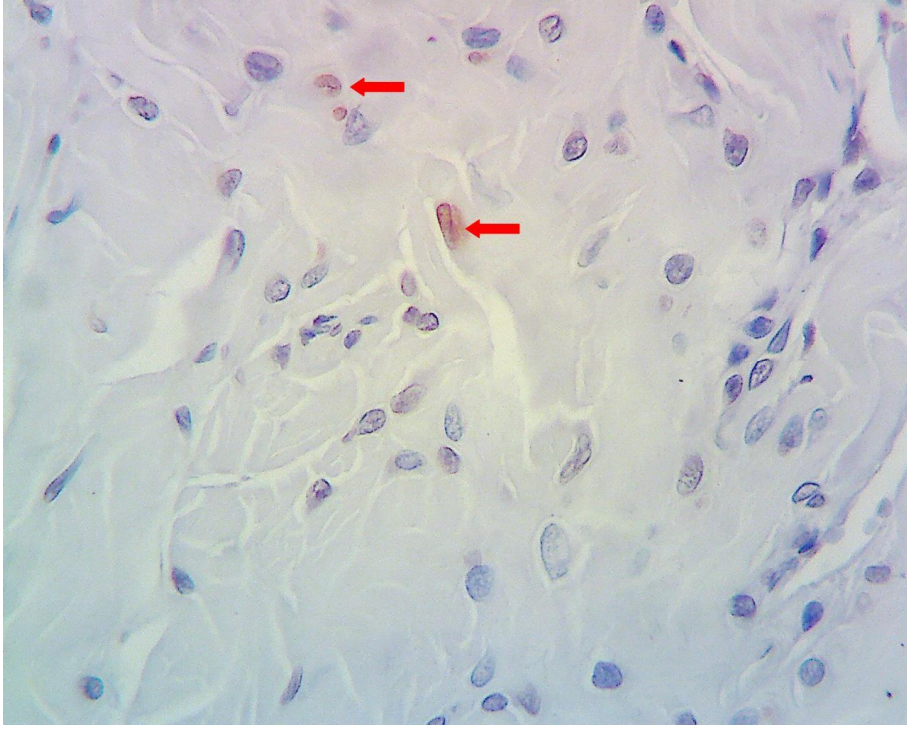
### 3. BULGULAR

#### 3.1. TUNEL Bulgular

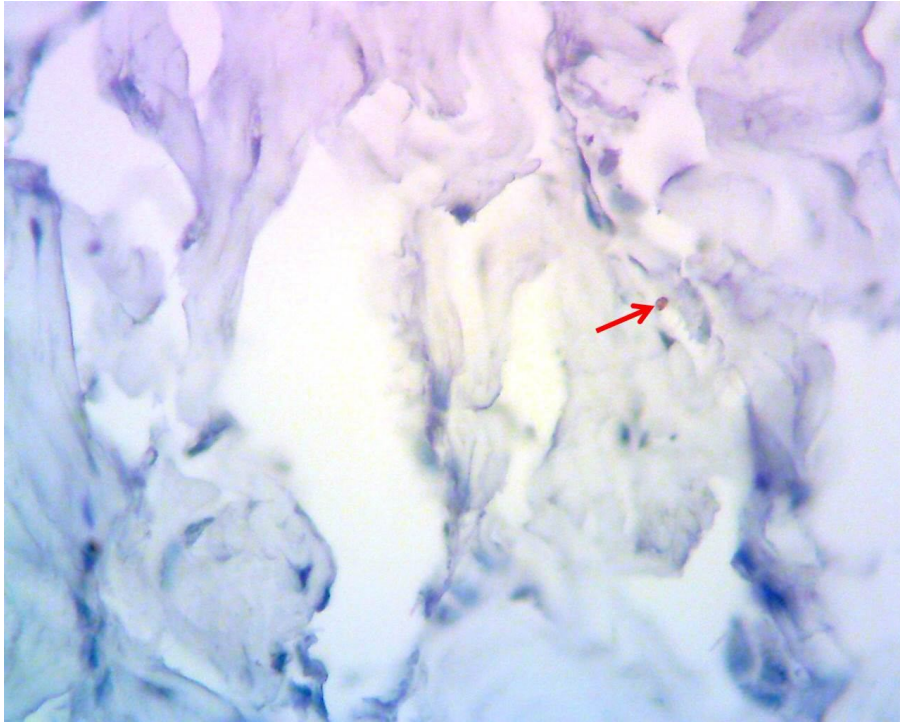
Apoptozis rutin histolojik teknikler ile gösterilebilir. HE boyama yöntemi son zamanlarda apoptozisi tespit etmede daha hassas yöntemlerle birleştirilmiştir. Bu yöntemlerin başında TUNEL yöntemi gelmektedir. DNA kırıklarının *in situ* olarak tanınmasını sağlar. Parafin bloklar, donmuş kesitler, kültürü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



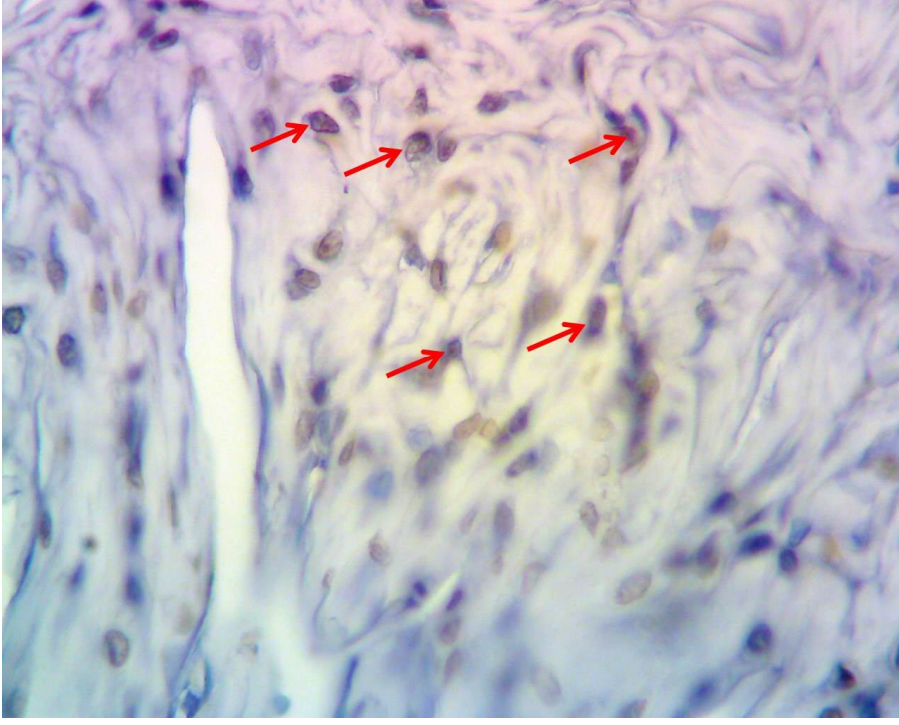
**Şekil 18.** Grup 1'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



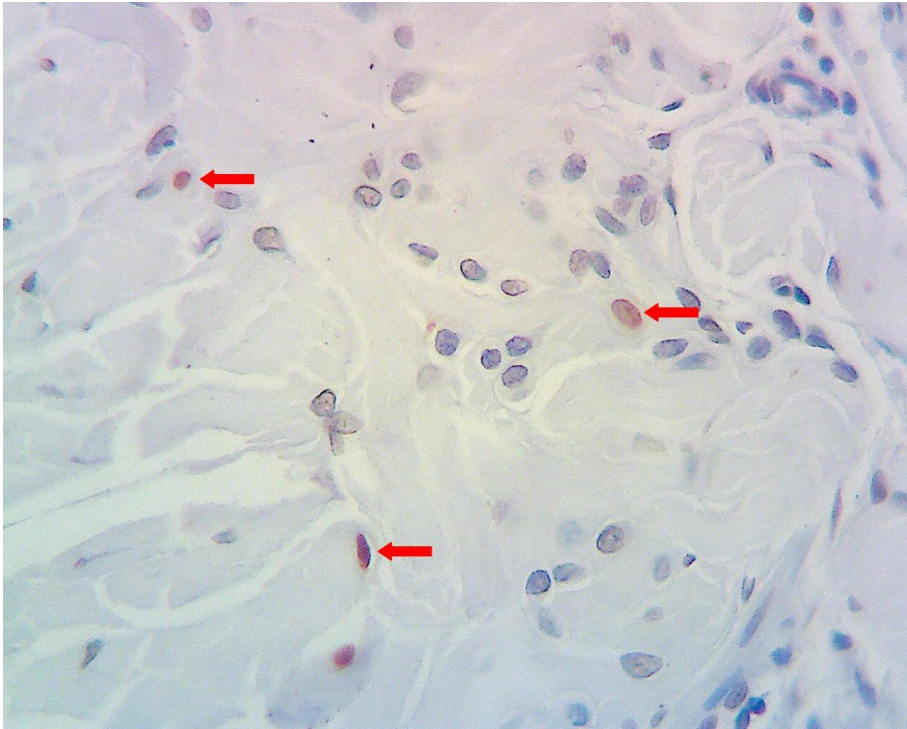
Şekil 19. Grup 2'ye ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



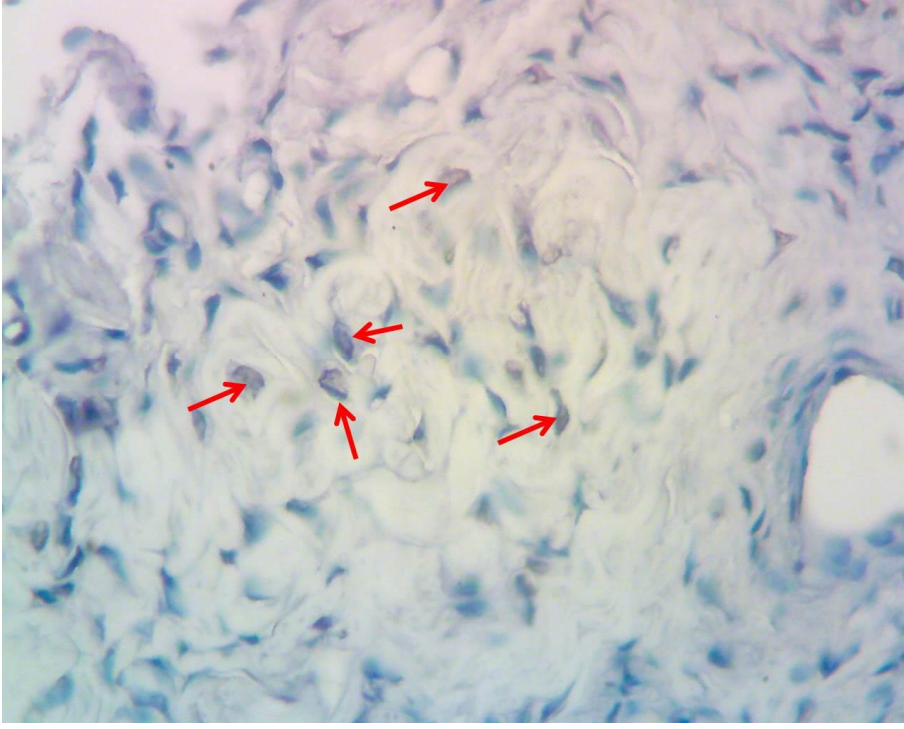
Şekil 20. Grup 3'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



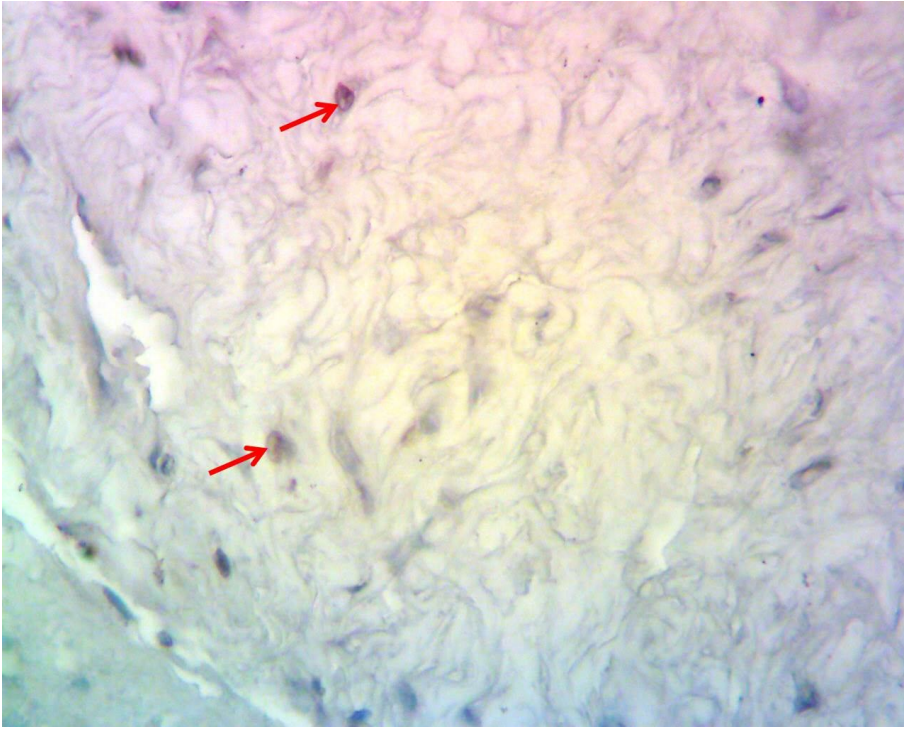
Şekil 21. Grup 4'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



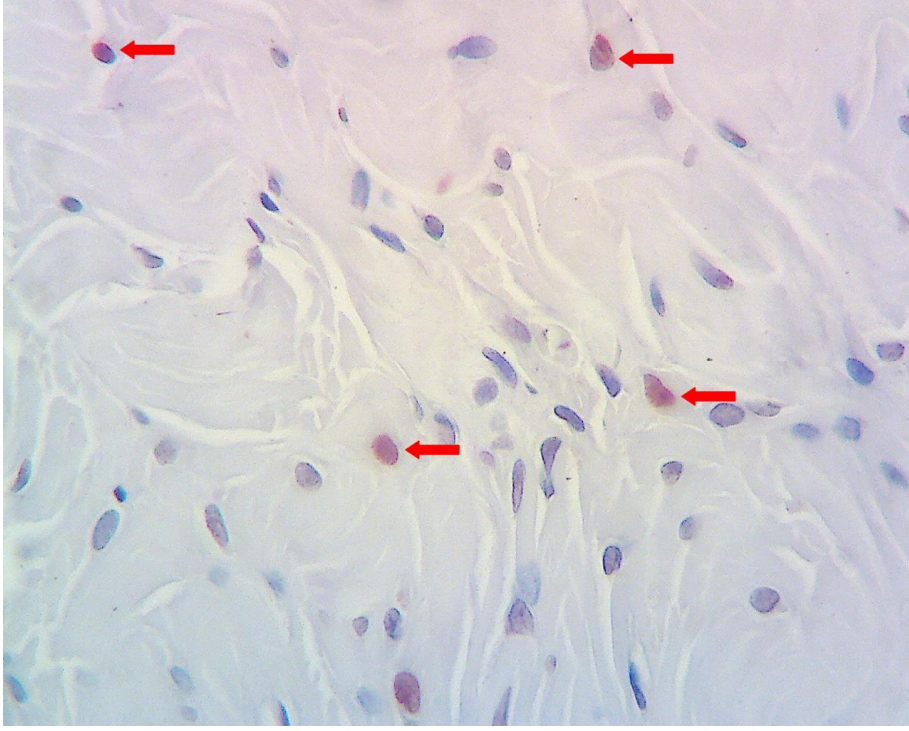
Şekil 22. Grup 5'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



Şekil 23. Grup 6'ya ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



Şekil 24. Grup 7'ye ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



Şekil 25. Grup 8'e ait penis dokusunda TUNEL pozitif hücreler. X400



Şekil 26. TUNEL pozitif kontrol. Meme dokusu. X400

Pozitif kontrol için meme dokusu (Şekil 26) kullanıldı.

Apoptotik hücrelerin (kırmızı ok) belirlenmesi için yapılan TUNEL boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; grup 1 ile (Şekil 18) kıyaslandığında grup 2' de (Şekil 19) TUNEL pozitifliğinde anlamlı bir artış vardı ( $p<0.05$ ). Grup 2 ile kıyaslandığında grup 3 (Şekil 20) ve grup 7' de (Şekil 24) apoptotik hücrelerde belirgin bir azalma gözlenirken grup 4 (Şekil 21), grup 5 (Şekil 22), grup 6 (Şekil 23) ve grup 8' de (Şekil 25) apoptotik hücrelerde belirgin bir artış izlendi ( $p<0.05$ ). (Tablo 5).

**Tablo 5.** Apoptotik İndeks (%)

<b>Grup</b>	<b>Apoptotik İndeks (%)</b>
<b>Grup 1</b>	<b>1.16±0.40</b>
<b>Grup 2</b>	<b>6.56±0.12<sup>a</sup></b>
<b>Grup 3</b>	<b>1.75±0.14<sup>b</sup></b>
<b>Grup 4</b>	<b>31.07±0.16<sup>ab</sup></b>
<b>Grup 5</b>	<b>13.10±0.15<sup>ab</sup></b>
<b>Grup 6</b>	<b>25.14±0.28<sup>ab</sup></b>
<b>Grup 7</b>	<b>1.39±0.13<sup>b</sup></b>
<b>Grup 8</b>	<b>15.41±0.08<sup>ab</sup></b>

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup>Grup 1' e göre karşılaştırıldığında,

<sup>b</sup>Grup 2' e göre karşılaştırıldığında, ( $p<0.05$ ).

### **3.2. MDA Bulgular**

Doku MDA düzeyleri için yapılan spektrofotometrik inceleme sonucu; grup 1 ile kıyaslandığında grup 2, grup 3 ve grup 7' de MDA düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p<0.05$ ). Grup 2 ile karşılaştırıldığında ise; grup 3 ve grup 7 haricinde tüm gruplarda MDA düzeyi anlamlı olarak artmış gözlemlendi ( $p<0.05$ ). (Tablo 6).

**Tablo 6.** Doku MDA değerleri

<b>Grup</b>	<b>MDA (nmol/g protein)</b>
<b>Grup 1</b>	<b>299.96±9.83</b>
<b>Grup 2</b>	<b>140.38±4.92<sup>a</sup></b>
<b>Grup 3</b>	<b>144.96±2.56<sup>a</sup></b>
<b>Grup 4</b>	<b>490.79±7.53<sup>b</sup></b>
<b>Grup 5</b>	<b>305.18±10.94<sup>b</sup></b>
<b>Grup 6</b>	<b>350.36±7.18<sup>b</sup></b>
<b>Grup 7</b>	<b>134.67±3.61<sup>a</sup></b>
<b>Grup 8</b>	<b>306.76±10.30<sup>b</sup></b>

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup>Grup 1' e göre karşılaştırıldığında,

<sup>b</sup>Grup 2' 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 ağrılı 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 losartan tedavisinin etkinlik ve rolünü, sıçan modellerinde değerlendirdik.

Anjiotensin II sistemik renin-anjiyotensin sisteminin ana efektörüdür. Sistemik hormonal RAS ötesinde, lokal RAS spesifik dokularda üretilen Ang II'nin etkileri ile karakterizedir. Lokal RAS insan vücudunda tüm dokularda vardır. Son yirmi yılda genitoüriner trakta fizyolojik ve patofizyolojik aktivitelerin düzenlenmesinde Ang'nin anahtar bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Genitoüriner trakt boyunca birkaç lokal RAS tespit edilmiştir. Ang II'nin penis, klitoris, mesane, üreter, internal anal sfinkter ve üretral sfinkterde işlevsel bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Genitoüriner trakta; kardiyovasküler sistemdekine benzer aşırı RAS aktivitesine bağlanan fizyopatolojik süreçler meydana gelmektedir. Lokal genitoüriner RAS inhibisyonu ile birçok yararlı potansiyele sahip etkiler elde edilebilir.

Peniste lokal RAS varlığı iyi tanımlanmıştır. Kifor ve ark. (124) insan korpus kavernozumunda fizyolojik miktarlarda Ang II üretilip, salgılandığını göstermişlerdir. Iwamoto ve ark. (124) Ang I' in yerel olarak üretilen ACE aracılığıyla Ang II'ye dönüştürüldüğünü saptamışlardır. Becker ve ark. (124) insan korpus kavernozumunun detumesans sırasında yüksek seviyelerde, ereksiyon sırasında düşük seviyelerde Ang II üreten parakrin bir sistem olarak görev yaptığını tespit etmişlerdir. Becker ve ark. (124) Ang II 'nin direkt korpus kavernozum düz kaslarında kasılmaya neden olarak ereksiyonu sonlandırdığını göstermişlerdir. Puntman ve ark. Ang II'nin düz kaslarda G proteini aracılığıyla sırasıyla fosfolipaz c aktivasyonu, hücre içi kalsiyum akışı ve protein kinaz c aktivasyonu ile kasılma sağladığını bildirmişlerdir. İn vivo kanıtlar erektil disfonksiyonun (ED) belli tiplerinde artmış RAS aktivitesinin önemli rol oynadığını desteklemiştir. Örneğin sağlıklı erkekler ve psikojenik ED'li erkeklerle kıyaslandığında hipertansiyonla ilişkili ED'si olan erkeklerde korpus kavernozumdan alınan kan örneklerinde Ang II seviyeleri yüksek bulunmuştur. Chen ve ark. (124)'nın yaptığı bir çalışmada Tip I diyabet sıçanların penis dokusunda Ang II düzeyleri yüksek saptanmıştır. Rodriguez-Vita ve ark. (124)'nın yaptığı çalışmada kronik Ang II infüzyonunun AT1 üzerinden NADPH oksidaz protein ekspresyonunu tetikleyip penil ROS üretimini arttırarak Sprague-Dawley farelerinde ED gelişimine sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, AT1 aktivasyonu RhoA / Rho-kinaz aktivitesinde artışa ve eNOS protein ekspresyonunda azalmaya sebep olmakta ve bu etki AT 1 antagonisti losartan ile tersine çevrilebilmektedir. Park ve ark. (124)'nın yaptığı çalışmada benzer bulgular yaşa bağlı ED modellerinde de gösterilmiştir, losartan ile eNOS protein ekspresyonunda artış ve erektil fonksiyonda ilerleme saptanmıştır. Dorrance ve ark. (124) artan lokal RAS aktivitesinin inhibisyonuyla erektil disfonksiyonun düzelebileceğine ait kanıtlar elde etmişlerdir. Ang II erektil fonksiyonu trofik etkileriyle ve ya oksidatif stres yaratarak etkileyebilmekte ve peniste vasküler remodelinge (kavernozaal düz kasta artmış tip 2 kollajen ve ekstrasellüler matriks) aracılık edebilmektedir. Hipertansif ratlarda penil dokuda ACEI'nin ve anjiotensin reseptör blokerlerinin bu olumsuz etkilerden koruduğu gösterilmiştir. Anjiotensin reseptör blokerlerinin TGF-β1 üretimini azalttığı ve interstisyel fibrozisi geriletmediği gösterilmiştir (124).

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 tümesans, gerekse detümesans 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, adenozin 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). Comiter ve ark (125). Ang II 'nin kavernozaal düz kasta doz bağımlı kontraksiyon meydana getirdiğini; bu etkinin losartan ile azalıp, NOS inhibisyonu ile arttığını tespit etmişlerdir. Ang II 'nin kavernozaal düz kas tonusunun modülasyonunda önemli bir role sahip olduğunu ve bu etkinin lokal NO metabolizması ile ayarlandığını saptamışlardır.

İn vitro çalışmalar, korporal düz kasın çıkarılarak ayıklandıktan sonra hipoksik ortama maruz bırakıldığında anlamlı apoptozis sonuçlarının ortaya çıktığını göstermiştir (126, 127). Uzamış anoksi korporal düz kas kasılmasında anlamlı azalmaya, düz kas ölümüne ve korpus kavernozaumda fibrozise neden olmaktadır. İskemik priapizmin deneysel hayvan modellerinde lipid peroksidasyonunun, reaktif oksijen radikalleri tarafından verilen zararın belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (123). Yao ve ark. (128) intratrakeal bleomisin instilasyonu ile oluşturulan rat pulmoner fibrosis modelinde losartanın SOD düzeylerini arttırıp, MDA, TGF -  $\beta$  ve pulmoner fibrosis histolojik derecesi düzeylerini azalttığını tespit etmişler, losartanın bleomisinle indüklenen pulmoner fibrozis üzerine inhibitör etkili olduğunu ve bunun

losartanın anti serbest radikal etkinliği ve/ve ya TGF -  $\beta$  düzeylerinde azalma yapması ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır.

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 bildirmişlerdir.

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 (129, 130). İskemi kaynaklı fibrozis progresyonunda ek patolojik mekanizmalar hipoksinin tetiklediği büyüme faktörü üretimini artırmıştır. Bunlara örnek olarak bir pleotrofik (çok yönlü etkili) molekül olan ve doku tamirinde hayati önem taşıyan TGF- $\beta$  verilebilir. Hipoksi ve oksidatif stres sırasında oluşan aşırı miktardaki TGF- $\beta$  üretimi doku hasarı ve fibrozisi tetikleyebilir (131). Bulut ve ark. (132) uzamış priapizimli ratlarda losartan ile tedavi edilen grupta fibrozis göstergeleri TGF- $\beta$ 1, TSP-1, collagen type I, fibronectin,  $\alpha$  and  $\beta$  actin seviyelerinin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada uzamış priapizm sonrası fibrozis aktivatörlerinin azalmış erektil fonsiyona sebep olduğu ve bunun losartan ile önlenebileceğini bildirilmiştir. Paizis ve ark. (133) safra kanalı ligasyonu sonrası hepatik fibrozis gelişen ratlarda TGF -  $\beta$ 1,  $\beta$ ig-h3 and alfa 1 kollajen gen ekspresyonunda artış olduğunu ve artışım AT 1 blokajı ile azaldığını göstermişlerdir.

Priapizm geliştikten sonraki ilk 6 saat içinde tedavi edilen olgularda dahi erektil disfonksiyon gelişebilmektedir (126). Bu paradoks iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı ile açıklanmaktadır (123). 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 (134). ROT' lar, I/R hasarının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (135, 136). Oksijenden

üretilen en önemli reaktif türler arasında süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $OH^-$ ), NO ve peroksinitrit anyonu ( $ONOO^-$ ) 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 (134). 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  $ONOO^-$ '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 (137). Aynı zamanda düşük akımlı priapizm tedavisinde uygulanan aspirasyon,  $\alpha$ -adrenerjik ajan veya cerrahi girişim ile göreceli yüksek basınçlı oksijen kavernozal 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 (123).

Altunluk ve ark. (138) testis torsiyonu ve detorsiyonu yapılan ratlarda zofenopril tedavisi ile kontrol grubuna kıyasla MDA ve NO seviyelerinde azalma, SOD ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitelerinde artış tespit etmişlerdir. Zofenopril tedavisinin ipsilateral testiste iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını saptamışlardır. Yin ve ark. (139)  $H_2O_2$  ile hasar meydana getirilen fare fotoreseptör hücrelerinde losartanın;  $H_2O_2$  aracılı toksisiteyi ve serbest oksijen radikali düzeyini azalttığını ve kaspaz 3, kaspaz 9 aktivitelerini inhibe ettiğini saptamışlardır. Oksidatif stresin neden olduğu retinal nöronal hasara karşı losartanın yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceğini belirtmişlerdir. Huang ve ark. (140)'nın yaptığı çalışmada pankreatitle ilgili inflamasyonda losartan kullanımının; pankreatik dokuda oksidatif stresi ve inflamatuvar hasarlanmayı azalttığı, pankreatik mikrosirkulasyonda olumlu değişiklikler yaptığı, pankreatite bağlı akut karaciğer hasarını engelleyebileceği gösterilmiştir. Parlakpınar ve ark. (141) miyokardiyal iskemi reperfüzyon meydana getirilen ratlarda losartanın infarkt alanını küçültüğünü saptamışlar ve losartanın miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı için kardiyoprotektif olduğunu tespit etmişlerdir. Ivanov ve ark.(142)'nin yaptığı çalışmada renal iskemi reperfüzyon

meydana getirilen ratlarda losartan tedavisi ile plazma lipid peroksidasyon ürünlerinde azalma, eritrosit katalaz aktivitesinde artış, proapoptotik bax proteininde azalma, böbrekte histopatolojik olarak kortikomeduller nekroz ve tubuler dilatasyonda azalma meydana geldiği gösterilmiştir.

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 (100). Bcl-2/Bax gen ailesi apoptozisin regülasyonundan sorumludur (100, 101). 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 (143). 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 (99-101).

Lutz ve ark. (144) kronik allograft nefropatili ratlarda uzun süreli AT 1 blokajı ile p53 gen ekspresyonu ve apoptotik hücre sayısında azalma tespit etmişler ve AT 1 uzun süreli blokajının kronik allograft nefropati progresyonunda uzamaya neden olduğunu saptamışlardır. Papp ve ark. (145) insan alveolar epitelyal hücre kökenli CA hücrelerinde ve rat alveolar epitelyal hücrelerinde Ang II ile indüklenen apoptozisin losartan ile bloke edildiğini bildirmişlerdir. Wang ve ark. (146) incebarsak rezeksiyonu yapılan ratlarda rezeksiyon sonrası kalan dokudaki epitel hücrelerinde; losartan ile tedavi edilen grupta apoptoziste azalma, bcl-2/bax oranında artış saptamışlar ve Ang II 'nin AT 1 üzerinden intestinal hücre apoptozisini etkilediğini tespit etmişlerdir. Fortuno ve ark. (147) hipertansif ratlarda uzun süreli AT 1 blokajının bax aşırı ekspresyonunu önlediğini ve apoptozisi

normalize ettiğini göstermişlerdir. Wang ve ark. (148) pankreatik fibrozis yapılan sıçanların asiner hücrelerinde apoptozis indeks ve bax/bcl-2 oranının losartan ile tedavi edilen grupta kontrol gruplarına oranla düşük olduğunu tespit etmişler ve pankreatik fibrozis gelişiminde losartanın asiner hücreleri apoptozise karşı koruduğunu saptamışlardır.

Penil hemodinamideki uyumsuzluk sonucu oluşan ve tedavi edilmediğinde irreversibl ereksiyon kaybına sebep olan priapizm, ürolojik acil bir hastalıktır. Çalışmamızda priapizm patofizyolojik zemininde, losartan tedavisinin rat korpus cavernozum hücrelerinde apoptozis ve oksidatif stres üzerine etkisini inceledik. Çalışma sonunda Grup 1 ile kıyaslandığında Grup 2’de apoptotik indekste anlamlı bir artış vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 5). Bu bize priapizm sonrası apoptotik sürecin geliştiğini göstermekteydi. Grup 2 ile kıyaslandığında Grup 3 ve Grup 7’de apoptotik indekste bir azalma gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 5). Grup 2 ile iskemi reperfüzyon meydana getirilen gruplar olan grup 4, grup 5, grup 6, grup 8 kıyaslandığında apoptotik indekste belirgin artış vardı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 5). İskemi reperfüzyon meydana getirilen gruplar kendi arasında kıyaslandığında; losartan uygulanan grup 5, grup 6, grup 8 'de apoptotik indeks grup 4'e göre düşük saptandı ve buda istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 5). Ancak geç dönem losartan uygulanan grup 6' da apoptotik indeks grup 5 ve grup 8 'e göre yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 5). 3 gün losartan verilen grup 8 ile grup 5' in apoptotik indeksleri birbirine yakın saptandı. Bu sonuçlar bize losartan uygulanmasının apoptotik indeksi azalttığını, erken dönem losartan uygulamasının geç dönem uygulamaya kıyasla apoptotik indeksi daha belirgin azalttığını, 3 gün losartan uygulamasının erken dönem losartan uygulaması ile apoptotik indeksi benzer oranda azalttığını gösterdi. Çalışma sonunda grup 1 ile kıyaslandığında sadece iskemi görülen grup 2, grup 3 ve grup 7' de MDA düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p<0.05$ ), (Tablo 6). Grup 1 ile kıyaslandığında iskemi reperfüzyon meydana getirilen grup 4, grup 5, grup 6, grup 8' de MDA düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu ( $p<0.05$ ), (Tablo 6). İskemi reperfüzyon meydana getirilen gruplar kendi arasında kıyaslandığında; losartan uygulanan grup 5, grup 6, grup 8 'de MDA düzeyleri grup 4'e göre düşük saptandı ve bu düşüş

istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 6). Geç dönem losartan uygulanan grup 6; grup 5 ve grup 8 ile kıyaslandığında MDA düzeyleri yüksek saptandı bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ), (Tablo 6). Bu sonuçlar losartanın iskemi reperfüzyon meydana getirilen gruplarda MDA düzeylerini azalttığını gösterdi.

Sonuç olarak; korpus kavernozum dokusunda Ang II' nin erektil fonksiyon üzerine olumsuz etkileri ve bu etkilerin losartan ile engellenebilmesi ve losartanın antiinflamatuvar etkisi, priapizm sonrası gelişen fibrozis üzerine etkisi, iskemi reperfüzyon sonrası doku onarımı ve remodelingteki rolü, apoptozis üzerine etkisi ve antioksidan özelliği göz önüne alındığında çalışmamızda alınan olumlu sonuçlar, yeni araŐtırmalar doğrultusunda losartan uygulamasının insanlarda da priapizm tedavisinde kullanılabilmesi yönünde umut vericidir. Gelecekte yapılacak olan, losartanın priapizm tedavisinde kullanılmasıyla ilgili çalışmalar olası yeni medikal tedavi modellerinin geliŐmesini 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, (Eds). *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 mRNA 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: 492-497.
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 High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial veno-occlusive priapism. *Int J Impot Res* 2002; 14: 195-196.

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: 129-132.
37. Rogers ZR. Priapism in sickle cell disease. *Hematol On-col Clin North Am* 2005; 19: 917-928.
38. Montague DK, Jarow J, Broderick GA. American Urological Association Guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003; 170: 1318-1324.
39. Rees RW, Kalsi JS, Minhas J, Peters P, Kell DJ, Ralph. The Management of Low-flow Priapism with the Immediate Insertion of a Penile Prosthesis. *BJU Int* 2002; 90: 893-897.
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. *Urology* 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. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Scand Arch Physiol* 1898; 8: 223-271
50. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-79
51. Braun Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Munoz JM. La substancia hipertensora de la sangre del riñon isquemiado. *Rev Soc Arg Bio* 1939; 15: 420-
52. Page IH, Helmer OM. A crystalline pressor substance, angiotonin. *Proc Center Soc Clin Invest* 1939; 12: 17.
53. Skeegs LT, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertension. *J Exp Med* 1954; 99: 275-82
54. Skeegs LT, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertension converting enzyme. *J Exp Med* 1956; 103: 295-299.
55. Braun-Menendez E, Page IH. Suggested revision of nomenclature-angiotensin. *Science* 1958; 127: 242.
56. Reudelhuber TL. The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 155-159.
57. Rieger KJ, Saez-Servent N, Papet MP, Wdzieczak-Bakala J, Morgat JL, Thierry J, et al. Involvement of human plasma angiotensin I-converting enzyme in the degradation of the haemoregulatory peptide N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *Biochem J* 1993; 296: 373-378.
58. Van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RM, Schoemaker RG, Vellenga E, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1743-1747.

59. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin- converting enzyme-related carboxypeptidase(ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87: 1-9.
60. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000; 275: 33238-33243
61. Fukui K, Yang Q, Cao Y, Takahashi N, Hatakeyama H, Wang H, et al. The HNF-1 target collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation. *Cell Metab* 2005; 2: 373-384.
62. Akpınar P, Kuwajima S, Krützfeldt J, Stoffel M. Tmem27: a cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic betacell proliferation. *Cell Metab* 2005; 2: 385- 397.
63. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; 277: 14838-14843.
64. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004; 383: 45-51.
65. Greco AJ, Master RG, Fokin A Jr, Baber SR, Kadowitz PJ. Angiotensin-(1-7) potentiates responses to bradykinin but does not change responses to angiotensin I. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84: 1163-1175.
66. Rajendran S, Chirkov YY, Campbell DJ, Horowitz JD. Angiotensin-(1-7) enhances antiaggregatory effects of the nitric oxide donor sodium nitroprusside. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 459-463.
67. Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, Shenoy V, Bolton TA, Machado JM, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 736-742.
68. Phillips MI, de Oliveira EM. Brain renin angiotensin in disease. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86: 715-722.

69. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86: 615-621.
70. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol* 2007; 580: 31-37.
71. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Chymase-dependent angiotensin II forming systems in humans. *Am J Hypertens* 1996; 9: 277-284.
72. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883-890.
73. Wolny A, Clozel JP, Rein J, Mory P, Vogt P, Turino M, et al. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. *Circ Res* 1997; 80: 219-227.
74. Lindstedt KA, Kovanen PT. Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms linking mast cell activation to plaque erosion and rupture. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 567-573.
75. Steckelings UM, Kaschina E, Unger T. The AT2 receptor--a matter of love and hate. *Peptides* 2005; 26: 1401-1409.
76. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
77. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. E Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 3-14.
78. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 3-14.
79. Abdalla S, Lother H, Abdel-tawab AM, Quitterer U. The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist. *J Biol Chem* 2001; 276: 39721-3976.

80. Davis CJ, Kramár EA, De A, Meighan PC, Simasko SM, Wright JW, et al. AT4 receptor activation increases intracellular calcium influx and induces a non-N-methyl-D-aspartate dependent form of long-term potentiation. *Neuroscience* 2006; 137: 1369-1379.
81. Beyer CE, Dwyer JM, Platt BJ, Neal S, Luo B, Ling HP, et al. Angiotensin IV elevates oxytocin levels in the rat amygdala and produces anxiolytic-like activity through subsequent oxytocin receptor activation. *Psychopharmacology (Berl.)* 2010; 209: 303-311.
82. Burcklé C, Bader M. Prorenin and its ancient receptor. *Hypertension* 2006; 48: 549-551.
83. Burcklé CA, Jan Danser AH, Müller DN, Garrelds IM, Gasc JM, Popova E, et al. Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 2006; 47: 552-556.
84. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, et al. Angiotensin-( 1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(14): 8258-8263.
85. Gören B, Fen T. Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri. *T Klin J Cardiol* 2003; 16: 425-432.
86. Richard S. Controlling hypertension with angiotensin II receptors. *Am Fam Physician* 2000; 6: 1140-1148.
87. Lacourcière Y1, Lefebvre J, Nakhle G, Faison EP, Snavelly DB, Nelson EB. Association between cough and angiotensin II antagonists: The design of a prospective, controlled study. *J Hypertens Supp* 1994; 12: 49-53.
88. Pylypczuk GB. ACE inhibitor versus angiotensin II blocker induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1060–1066.
89. Chan P, Tomlinson B, Huang TY. Double-blind comparison of losartan, lisinopril and metolazon in elderly hypertensive patients with previous angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough. *T Clin Pharmacol* 1997; 37: 253-257.

90. Runjsoewer EW, Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2063-2065
91. Schaefer KL, Porter JA. Angiotensin II receptor antagonists: The prototype losartan. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 625–636.
92. Neutel JM, Smith DH. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonists telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 206–217.
93. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snavely DB, Sweet CS. A randomized, placebo-controlled, double blind, parallel study of various doses of losartan. Potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1345–1350.
94. Trenk P, Lehtovirta M, Dahl K. Long term treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in mild hypertensives with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 81–83.
95. Moan A, Hoiegggen A, Selteflot I. The effect of angiotensin II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity. *J Hypertens* 1996; 14: 1093–1097.
96. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell Death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980; 68: 251-306.
97. Gottlieb AR. Apoptosis. *Williams Hematology*. Lichtman MA, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal, (Ed). 7th ed., Newyork: 2005, 125-130.
98. Cotran RS, Kumar V, Collins T, (eds). *Robbins pathology of disease*. Philadelphia: Saunders, 1999: 18.
99. Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 1982; 17: 229-259
100. Alles A, Alley K, Barrett JC, Buttyan R, Columbano A, Cope FO, et al. Apoptosis: a general comment. *FASEB J* 1991; 5: 2127-2128.

101. 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.
102. McCarthy NJ, Evan GI. Methods for Detecting and and quantifying apoptosis. *Curr Top Biol Dev Biol*1998; 36: 259-278.
103. Charriaut-Marlangue C, Ben-Ari Y. A Cautionary note on the use of TUNEL stain to determine apoptosis. *Neuroreport* 1995; 7: 61-64.
104. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160; 1-40.
105. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M TD, Mazur M, telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39; 44-84.
106. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg.* 2004; 15; 91-96.
107. Blumberg J. Use of biomarkers of oxidative stress in research studies. *J Nutr* 2004; 134; 3188-3189.
108. Bianchi G, Marchesini G, Fabbri A. Lipoperoxide plasma levels in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 1997; 44: 784-788.
109. Lebensztejn DM, Chwiećko M, Semeniuk J, Kaczmarski M, Farbiszewski R. The role of free oxygen radicals in children with chronic viral hepatitis B. *Rocz Akad Med Białymst* 1995; 40: 667-672.
110. Katz D, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. Effect of radiation on red cell membrane and intracellular oxidative defense systems. *Free Radic Res* 1996; 24: 199-204.
111. Sözmen EY. Yaşlanma biyokimyası. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY. (Editörler). *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002: 665-674.

112. Bao YP, Williamson G, Tew D. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: Concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth* 1998; 81: 584-589.
113. Maeda H, Akaike T. Oxygen free radicals as pathogenic molecules in viral diseases. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 198: 721-727.
114. Kellogg EW, Irwin FI. Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. *J Biological Chemistry* 1977; 262: 6121-6728.
115. Akaike T, Suga M, Maeda H. Free radicals in viral pathogenesis: Molecular mechanisms involving Superoxide and NO. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 64-73.
116. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Prior W. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-645.
117. Britton RS, Bacon BR. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. *Hepato-Gastroenterology* 1994; 41: 343-348.
118. Karaca M. Köpeklerde karaciğer toksikasyonlarında akut faz proteinleri (haptoglobin, serüloplazmin ve fibrinojen) ve lipid peroksidasyonun (malondialdehit ve redükte glutatyon) tanısal önemi. Doktora Tezi, Van: Yüzüncüyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.
119. Uysal M. Serbest Radikaller, Lipid Peroksitleri ve Organizmada Prooksidan-Antioksidan Dengeyi Etkileyen Koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-341.
120. Yeo HC, Helbock HJ, Chyu DN, Ames BN. Assay of malondialdehyde in biological fluids by gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem* 1994; 220: 391-396.
121. Liu J, Yeo HC, Doniger SJ, Ames BN. Assay of aldehydes from lipid peroxidation: gas chromatography-mass spectrometry compared with thiobarbituric acid. *Anal Biochem* 1997; 245: 161-166.
122. Mateos R, Lecumberri E, Ramos S, Goya L, Bravo L. Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as

- a biomarker for oxidative stress. Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *J Chromatogr B*. 2005; 827: 76-82.
123. 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.
  124. Comiter Craig Naunyn-Schmiedeberg's *Arch Pharmacol* 2012; 385: 13–26
  125. Comiter C, Sullivan M, Yalla S and Kifor I. Effect of angiotensin II on corpus cavernosum smooth muscle in relation to nitric oxide environment: in vitro studies in canines. *International Journal of Impotence Research* 1997; 9: 135-140.
  126. 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.
  127. 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.
  128. Yao HW, Zhu JP, Zhao MH, Lu Y. Losartan attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Respiration* 2006; 73: 236-342.
  129. 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.
  130. 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.
  131. 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.
  132. Bulut B.B, Resim S, Kurutas B, Efe E, Sayar H, Bahar M. Anti-fibrotic effects of losartan in the prolonged ischemic priapism on rats. *Eur Urol Suppl* 2013; 12; 1251.

133. Paizis G, Gilbert RE, Cooper ME, Murthi P, Schembri JM, Wu LL, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on experimental hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 2001; 35: 376-385.
134. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003; 1: 10-19.
135. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 446-456.
136. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000; 109: 315-323.
137. Sumeray MS, Rees DD, Yellon DM. Infarct size and nitric oxide synthase in murine myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 35-42.
138. Altunoluk B, Söylemez H, Bakan V, Ciralik H, Tolun FI. Protective effects of zofenopril on testicular torsion and detorsion njury in rats. *Urol J* 2011; 8: 313-319.
139. Yin Y, Huang SW, Zheng YJ, Dong YR. Angiotensin II type 1 receptor blockade suppresses H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced retinal degeneration in photoreceptor cells. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 28: 1-6.
140. Huang Z, Jansson L, Sjöholm A. Pancreatic islet blood flow is selectively enhanced by captopril, irbesartan and pravastatin; and suppressed by palmitate. *Biochem Biophys Comm* 2006; 346: 26-32.
141. Parlakpınar H, Ozer MK, Acet A. Effects of captopril and angiotensin II receptor blockers (AT<sub>1</sub>, AT<sub>2</sub>) on myocardial ischemia–reperfusion induced infarct size. *Cytokine*. 2011; 56: 688-694.
142. Ivanov M, Mihailovic-Stanojevic N, Grujić Milanovic J, Jovovic D, Markovic-Lipkovski J, Cirovic S, Miloradovic Z. Losartan improved antioxidant defense, renal function and structure of postischemic hypertensive kidney. *PLoS One* 2014; 9: 96353.
143. 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.

144. Lutz J, Risch K, Liu S, Antus B, Schmaderer C, Roos M, Ouyang N, Lehmann M, Heemann U. Angiotensin type 1 and type 2 receptor blockade in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 1080-1088.
145. Papp M, Li X, Zhuang J, Wang R, Uhal BD. Angiotensin receptor subtype AT1 mediates alveolar epithelial cell apoptosis in response to ANG II. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: 713-718.
146. Wang W, Sun L, Xiao W, Yang H. Essential role of angiotensin receptors in the modulation of intestinal epithelial cell apoptosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 562-569.
147. Fortuno MA, Ravassa S, Etayo JC, Diez J. Overexpression of bax protein and enhanced apoptosis in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats: effects of AT1 blockade with losartan. *Hypertension* 1998; 32: 280-286.
148. Wang XP, Zhang R, Wu K, Wu L, Dong Y. Angiotensin II mediates acinar cell apoptosis during the development of rat pancreatic fibrosis by AT1R. *Pancreas* 2004; 29: 264-270.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

10.08.1983 tarihinde Diyarbakır'da doğdum. İlköğrenimimi Yenişehir İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimimi Diyarbakır Anadolu Lisesi'nde, lise öğrenimimi Özel Yeni Ortadoğu Koleji'nde tamamladım. 2001 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başladım. 2007-2010 yılları arasında Diyarbakır Dağkapı Sağlık ocağı'nda pratisyen hekim olarak mecburi hizmetimi tamamladım. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.