



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

**SIÇANLARDA MEDİKAL VE CERRAHİ KASTRASYON  
SONRASI PENİL KAVERNÖZ DOKU VE TUNİKA  
ALBUGİNEADA GELİŞEN HİSTOPATOLOJİK  
DEĞİŞİKLİKLER VE EREKTİL DİSFONKSİYON  
MEKANİZMASINDAKİ ROLÜ**

**Dr. Onur ÖZBİLEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. Yıldırım BAYAZIT**

**ADANA – 2008**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım;

Prof. Dr. Reha ÖZKEÇELİ, Prof. Dr. Uğur ERKEN, Prof. Dr. Şaban DORAN, Prof. Dr. Zühtü TANSUĞ, Prof. Dr. Nihat SATAR, Prof. Dr. Sinan ZEREN, Prof. Dr. Bülent SOYUPAK, Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Erkan DEMİR'e,

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Yıldırım BAYAZIT'a,

Doku örneklerinin histolojik ve elektron mikroskopik değerlendirmelerini gerçekleştiren Histoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sait POLAT ve Yrd. Doç. Dr. Hülya Özgür'e

Patolojik incelemelerini gerçekleştiren Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Şeyda ERDOĞAN ve araştırma görevlisi Dr. Naciye ÖZEREN'e

Çalışmaya alınan deney hayvanlarının bakımı ve deneklere uygulanan medikal ve cerrahi girişimler sırasındaki yardımları için TIBDAM müdürü Kenan Dağlıoğlu ve ekibine

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi İlker Ünal'a,

Araştırma görevlisi arkadaşlarıma, saygıdeğer Bölüm hemşirelerimize ve tüm bölüm çalışanlarına,

Desteğini her zaman hissettiğim eşim Uzman Dr. Ahu Özbilen'e, moral kaynağım oğlum Yağız'a ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma **Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu** tarafından TF. 2006.LTP.26 no'lu proje ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>II</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>IV</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>VI</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Penisin Anatomik Yapısı .....	3
2.1.1 Penisin Fasyal Tabakaları .....	4
2.1.2. Kavernöz sinüsler (sinüzoidal boşluklar).....	6
2.2. Penisin Embriyolojisi .....	7
2.3. Penisin Histolojisi.....	8
2.4. Ereksiyon Fizyolojisi.....	9
2.5. Erektile Disfonksiyon.....	10
2.5.1. Erektile disfonksiyonun tanımı .....	10
2.5.2 Erektile disfonksiyonun epidemiyolojisi .....	11
2.5.3. Erektile disfonksiyonun patofizyolojisi.....	11
2.6. Androjen Eksikliği.....	12
2.6.1. Androjen eksikliğinin etiolojisi .....	14
2.7. Kastrasyon.....	16
2.7.1. Kastrasyonun Tarihçesi .....	16
2.7.2. Medikal kastrasyon .....	17
2.7.2.1. Leuprolid Asetat .....	17
2.8. Androjen Replasman Tedavisi .....	18
2.8.1. Androjen replasman tedavisinin advers etkileri .....	20
2.8.2. Testosteron .....	20
2.8.2.1. Testosteron undekonat.....	22
2.8.2.2. Testosteron Replasmanının Kontrendikasyonları.....	24

2.8.2.3. Testosteron Tedavisi Verilen Hastanın Takibi .....	24
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>25</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>71</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>73</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>81</b>

## TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Androjen eksikliğinin etiyojisi.....	15
Tablo 2. Androjen eksikliğinin semptomları ve testosterona cevap.....	19
Tablo 3. Sık kullanılan testosteron preparatları .....	21
Tablo 4. Sık kullanılan testosteron preparatlarının avantaj ve dezavantajları .....	22
Tablo 5. Işık mikroskopik doku takip yöntemi .....	28
Tablo 6. Elektron mikroskopik doku takip yöntemi .....	29
Tablo 7. Kastrasyon öncesi ölçülen serum testosteron düzeyleri .....	31
Tablo 8. Kastrasyon sonrası serum testosteron düzeyleri.....	32
Tablo 9. Sakrifikasyon sırasında ölçülen serum testosteron düzeyleri .....	34
Tablo 10. Tunika albuginea kalınlıkları.....	35

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Korpus kavernozumlar, perineal kaslar ve ligamentler .....	3
Şekil 2. Penisin enine kesiti.....	6
Şekil 3. Çalışma planı .....	25
Şekil 4. Kastrasyon öncesi ölçülen serum testosteron düzeyleri.....	32
Şekil 5. Kastrasyon sonrası serum testosteron düzeyleri.....	33
Şekil 6. Sakrifikasyon sırasında ölçülen serum testosteron düzeyleri .....	34
Şekil 7. Tunika albuginea kalınlıkları.....	36
Şekil 8. Grup A, ışık mikroskopik görünüm .....	37
Şekil 9. Grup A, elektron mikroskopunda kollajen ve elastik lifler .....	38
Şekil 10. Grup A, elektron mikroskopik görünüm .....	38
Şekil 11. Grup B, ışık mikroskopik görünüm .....	39
Şekil 12. Grup B, elektron mikroskopik görünüm.....	40
Şekil 13. Grup B, elektron mikroskopunda aktif fibroblastlar ve düz kaslar .....	41
Şekil 14. Grup B, elektron mikroskopunda sinir lifleri ve kollajen lifler .....	41
Şekil 15. Grup C, ışık mikroskopik görünüm .....	42
Şekil 16. Grup C, elektron mikroskopunda yaygın fibrozis görüntüsü.....	43
Şekil 17. Grup C, kastrasyon sonrası venöz sinüsler ve endotel hücreler.....	44
Şekil 18. Grup D, ışık mikroskopik görünüm .....	45
Şekil 19. Grup D, elektron mikroskopunda aktif fibroblastların görüntüsü.....	46
Şekil 20. Grup D, elektron mikroskopunda kastrasyon sonrası apoptozis.....	46
Şekil 21. Grup E (sham), ışık mikroskopunda normal yapıda penil doku .....	47
Şekil 22. Grup E, elektron mikroskopunda normal yapıda penil doku.....	48
Şekil 23. GrupE, elektron mikroskopik görünüm .....	49
Şekil 24. Grup F, ekzojen testosteronun etkilerinin ışık mikroskopik görüntüsü.....	50
Şekil 25. Grup F, elektron mikroskopik görünüm.....	51
Şekil 26. Grup F, elektron mikroskopunda ince bazal laminalı endotel hücreleri.....	51
Şekil 27. Grup G, normal yapıda sıçan penis, ışık mikroskopik görünüm.....	52
Şekil 28. Grup G, normal yapıdaki sıçan penisinin elektron mikroskopik görünümü .....	53
Şekil 29. Grup G, normal sıçanda kollajen sentezleyen dens çekirdekli fibroblastlar .....	54

## KISALTMALAR

<b>ark.</b>	: Arkadaşları
<b>ED</b>	: Erektile disfonksiyon
<b>EAU</b>	: <i>European Association of Urology</i> (Avrupa Üroloji Birliği)
<b>eNOS</b>	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
<b>FSH</b>	: Follikül stimüle edici hormon
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>IPSS</b>	: International prostate symptom score (Uluslararası prostat semptom skoru)
<b>i.m.</b>	: İntramusküler
<b>LH</b>	: Luteinize edici hormon
<b>LHRH</b>	: Luteinze hormon salgılatıcı hormon
<b>LH</b>	: Luteinize edici hormon
<b>nNOS</b>	: Nöral nitrik oksit sentaz
<b>m</b>	: Muskulus
<b>PDE<sub>5</sub></b>	: Fosfodiesteraz tip 5
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen
<b>sc</b>	: Subkutan
<b>TA</b>	: Tunika albuginea
<b>TU</b>	: Testosteron undekonat
<b>vb</b>	: Ve benzeri
<b>VOD</b>	: Venooklüziv disfonksiyon
<b>STD</b>	: Serum testosteron düzeyleri

## ÖZET

### **Sıçanlarda Medikal Ve Cerrahi Kastrasyon Sonrası Penil Kavernöz Doku Ve Tunika Albugineada Gelişen Histopatolojik Değişiklikler Ve Erektile Disfonksiyon Mekanizmasındaki Rolü**

**Amaç:** Androjen eksikliği sonucu penil kavernöz dokudaki histopatolojik değişikliklerin gösterilmesi erektil disfonksiyon mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını ve doğru tedavi metodlarının seçilebilmesini sağlayacaktır. Çalışmamızda sıçanlarda cerrahi ve medikal kastrasyonun korpus kavernozum, tunika albuginea ve subtunikal alanda oluşturduğu değişiklikler ve bunların testosteron undekonat replasman tedavisi ile geri dönüşümlerinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Sıçanlar medikal kastrasyon (A ve C), cerrahi kastrasyon (B ve D), sham (E), kastre edilmeden testosteron verilen (F) ve kontrol (G) grupları olarak yedi gruba ayrıldı. A ve B gruplarına testosteron replasmanı (testosteron undekonat i.m.) yapıldı. A ve C gruplarında medikal kastrasyon için leuprolid asetat kullanıldı. Sakrifiye edilen sıçanların penil doku örnekleri ışık ve elektron mikroskopunda incelendi. Ayrıca tunika albuginea kalınlıkları histomorfometrik olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Cerrahi ve medikal kastrasyon uygulananlarda kastre testosteron düzeylerinin testosteron undekonat ile fizyolojik değerlere döndüğü saptandı.

Histopatolojik incelemelerde kastrasyon uygulanan gruplarda kollajende artış, düz kasta seyrelme ve yapısında bozulma, venöz sinüslerde daralma, apoptozis, tunika albugineada incelme, subtunikal adipozit birikimi görülürken replasman uygulananlarda bu bulgular gözlenmedi.

**Sonuç:** Testiküler, hipotalamo-hipofizer, sistemik hastalıklar ve yaşlanma nedeniyle oluşan testosteron eksikliği sonucunda penil dokuda gelişen yapısal bozukluklar organik erektil disfonksiyonun etiyopatogenezinde temel rol oynar. Testosteron replasman tedavisi ile bu yapısal bozuklukların önlenildiği ya da geri döndürülebildiğinin bilinmesi, bu tedavinin geniş bir hastalık spekturumunda daha bilinçli kullanımını sağlayabilir. Ayrıca venooklüziv disfonksiyon ve vasküler yetmezlikte tedavi alternatifi olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak medikal kastrasyon, cerrahi kastrasyon ve replasman modelleri bir arada sunulmuştur. Leuprolid asetat ile medikal kastrasyon yapılan sıçanlarda testosteron undekonat replasmanı orijinal bir deneysel modeldir.

**Anahtar kelimeler:** Kastrasyon, testosteron replasmanı, histopatolojik değişiklikler

## ABSTRACT

### **Histopathological Changes in Penile Cavernous Tissue and Tunica Albuginea in Rats After Medical and Surgical Castration and Their Role in the Mechanism of Erectile Dysfunction**

**Objective:** Demonstration of histopathological changes in penile tissue due to androgen deficiency should bring a better comprehension of the mechanisms of erectile dysfunction and provide a possibility for appropriate treatment modalities.

The aim of our study was determination of both the histological changes in corpus cavernosum, tunica albuginea and subtunical area, and their reversibility with testosterone undecanoate replacement after surgical and medical castration in rats.

**Materials and Methods:** Rats were divided into seven groups as medically castrated (A and C), surgically castrated (B and C), sham (E), exogenous testosterone without castration (F) and control (G) groups. Groups A and B were given testosterone replacement (i.m. testosterone undecanoate). Leuprolide acetate was used for medical castration of groups A and C. Tissues of sacrificed rats were examined by light and electron microscope. In addition, histomorphometric analysis was used to compare the thicknesses of tunica albugineas of all the groups.

**Results:** Serum testosterone levels of surgically and medically castrated rats returned to physiological levels after replacement therapy.

Penile tissues from castrated groups histopathologically showed an increase in collagen, infrequency and damaged smooth muscles, narrowed venous sinuses, apoptosis, thinner tunica albuginea, adipocyte accumulation in subtunical area, but none of these changes were seen in replacement groups.

**Conclusion:** The histological changes in penile tissues caused by testosterone deficiency due to testicular, hypothalamo-hypophyseal gonadal system, systemic diseases and aging, have a basic role in etiopathogenesis of erectile dysfunction. If these changes are known to be prevented or reversed by testosterone replacement, this therapy can be used more consciously for a wider spectrum of diseases. Besides, testosterone replacement may be an alternative therapy for veno-occlusive disease and vascular insufficiency.

This study differs from the others in the literature with having both the medical and surgical castration groups as well as replacement groups together, and i.m. testosterone undecanoate replacement after medical castration of rats with leuprolide acetate is a novel experimental model.

**Key words:** Castration, testosterone replacement, histopathological changes

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erkek erektil disfonksiyonu “yeterli ereksiyon sağlama ve sürdürmede tatmin edici seksüel performansa izin vermeyen persistan yetersizlik” olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> *European Association of Urology* (EAU) 2007 kılavuzlarında erektil disfonksiyon nedenleri vasküler, nörojenik, anatomik/yapısal, hormonal, psikojenik ve ilaçlara bağlı olmak üzere altı ana başlıkta bildirilmiştir.

Erektil disfonksiyonda karmaşık fizyopatolojik ve histopatolojik değişiklikler olmaktadır. Penil dokunun embriyolojik gelişimi, histolojik yapısının korunması ve erektil fonksiyonun sağlanması için kritik öneme sahip olan androjenlerin penil erektil fonksiyonunun düzenlenmesindeki hücresel ve moleküler etki mekanizmaları henüz geniş anlamda tanımlanamamıştır.

Androjen eksikliğine neden olan etiyolojik faktör ne olursa olsun sonuçta erektil disfonksiyon gelişecektir. Bununla beraber androjen replasmanı sadece erektil disfonksiyon tedavisinde değil erkek organizmasının vücut kitle indeksi, hematokrit, lipid profili gibi bedensel ve duygusal durum, libido, bireyin ve birlikte olduğu kişinin psikososyal durumunun sağlıklı sürdürülmesinde de önemli bir yere sahiptir.

Androjen eksikliği sonucu penil kavernöz doku ve bileşenlerinde oluşabilecek histopatolojik ve ultrayapısal değişikliklerin gösterilmesi erektil disfonksiyon mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına ve doğru tedavi metodlarının seçilebilmesine olanak sağlayacaktır.

Çalışmamız bu konuda şimdiye dek elde edilmiş bilgilerin ışığında cerrahi ve medikal kastrasyon sonucunda sıçanların serum testosteron düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra penil kavernöz doku ve tunika albuginealarında gelişen histopatolojik değişiklikleri ve testosteron replasmanı ile bu değişikliklerin geri dönüşümünün olup olmadığını araştırmak için planlandı. Çalışmaya alınan *Wistar albino* türü sıçanların bir kısmına cerrahi kastrasyon diğer bir kısmına ise luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonisti verilerek medikal kastrasyon uygulandı. Kastrasyon uygulanan deneklerin bir bölümüne testosteron undekonat ile androjen replasman tedavisi yapılarak serum testosteron düzeylerindeki değişimlerin yanı sıra penil kavernöz doku, tunika albuginea ve subtunikal alanlardaki değişiklikler ışık

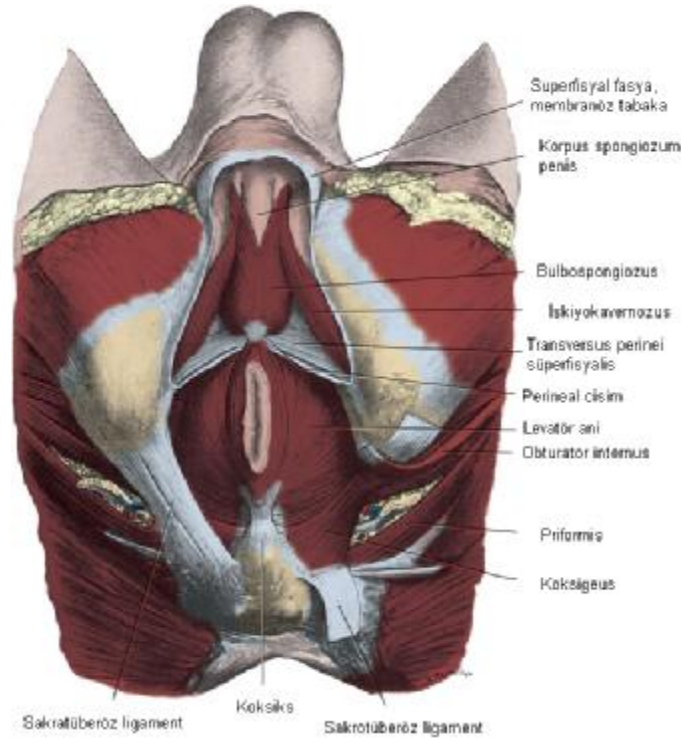
mikroskobu ve elektron mikroskobu ile incelendi. Ayrıca tunika albuginea kalınlıkları bilgisayar aracılı histomorfometrik yöntemler ile karşılaştırıldı.

Cerrahi ve medikal kastrasyonun korpus kavernozum, tunika albuginea ve subtunikal alanda oluşturduğu yapısal ve ultrayapısal değişiklikler incelenerek saptanan değişikliklerin testosteron undekonat replasman tedavisi ile geri dönüşüm oranlarının incelenmesi amaçlandı. Böylece testosteron eksikliğine neden olan testiküler (kemoterapi, radyoterapi, orşiektomi), adrenal, hipotalamik pituiter, ilaçlarla ilişkili ya da yaşlılık gibi faktörlerin yol açtığı erektil disfonksiyonlu olgularda kalıcı değişiklikler gelişmeden başlanan testosteron tedavisinin yararının bilimsel, histolojik kanıtlarının gösterilmesine katkı sağlayabileceğimizi düşündük.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Penisin Anatomik Yapısı

Penis iki korpus kavernozum ve bir korpus spongiozumdan oluşan erektil bir organdır. Distalde birbirine yapışık iki korpus kavernozum simfizis pubis altında ayrılarak krusları oluştururlar ve kruslar iskion pubis altındaki tüber ossis iskiye yapışarak birinci fiksasyon noktasını oluştururlar. Kruslar proksimalde kör olarak, distalde ise korpus kavernozumlar şeklinde glans penisin içine kadar girerek sonlanırlar. Simfizis pubis ile korpus kavernozumlar arasında yer alan ligamentum suspansorum ikinci bir fiksasyon noktası oluşturur. Bu iki fiksasyon noktası koitus sırasında penise binen yükün travmatik etkisini önlerler. Kruslar musculus (m.) iskiokavernozumlar ile sarılıdırlar (Şekil 1). Kavernöz cisimlerin birbirine yapışık seyretmesiyle ventral yüzde oluşan olukta korpus spongiozum yer alır. İki kavernöz cismin arasındaki distal 3/4' lük bölümde ise septum bulunur.<sup>2,3</sup>



Şekil 1: Korpus Kavernozumlar, Perineal Kaslar ve Ligamentler.<sup>6</sup>

Spongioz cisim perineal membrandan başlayıp glans peniste biter ve distalde glansı proksimalde ise bulbusu yapar. Spongioz cismin içinden üretra geçer ve membranöz uretranın başladığı yerde korpus spongiozum genişleyerek ürogenital diaframın alt yüzüne yapışır. Bu bölge m. bulbokavernozusla sarılıdır.

### **Penisin Tabakaları<sup>3</sup>**

- Penis derisi
- Camper fasyası
- Süperfisyal tabaka (Penil Dartos)
- Tela subfasyalis (Eberth)
- Buck fasyası
- Tunika albuginea (TA)

**Penis derisi:** Mobil ve ereksiyona adapte olabilecek şekildedir. İnce olması ve altında yağ dokusu olmaması nedeniyle rengi koyudur.

**Tela subfasyalis (Eberth):** Dartos ve Colles fasyalarının altında ince bir bağ dokusu olup penis bazalinde belirgindir ve kavernoöz arter, ven ve sinirin ekstrakorporal kısmını çevreler.

### **2.1.1 Penisin Fasyal Tabakaları**

**Camper fasyası:** Gerçek bir fasya olmayıp ilioinguinal alan ve batın alt kısmını örten subkutanöz fibroareolar tabakadır. Colles fasyası ile simfizis pubis altında birleşir.

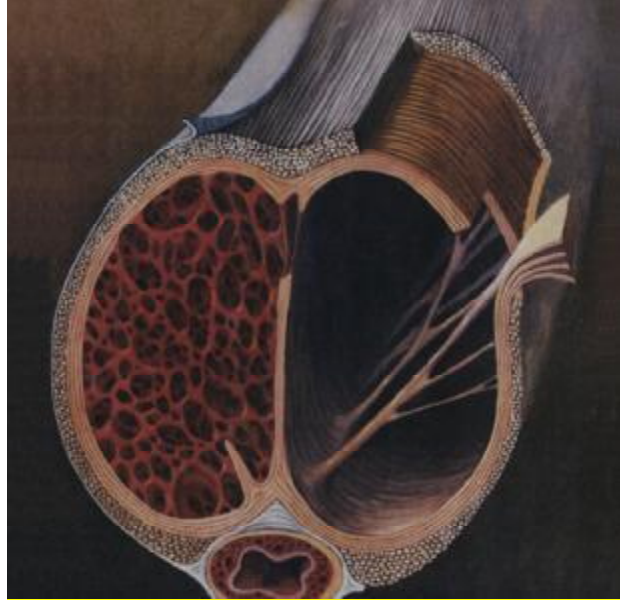
**Penisin süperfisyal fasyası (Penil Dartos):** Bu tabaka kasık ve perinenin süperfisyal fasyasının yüzeysel tabakasının devamı şeklindedir. Süperfisyal penil arterler ve venler gevşek ve mobil olan bu tabakanın içinde yer alırlar.

**Buck fasyası:** Distalde koronal sulkusa yapışır proksimalde perineal membran ile devam eder. Buck fasyası üzerinde yer aldığı tunika albugineaya sıkıcı yapışıktır ve ereksiyon sırasında tunika albuginea ile Buck fasyası arasındaki derin dorsal ve sirkumfleks venlerin sıkışması sonucu venöz dönüş bu aşamada engellenir. Korpus spongiozumun tunika albugineası zayıf olduğundan ereksiyon sırasında kompresyonla

içindeki kanı venöz sisteme verebilir.<sup>4</sup> Bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslar da istemli olarak kasılarak ereksiyonun sertliğini arttırabilirler.<sup>2</sup>

**Tunika albuginea:** Penisin en derin tabakasıdır. Kavernöz cisimleri ve spongioz cismi ayrı ayrı çevreler. Buck fasyasına sıkıca yapışıktır. İçte sirküler dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşur (Şekil 2). Ventralde daha kalın olup venteromediale doğru iyice incelendiğinden bu kısımda sadece iç tabaka gözlenir. Kruslarda da yalnız iç tabaka vardır.<sup>3,4</sup> Tunika albuginea esnekliği sınırlı bir yapı olup ereksiyon sırasında ancak kollajen liflerin izin verdiği ölçüde genişler. Kollajen liflerin çoğu tip I bir kısmı da tip III kollajenden oluşur. İçinden geçen perforan venler rijid ereksiyona katkıda bulunurlar. Tunika albugineanın oluşturduğu septal uzantılar korpusların içinde odacıklar (trabekül) oluşturur ve bunların içinde sinüzoidal erektil doku bulunur.<sup>2</sup>

Spongioz cismi çevreleyen tunika albugineanın kalınlığı kavernöz cismi çevreleyen tunika albugineanın kalınlığının yarısı kadardır. Bu tabaka ejakülasyon sırasında semenin atılımına yardımcı olan düz kasları içerir. Spongioz cismin kalınlığı penis boyunca aynıdır. Ancak proksimalde genişler ve bulbospongioz kasla çevrildiği yerde bulbusu oluşturur. Korpus spongiozumda sinüzoidlerin çapı daha geniştir. Glansta ise tunika albuginea bulunmaz.<sup>4</sup> Ereksiyon sırasında birbirine dik giden tunika albuginea katları sayesinde longitudinal rijidite sağlanır.<sup>4,5</sup> Dış tunikal tabaka ereksiyon sırasında emisser venlerin kompresyonunda ilave bir rol oynar. Aynı zamanda dış tabakanın kalınlığı ve uzunluğu değişkenlik gösterir. Saat 6 ve 7 hizasında tunika albugineanın kalınlığı  $0,8\pm 0,2$  mm, saat 9 pozisyonunda  $1,2\pm 0,4$  mm ve saat 11 pozisyonunda  $2,2\pm 0,4$  mm dir. TAnın gücü ve kalınlığı lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir. Saat 5 ve 7 hizasında ön tarafta longitudinal tabaka bulunmaz (Şekil 2) ve bu bölge en kolay hasarlanabilen yeridir.<sup>6</sup>



**Şekil 2: Penisin Enine Kesiti; İnsanda tunika albugineanın iç sirküler ve dış longitudinal tabakaları görülmektedir. Korpus spongiozuma komşu ön kısımda longitudinal tabaka bulunmamaktadır.<sup>6</sup>**

### **2.1.2. Kavernoöz sinüsler (sinüzoidal boşluklar)**

Her iki kavernoöz cisim sagittal planda kalın bir tunika albuginea tabakasından oluşan interkavernoöz septum ile ayrılır. İnsanda bu septum distalde tam değildir ve tunika albugineanın en zayıf olduğu nokta burasıdır. Septum dorsal kenarda ventral olarak pektiniform septum ile perforat olur ve bu yapı iki korpus kavernozum arasında serbest kan geçişine izin verir.<sup>3</sup>

Tunika albuginea iç yüzü ile devamlılık gösteren düz sütunlar veya sinüzoidal trabeküller, fibröz doku, elastik lifler ve düz kaslardan oluşur. Sinüzoidler veya kavernoöz boşluk endotel ile döşelidir. Bu trabeküler yapının ventralinde orta hatta korporal bileşke vardır. Merkezde daha geniş periferde ise daha küçük olan sinüzoidler birleşerek korpus kavernozumunu oluştururlar.<sup>4</sup>

Eretil doku içinde seyreden arterler giderek inceliyor ve sonuçta spiral şeklindeki helisin arterler meydana gelir.

Helisin arterlerin son noktaları genişleyerek düz kas, endotel ve kollajen liflerden oluşan sinüzoidal boşlukları meydana getirirler. Ereksiyonda kanı depolayan ana yapı burasıdır. İntrapenil arterlerden ayrıca küçük dallar çıkarak nütrisyonel amaçlı bir kapiller yatak oluştururlar.

Sinüzoidal boşlukların venöz dönüşü postkavernozal venüller ile olur. Nütrisyonel amaçlı kapiller yatak, subalbugineal venöz pleksusu oluşturarak postkavernöz venüllere açılır.<sup>2</sup> Bu venüllerin birleşmesiyle oluşan perforan emisser venler tunika albugineayı delerek Buck fasyası altında balık kılçığı görünümü veren sirkümfleks venleri meydana getirirler. Bu venlerin birleşmesiyle derin dorsal ven, diğer perforan venlerin birleşmesiyle de diğer ana venler oluşur.

### **Ereksiyonla ilişkili düz kaslar**

İskiokavernöz kas korpus kavernozumların krusları etrafında, bulbokavernöz kas ise korpus spongiozumun bulbusu etrafında bulunan düz kaslardır. İskiokavernöz kas rijid ereksiyon fazında penise ekstra rijidite sağlarken bulbokavernöz kas ejakülasyon sırasında semen atılımına yardımcı olur.<sup>7</sup>

### **Penisin suspansuvar ligamentleri**

**Fundiform ligament:** Orta hatta Scarpa'nın kalınlaşması ile oluşur. Linea albadan kaynaklanır ve penis bazalinde Colles fasyasına yapışır.

**Suspansuvar ligament:** Buck fasyasının devamıdır ve simfizis pubise yapışır. Bu ligament koitus sırasında ereksiyondaki penisin pozisyonunun devamı için önemlidir.

## **2.2. Penisin Embriyolojisi**

### **Ürogenital Sistem Embriyolojisi**

Ürogenital sistem işlevsel olarak üriner sistem ve genital sistem olarak ikiye ayrılır. Her ikisi de ara mezodermden köken alarak gelişirler ve her iki sistemin boşaltma kanalları erken evrelerde kloakaya açılır. Notokord ve nöral tüp oluştuğunda orta hattın kenarlarında yer alan mezoderm paraksial (somite), intermediate ve lateral mezoderm olarak üç alt bölümde farklılaşır.

Ana mezoderm embriyonun dorsal beden duvarı boyunca uzanır. Embriyo transvers olarak katlanmaya başladıkça ana mezoderm paraksial mezodermden ayrılır ve intraembriyonik söloma doğru ilerler. Bu dönemde bilateral longitudinal mezodermal kitleler kraniokaudale doğru gelişerek nefrojenik kordları oluştururlar. Her iki kord sölomik kavitenin arka duvarından ürogenital kabartıyı oluşturur. Bunun genital sistemi oluşturan parçasına gonadal ya da genital kabartı denir. Kaudalindeki tübüllerin bir

kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere ikinci ayın sonunda sebat ederler.<sup>8</sup>

9. ve 10. haftalarda SRY (“Y” kromozomunun seks belirleyici bölgesi) proteinine yanıt olarak genital kabartının mezenşim hücrelerinden Leydig hücreleri gelişir. Bu endokrin hücreler testosteron üretir. Gelişimin erken evrelerinde testosteron üretimi plasental koryonik gonadotropin tarafından kontrol edilirken ilerleyen aşamalarda pituiter gonadotropinler kontrolü ele alır. *Leydig* hücrelerinden salgılanan testosteron mezonefrik kanalın vaz deferens ve seminal veziküllere dönüşümünü sağlarken 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi ile testosterondan oluşan dihidrotestosteron prostat, bulboüretal bezler ve erkek dış genital organlarının gelişimini sağlar.<sup>9</sup>

### **Dış genital organların gelişimi**

Dış genitalin gelişimi yedinci haftaya kadar her iki cinste de benzerdir. Cinsel özellikler dokuzuncu haftada görülmeye başlar ve on ikinci haftaya kadar tam olarak farklılaşmazlar.

Dördüncü haftanın başında kloakal membranın iki yanında labioskrotal katlantılar ve ürogenital katlantılar gelişir. Genital tüberkül uzayarak bir fallus oluşturur. Glans penisin primordiumu bir koronal sulkus ile fallusun gövdesinden ayırt edilebilir. Fallus penisini oluşturmak üzere büyüyüp uzarken ürogenital katlantılar penisin ventral yüzünde üretral oluğun lateral duvarını oluştururlar. Bu oluk ürogenital sinüsün fallik kısmından uzanan endodermal hücrelerin proliferasyonu ile (üretral *plate*) kaplanmıştır. Ürogenital katlantılar spongioz üretrayı oluşturmak üzere penisin ventral yüzeyi boyunca birleşirler. Yüzey ektodermi penisin orta hattında birleşerek penil rafeyi oluşturur ve spongioz üretrayı penisin içine alır.

Korpus kavernozum ve korpus spongiozumlar fallus içindeki mezenşimden gelişirler.<sup>8</sup>

### **2.3. Penisin Histolojisi**

Penis korpus kavernozum denilen iki dorsal erektil doku kitlesi ve içinde üretranın yer aldığı korpus spongiozumu içerir. Tunika albuginea denilen fibroelastik tabaka bu üç yapının her birinin etrafında bir kapsül oluşturur ve üç yapıyı birbirine bağlar. Bu bağ dokusu iki kavernoöz dokunun arasını doldurarak mediyan septumu yapar. Bu

mediyan septum penisin arka ucunda önden daha fazla gelişmiştir. Korpus spongiosumu çevreleyen TA korpus kavernozumun TAsından daha incedir ve düz kas ile elastik lifler içerir. Korpus kavernozumların merkezi kısmı kollajen ve elastik lifler ile düz kas hücreleri içeren trabeküllerle doludur. Trabeküller korpus kavernozumdaki kavernöz boşlukları yapan sinüsleri çevreler. Trabeküllerde sinir, lenf ve kan damarları bulunur. Vasküler alanlar temelde helisin arterlerden gelen kan ile dolarak boyut ve rijidite açısından artarlar.<sup>10,11</sup> Bu arterlere helisin denmesinin nedeni bunların gevşek peniste spiral halde olmalarından dolayıdır. Ancak ereksiyon sırasında bu arterler dilate olarak düzleşirler ve korpus kavernozumların kan ile dolmasını sağlarlar.<sup>12</sup>

Penisin derin dorsal arteri ve periferik venöz sistem arasında anatomik bir arteriovenöz şant mevcuttur. Derin arterlerden çıkan daha küçük dallar korpus kavernozumların boşluklarına açılır. Korpus spongiosumun kanının çoğu ise internal pudental arterin bir dalı olan bulboüretal arterden gelir. Kavernöz boşlukları terk eden kan esas olarak dermisdeki yüzeysel venler ve derin dorsal venlerle gider.<sup>10,11</sup>

Kavernöz cisim gevşek bağ dokusu ve Buck fasyası (derin penil fasya) ile çevrilidir. Bu bağ doku epiderminin hemen altında bulunan dermisin bağ dokusu ile çevrilmiştir. Dermisde düz kas demeti, tunika dartos ve bol kan damarları bulunur. Cilt altı yağ dokusu yoktur. Yağ bezleri penisin ventral tarafındaki dermisde bulunur.

Elastik lifler, üzerinde kollajen komponentlerinde bulunduğu sıklıkla irregüler bir yapı oluşturup düzensiz bir şekilde dağılırlar. Elastik lifler korpus spongiosumda, korpus kavernozumunu çevreleyen sinüzoidlerde ve kan damarlarında yoğun olarak bulunurlar.<sup>13</sup>

## **2.4. Ereksiyon Fizyolojisi**

Penil ereksiyon, sinir sistemiyle (periferik, spinal, santral) lokal faktörler (sinüzoidal düz kaslar, kollajen çatı, endotel) arasındaki etkileşimler sonucunda gelişen hemodinamik bir olaydır.

Penil ereksiyonda, kavernoza ve arteriyel düz kaslarla kollajen çatı arasındaki oran anahtar rol oynar. Ereksiyon sırasında kavernoza sinüslerde kanın kısa sürede depolanması için hem arteriyel hem de sinüzoidal sistemde kollajen/düz kas oranının düz kas lehine olması önemlidir.

### **Ereksiyonun fazları**

- Dolum (latent) evresi
- Tümesans evresi
- Tam ereksiyon
- Rijid ereksiyon
- Ejakülasyon ve detümesans

Tümesans evresinde penise gelen kan hızla genişleyen sinüzoidlere dolarken subtunikal venler TAya doğru itilirler ve sinüsoidler arasında sıkışarak kapanmaya başlarlar (pasif venooklüzyonun 1. türü Flep-valf mekanizması). TAYı delen emisser venler TA içinde sıkışır (pasif venooklüzyonun 2. türü). Penis dorsumunda seyreden sirkumfleks venler de TA ile Buck fasyası arasında sıkışır (pasif venooklüzyonun 3. türü). Peniste bu sırada kontraksiyon ve trombosit tıkaçlarıyla aktif bir venooklüzyon da gelişir. Penise sadece sistolde kan gider.<sup>14</sup>

Yaşlanmayla birlikte kavernoza düz kas kollajen oranı kollajen lehine değişir, bunun yanı sıra kollajenin yapısı da değişerek daha az esnek bir kollajen oluşur. Bu değişimlerin sonucunda korporal kasları gevşetmek güçleşirken kollajenin esnekliğinin azalması subtunikal ve emisser venlerin oklüzyonunu bozduğundan erektil fonksiyonda yetersizlik ortaya çıkar.<sup>2</sup>

Ereksiyonda nörotransmitterler ve hormonlar, kavernoza kastaki kanal sistemleri, nitrik oksit, fosfodiesteraz tip 5 (PDE<sub>5</sub>) gibi çok sayıda önemli mediatör ve sistem görev alır.

## **2.5. Eretil Disfonksiyon**

### **2.5.1. Eretil disfonksiyonun tanımı**

Erkek erektil disfonksiyonu “tatmin edici seksüel performansa izin vermeyen, yeterli bir ereksiyonu sağlama ve sürdürmedeki persistan yetersizlik” olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup>

### 2.5.2 Erektile disfonksiyonun epidemiyolojisi

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar tüm dünyada yüksek bir erektil disfonksiyon (ED) prevalans ve insidansı olduğunu göstermektedir. İlk geniş ölçekli toplum tabanlı çalışma olan *Massachusetts Male Aging* alışması (MMAS) sonucunda Boston bölgesinde 40 ile 70 yaş arasındaki erkeklerde ED için % 52'lik bir kombine prevalans olduğu rapor edilmiştir. *Cologne* alışmasında (30-80 yaş arası erkeklerde) ED prevalansını % 19,2 olarak saptamış olup prevalansın yaşla beraber arttığını (% 2,3-53,4) göstermiştir. MMAS çalışmasının longitudinal sonuçlarının analizinde yılda 1000 erkek arasından 26 yeni ED olgusu geliştiği bulunmuştur.<sup>1</sup>

1993'ten 2003 yılına kadar ED prevalansına yönelik yapılan 24 çalışmanın metanaliz sonuçlarına göre farklı popülasyonlarda 40 yaş altında ED prevalansı % 1-9 olup 40-59 yaşlar arasında % 2-9'dan % 20-30'a kadar varan değişik oranlar saptanmıştır. 40-49 yaş grubu ile 50-59 yaş grubundaki ED prevalansları arasında belirgin farklar gözlenmiştir. 60-69 yaşlar arasında ED prevalansının bazı bölgelerde % 20-40'tan daha yüksek olabileceği bildirilmiştir. Hemen tüm raporlarda 7. ve 8. dekadlarda yüksek prevalans oranları bildirilmektedir. Bu dekadlar arasında ED prevalansı % 50-75 olarak saptanmıştır. Farklı coğrafyalarda ED prevalansının büyük lde varyasyon göstermesinde bilginin toplanma yolu, popülasyondan seçilen örnekler, incelemede kullanılan araçlar ve en önemlisi EDnin tanımındaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>15</sup>

Düşük androjen aktivitesine bağlı gelişen seksüel disfonksiyon prevalansı ise bilinmemektedir.<sup>16</sup>

### 2.5.3. Erektile disfonksiyonun patofizyolojisi

EUA'nın 2007 kılavuzunda EDnin en sık organik nedeni vasküler bozukluklar olarak bildirilmiştir. Laküner alanlara kan akımının azalması rijidite kaybına neden olarak tam ereksiyon için gereken süreyi uzatır. Uygun arteriyel akıma karşın venöz akımın yüksek olması da EDye neden olabilir. Trabeküler düz kasın yeteri kadar gevşeyememesi venöz kaçağa katkıda bulunur.

Korpus kavernozumların fibroelastik komponentlerindeki yapısal değişiklikler de kompliyans kaybı ve TANın venleri sıkıştırabilme yeteneğini bozabilir. Bu durum yaşlanma, enzimatik olmayan glukolizasyona bağlı kollajen fibrillerin geçirgenliğinin artması, hipoksi veya hiperkolesterolemi nedeniyle kollajen sentezinde bozulma ile ilişkili olabilir. Fibroelastik yapı cerrahi girişim, radyasyon veya penil travma sonucu da zarar görebilir.

EDli hastaların % 20-25'inden venöz sinüzoidal nedenler sorumludur ve özellikle 40 yaş altında görülür.

Düz kas/kollajen oranının azalması venooklüziv disfonksiyon (VOD) nedenidir. Bu hastalarda korpus kavernozumda *transforming growth factor beta-1* (TGFβ-1)'in arttığı saptanmıştır. Sigara, diyabet, hiperkolesterolemi gibi nedensel bir faktörü takiben TGFβ-1in artması sonucu fibroblastik aktivitenin hızlanmasıyla kollajenin artışı ve VOD gelişmesi söz konusudur. Tunika albuginea yapısında bozulma (yaşlanma, iskemi, Peyronie hastalığı gibi nedenlerle) ve kollajen miktarındaki artışa bağlı elastisitenin azalması da bir VOD nedeni olabilir.

EDnin patofizyolojisinde testosteron önemli rol oynar. Yaşlılık ve hipogonadizm gibi çeşitli nedenlerle gelişen testosteron eksikliği sonucu ED gelişebilmektedir. Hiperprolaktinemi sonucu gelişen testiküler testosteronun baskılanması ve diğer taraftan hipofizer luteinize edici hormon (LH) azalması ile de ED gelişebilir. Hipotalamik-hipofizer nedenlere bağlı hipogonadotropik hipogonadizm, testiküler yetmezliklere bağlı hipergonadotropik hipogonadizm, androjen sentez bozuklukları ve androjen rezistansı daha seyrek görülen ED nedenleridir.

Serum testosteron düzeyinde azalmaya neden olan H<sub>2</sub> reseptör blokerleri (simetidin, ranitidin), sitotoksikler vb. ilaçlar da hormonal EDye yol açabilirler.<sup>2,17</sup>

## 2.6. Androjen Eksikliği

Androjenler erektil fizyolojide etkilerini ya doğrudan reseptörlerine bağlanarak ya da 5-α redüktaz enzimi ile daha aktif şekli olan 5-α dihidrotestosterona dönüşerek gösterirler. Androjenler reseptörlerine bağlandıktan sonra endotelial nitrik oksit sentez (eNOS), nöral nitrik oksit sentaz (nNOS), PDE<sub>5</sub> gibi biyokimyasal bileşenler ve sinir fibrilleri, düz kas, bağ dokusu, yağ dokusu gibi yapısal bileşenler üzerinden

venooklüzyona neden olmaktadır. Testosteronun yetersiz olduğu durumda bu bütünlüğün bozulması sonucunda venoklüziv disfonksiyona bağlı ereksiyon kaybı gelişebilmektedir.<sup>18</sup>

Klinik ve prelinik çalışmalar venooklüzyonun arterler, kavernöz doku ve trabeküler düz kas içeriği ile bağ dokusu matriksi arasındaki bir denge ile düzenlendiğini düşündürmektedirler. Medikal tedaviye cevap vermeyen EDli hastalarda venöz kaçak sık karşılaşılan bir durumdur ve bunun penil düz kas atrofisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hayvan modellerinde androjen yoksunluğunun dorsal sinir yapısında ve endotelial morfolojide bozulma, trabeküler düz kas içeriğinde azalma ve ekstrasellüler matrikste bir artış ile birlikte penil doku atrofisine yol açtığı görülmüştür. Bunun ötesinde androjen yoksunluğu korpus kavernozumun subtunikal bölgesinde yağ içeren hücrelerin (adipozitler) birikmesi ile sonuçlanır. Bu adipozit birikimi sonucunda TANın venöz kaçağı önleme mekanizmasında bir bozukluk gelişebileceği hipotezi öne sürülmüştür.

Androjen eksikliği protein üretimini, eNOS, nNOS ve PDE<sub>5</sub>'in enzimatik aktivitelerini de ortadan kaldırır. Androjen eksikliğine bağlı ereksiyon kaybı yalnızca PDE<sub>5</sub> inhibitörlerinin verilmesiyle düzeltilemez.

Çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı EDli hastalardan elde edilen kavernöz doku biyopsilerinde bağ dokusunda artma, düz kas içeriğinde ise azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>19,20</sup>

Rogers ve ark. elektron mikroskopik incelemede kastre edilen hayvanların penil düz kaslarının kontrol grubundan daha düzensiz olduğunu ve sitoplazmik vakuollerin sayısında artış olduğunu saptamışlardır. Bununla beraber kantitatif analizlerde düz kas içeriğinin kastrasyon yapılan grupta, kontrol gruplarında ve testosteron tedavisi verilen grupta farklılık göstermediğini gözlemişlerdir bunun yanı sıra organik erektil disfonksiyonun etiyolojisi (nörojenik, travmatik, hormonal, vasküler vs) ne olursa olsun düz kas atrofisinden kaynaklanan venöz kaçağın genelde nihayi durum olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>21</sup>

### 2.6.1. Androjen eksikliğinin etiyolojisi

**Primer testiküler yetmezlik:** Gonadotropin sekresyonunun negatif geri besleme etkisindeki bozulmadan dolayı follikül stimüle edici hormon (FSH) ve LH artışı ile karakterizedir.

**Sekonder gonadal yetmezlik:** Plazma testosteron seviyeleri düşük, LH seviyesi düşük ya da normalin alt sınırındadır. LH, FSH veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) eksikliğine yol ağan durumları kapsar.

**Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olanlar:** Kronik böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz tedavisi alanlar, Tip 2 diyabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı gibi kronik sistemik bazı hastalıklarla ilişkili olarak testiküler yetmezlik gelişebilir.

**Tablo 1. Androjen eksikliğinin etiyojisi<sup>22-27</sup>**

<b>Primer testiküler yetmezlik</b>	<b>Sekonder gonadal yetmezlik</b>	<b>Mekanizması tam olarak anlaşılmamış</b>
<i>Kleinfelter</i> sendromu	Suprasellar tümörler	Böbrek yetmezliği
Kriptoörşidizm	Hemakromatozis	Hemodiyaliz tedavisi
HIV hastalığı (AIDS)	<i>Prader -Willi</i> sendromu	Kronik akciğer hastalığı
Orşit	Hiperprolaktinemi	Tip 2 diyabet
Travma	<i>Pasqualini</i> sendromu	
Torsiyon	İnfiltratif hastalıklar	
Pelvik radyoterapi	Sistemik hastalıklar	
Kanser kemoterapisi	Aşırı egzersiz	
Kastrasyon	Kokain, opioidler ve alkol	
Miyotonik müsküler yetmezlik	Orak hücreli anemi	
Retroperitoneal fibrozis	Talasemi	
Bilateral anorşi	Glukokortikoid tedavisi	
<i>Leydig</i> hücre aplazisi	Yaşlanma	
<i>Adult Leydig</i> hücre yetmezliği	Hipotiroidi	
Diğer kromozomal bozukluklar (XYY ve XX)	Metabolik sendrom	
İnmemiş testis	Radikal prostatektomi	
<i>Sertoly cell only</i> sendromu	Kardiyovasküler hastalık	
<i>Noonan</i> sendromu	Kronik karaciğer hastalığı	
	Kallman sendromu	
	İdiopatik hipopituitarizm	
	Masif obezite	
	Hipotalamus ve hipofizin inflamatuvar, travmatik ve vasküler lezyonları	

Yaş ile ilişkili olarak testislerde LH artışı ve *Leydig* hücrelerinin sayısında azalma gözlenir.<sup>28</sup> İleri yaşlarda hem primer hem de hipotalamopituitar gonadal aksdaki değişikliğe bağlı olarak sekonder androjen yetmezliği gelişir.

## 2.7. Kastrasyon

Bilateral orşiektomi ile cerrahi kastrasyon ya da LHRH agonistleri, antiandrojenler, dietilstilbesterol vb. ilaçlarla medikal kastrasyon şeklinde uygulanabilir.

### 2.7.1. Kastrasyonun Tarihçesi

Orşiektomi en eski cerrahi uygulamalardan biridir. Dini gerekçelerle, cinsel taciz suçlarının cezalandırılması, intikam, kadınların korunması, erkeklerde puberte öncesindeki ince sesin devamlılığının sağlanması, herni tedavisinde ve son olarak prostat kanserinde antiandrojen tedavi amacıyla tarih boyunca kullanılmıştır.

Yunan ve Mısır mitolojilerinde babanın oğlu tarafından kastre edildiğine dair referanslar vardır. Chronos Zeus tarafından, Osiris ise Seth tarafından kastre edilmiştir. Bu uygulama biri üzerinde üstünlüğün sembolü olarak kabul edilmiştir. Tarih boyunca savaşlarda esirlerin kastre edilmesi hem düşmanın moralini bozmak hem de karşı tarafa üstünlüğünü göstermek amacı ile uygulanmıştır. Akdeniz’de köle ticaretinin yapıldığı dönemlerde kastre edilmiş köleler değerli sayılırdı. İmparator Nero’nun yakışıklı bir erkeği kastre edip tuhaf bir törenle evlendiği bildirilmektedir. Çin’de ve Osmanlı İmparatorluğu’nda da saraya harem ağası olarak bilinen hizmetliler kastre edilerek alınırdı. 18.yüzyılda Rusya’da yaşayan *Skoptzyler* dini olarak kutsal saydıkları için kendilerini kastre etmişlerdir. 17.yüzyılda Avrupa’da kilise koroları ve operalarda kadınların şarkı söylemesi yasak olduğundan erkekler ergenlik öncesi ince seslerini korumak için kastre edilirdi. 20.yüzyılda Amerika Birleşik Devletleri ve İskandinav ülkelerinde seksüel saldırganların ıslahında kastrasyon yöntemi kullanılmıştır. Orşiektomi değişik zamanlarda tedavi amacıyla da kullanılmıştır. Orta çağda herninin orşiektomi yapmadan düzelmeyeceğine inanılırdı. Bu inanç 18.yüzyılda terk edildi. Orşiektomi benign prostat hiperplazisi ve üriner retansiyonun tedavisi amacıyla da kullanılmıştır.

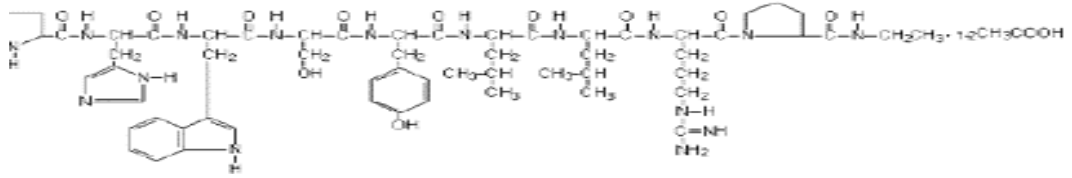
1941’de Charles Huggins metastatik prostat kanserinin tedavisinde orşiektomi ile hormonal tedaviyi tarif etmiş ve 1966’da bu buluşu için Nobel ödülü almıştır.<sup>29</sup>

## 2.7.2. Medikal kastrasyon

### 2.7.2.1. Leuprolid Asetat

Leuprolid asetat doğal olarak görülen gonadotropin saliverici hormon (GnRH veya LHRH)'un sentetik bir nonapeptid analogudur ve doğal hormondan daha güçlüdür. Kimyasal adı 5-Oxo-L-prolil-L-hididil-L-troptofil-L-seril-L-trosil-D-lösil-L-lösil-L-arjinil-N-etil-L-prolinamid asetat olup yapısal formülü aşağıdaki gibidir.

LHRH'ın kimyasal formülü:



Hayvan ve insan çalışmalarında düzenli LHRH agonisti uygulaması ile testiküler steroidogenezin baskılandığı gösterilmiştir ve bu etki tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür. Düzenli leuprolid asetat tedavisi ile serum testosteron seviyesinin beş yıl süreyle kastre düzeylerde tutulabildiği ortaya konulmuştur.<sup>30</sup>

Okada ve ark. sıçanlarda yapmış oldukları bir çalışmada ayda bir kez uygulanan enjektabil leuprolid asetat mikrosferlerinin beş haftadan daha uzun süre ile pituitar-gonadal sistemden gonadotropin ve testosteron salınmasını baskıladığını, iki veya dört haftada bir uygulanması ile kalıcı baskılanma sağlandığını göstermişlerdir.<sup>31</sup>

Leuprolid asetatın uzun etki süreli polimer tabanlı mikrosfer sistemleri kastrasyon için gerekli ilaç dozunu 1/4 ile 1/8 oranında azaltmakta ve hasta uyumunu arttırmaktadırlar.<sup>32</sup> Leuprolid asetat ile yapılan bu ve diğer bir çok çalışmada ilaç uygulanmasından 2-3 gün sonra serum testosteron düzeyinde bir artış (alevlenme periyodu) olduğu ve sonraki günlerde testosteronun azalmaya başlayarak 14 günde kastre düzeylere geldiği gözlenmiştir. Bu testosteron alevlenme periyodu tekrarlanan dozlarda gözlenmemiştir.<sup>32-34</sup>

LHRH reseptörlerinde bir kez *down* regülasyon gerçekleştiğinde supresyonun devamı için çok az bir miktarda leuprolid asetat dozu yeterlidir.<sup>35</sup>

Ogawa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1,35 mg/sıçan (=3 mg/kg) dozunda intramusküler leuprolid asetat ile serum testosteron seviyesinde keskin bir artışı takiben zamanla normal seviyenin altına düştüğü ve altı haftadan daha uzun bir süreyle suprese düzeylerde kaldığı bulunmuştur.<sup>33</sup>

LHRH agonistlerinin etki mekanizması; kronik maruziyeti takiben pitüiter gonadotroplardaki LHRH reseptörlerinde desensitizasyon veya *down regülasyon* oluşturup gonadotropin sekresyonunda bir azalmaya neden olarak gonadal atrofiye yol açması ile açıklanmıştır.<sup>36,37</sup>

LHRH agonistleri ile güvenli ve etkili bir medikal kastrasyon sağlanması, östrojen tedavisi ve cerrahi kastrasyon ile görülebilen yan etkilerin bulunmaması nedeni ile prostat kanserinin tedavisinde kullanılmalarına olan ilgi artmıştır. Bununla beraber benzer özellikleri ve etki mekanizmaları olan bir dizi LHRH agonistinin piyasaya sürülmesine yol açmıştır. Sonuç olarak erkekler tarafından kabul edilmesi zor olan cerrahi kastrasyon yönteminin neredeyse sona ermesine neden olmuştur.<sup>38</sup> Ancak prostat kanseri tedavisinde LHRH agonistinin kullanıldığı 11 çalışmada ve orşiektominin kullanıldığı 17 çalışmada tedaviye cevap ve survi yönünden bir fark olmadığı gözlenmiştir.<sup>39</sup>

## 2.8. Androjen Replasman Tedavisi

Androjen replasman tedavisi testosteronun kararlı fizyolojik kan seviyelerini sağlayarak endojen testosteronun fizyolojik etkilerini yerine getirmeyi hedefler. Androjen replasman tedavisi gerektiren durumlar genellikle spontan geri dönüşümü olmayan ve ömür boyu tedavi gerektiren hastalıklardır. Normal testosteron seviyelerinin %50-70'i androjenlerin seksüel fonksiyonlar üzerine olan etkilerini devam ettirmek için yeterlidir. Ancak testosteronun anabolik etkisi ve hemoglobin seviyesi, lipid metabolizması, kemikler üzerine olan farklı etkilerini sürdürmek için gerekli serum seviyeleri değişiklik gösterir.<sup>40</sup> Tablo 2'de gösterilen semptomlar yaşlanma ile gelişen testosteron eksikliğinde (Yaşlanan Erkeklerde Androjen Yetersizliği=PADAM sendromu) zaman içinde ya da kastrasyon sonrası akut olarak gelişir ve testosteron replasmanı ile bu bozuklukların çoğu iyileşir.

Testosteron seviyesi ED etiolojisinde rol oynayan aterosklerotik hastalık ve diyabetes mellitus gibi diğer hastalıklarla da yakından ilişkilidir. Etiyolojik faktöre göre değişmekle beraber testosteronun monoterapi ya da kombinasyon terapisi ile ED tedavisindeki etkinliği çok sayıda klinik ve laboratuvar çalışmasında gösterilmiştir.<sup>24</sup>

İdeal androjen replasman tedavi modelini geliştirmek için büyük çaba harcanmaktadır. Yeterli testosteron tedavisinin fizyolojik serum testosteron düzeyi veya yeterli serum dihidrotestosteron, östradiol düzeylerini sağlamanın yanısıra bu hormonların düzeylerinin sağlıklı erkekteki sirkadiyan ritimleri taklit edebilmesi gerektiği konusunda fikir birliği sağlanmıştır. Ayrıca bu replasman tedavisinde kullanılacak hormon düzeylerinin; serum lipidleri, prostat, karaciğer ve solunum fonksiyonları üzerine yan etkilerinin olmaması gerekmektedir.<sup>25</sup>

**Tablo 2. Androjen eksikliğinin semptomları ve testosterona cevap.<sup>6</sup>**

<b>Sistem / Fonksiyon</b>	<b>Yaşlanma</b>	<b>Testosterona cevap</b>
Eretil fonksiyon	↓	↑
Cinsel istek	↓	↑
Duygu durum	⇒ / ↓	↑
Yorgunluk hissi / motivasyon	↓	↑
Uyku bozuklukları	⇒ / ↑	⇒
Bilişsel yetiler	↓	↑
Vazomotor(sıcak basması)	↑	↓
Yaşam kalitesi	↓	↑
Hematokrit	↓	↑
Leptin üretimi	↑	↓
LDL and HDL kolesterol	⇒	↓
Yağ kitlesi	↑	↓
Kas kitlesi	↓	↑
Kemik kitlesi	↓	↑
Saç ve cilt değişiklikleri	↓	⇒
artar; ↑, azalır/kötüleşir; ↓, değişmez; ⇒ , şüpheli ya da kanıtlanmamış; ↑		

### 2.8.1. Androjen replasman tedavisinin advers etkileri

Ödem oluşmasına yatkın konjestif kalp yetmezliği, hepatik siroz ve nefrotik sendrom gibi hastalığı olanlarda androjen replasman tedavisi ile kilo artışı ve ödem görülebilir. Akne, libidonun aşırı uyarılması, priapizm, polisitemi, obstrüktif uyku apnesi, üriner obstrüksiyon, eritropoez artışı ve polisitemi, prepubertal çocuklarda epifizlerin erken kapanması, emosyonel labilite, anksiyete, cilt kuruluğu, memelerde rahatsızlık hissi, jinekomasti, prolaktinoma, baş ağrısı, kolestatik sarılık gibi *advers* etkiler görülebilir.

Androjen tedavisine başlandıktan sonraki ilk 3. ve 6. ayda ve daha sonra yılda bir kez prostat kanseri gelişme riski açısından parmakla rektal muayene yapılmalı, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), serum prostat spesifik antijen düzeyi ve hematokrit düzeyleri ile takibe alınmalıdır. Erkekteki meme kanseri, bilinen ya da şüpheli prostat kanseri varlığı androjen replasman tedavisi için kesin kontrendikasyonlardır.<sup>22,25</sup>

A. Morales radikal tedavi almış klinik ve biyokimyasal olarak rekürrensiz olmadığı bilinen prostat kanserli hastaların güvenli bir periyoddan sonra androjen replasman tedavisi için aday olabileceklerini ancak böyle bir periyodun henüz tanımlanmadığını bildirmiştir.<sup>26</sup>

Sarosdy literatürde sınırlı sayıdaki makalelere değinmekle beraber 715 hastadan oluşan kendi serisinde de lokalize prostat kanseri için brakiterapi tedavisi almış düşük testosteron düzeyli ve hipogonadizm semptomları gösteren seçilmiş hastalara yakın takip ile testosteron replasman tedavisi verilebileceğini savunmaktadır.<sup>41</sup>

### 2.8.2. Testosteron

Kimyasal adı 17- $\beta$ -hidroksiandrost-4-en-3-on' dur. Testosteron 17 pozisyonunda bir hidroksi grubu, 3 pozisyonunda bir keton grubu ve 4 pozisyonunda bir çift bağ içeren bir C13 steroiddir. Asıl molekül 10 pozisyonunda üç sikloheksan halkası ve 13 pozisyonunda metil grubuyla beraber bir siklopentan halkası içerir.

Testosteron oral olarak uygulandığında karaciğerde kolayca metabolize edildiğinden yarı ömrü kısadır ve bu özelliğinden dolayı klinik olarak yararlı preparatlar

üretmek için testosteronun yapısı kimyasal olarak değiştirilmiştir. Oral uygulanan modifiye edilmemiş yağ içindeki testosteronun 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörleri ile kombinasyonunun terapötik testosteron düzeylerini sağlayacağına dair kanıtlar ortaya konulmuştur. Testosteronun 17  $\beta$ -hidroksi pozisyonunda esterifikasyonu molekülün polaritesini azaltır ve enjeksiyon yoluyla kullanımı için yağda daha çözünür hale getirerek dolaşıma testosteron salınmasını yavaşlatır. Testosteronun 17  $\beta$ -esterlerinin örnekleri testosteron sipionat, testosteron propionat, testosteron enantat ve testosteron undekonat (TU) dır. Daha uzun zincir olması daha uzun etki süresi anlamına gelir. Bundan dolayı TU uzun alifatik zinciri sayesinde uzamış bir yarı ömre sahiptir. İntramüsküler depo formdaki testosteron esterleri endojen testosterona benzeyen serbest testosteron salınımı için vücutta hidrolize ve anesterifiye edilirler.<sup>42</sup>

Testosteron çoğunlukla karaciğer, prostat ve ciltte katabolize olur ve katabolik ürünler idrar ile atılır.<sup>6</sup>

**Tablo 3. Sık kullanılan testosteron preparatları<sup>42</sup>**

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

**Tablo 4. Sık kullanılan testosteron preparatlarının avantaj ve dezavantajları<sup>42</sup>**

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

#### 2.8.2.1. Testosteron undekonat

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

Enjektabil TUnun bilinen diğer intramusküler testosteron esterlerine göre önemli bir avantajı hipogonadal erkeklerde suprafizyolojik ve subfizyolojik sapmalar olmadan ögonodal serum testosteron seviyelerini sağlamasıdır. 15'i primer hipogonadizm, yedisi sekonder hipogonadizmi olan toplam 22 hastanın 8,5 yıl süreyle TU ile tedavi edilmesi sonucunda hastaların vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, trigliseridler ve LDL kolesterol düzeylerinin azaldığı, kemik dansitesi ve HDL kolesterol düzeylerinin ise arttığı gözlenmiştir. Prostat spesifik antijen (PSA), prostat volümü, hemoglobin ve hematokrit değerleri hipogonadizmde görülen seviyelerden normal düzeylere gelmiştir.<sup>43</sup>

Aversa ve ark. 2000 ve 2003 yıllarında yaptıkları çalışmalarda hipogonadal yaşlı erkekte androjen yetmezliğinin düzeltilmesinde testosteron desteğinin etkili olduğunu göstermişlerdir. 2003 yılındaki çalışmalarında 100 mg dozunda sildenafil tedavisine yanıtız 20 erektil disfonksiyonlu hastada transdermal testosteronun tedaviye eklenmesi ile belirgin şekilde düzelmeye sağladıklarını bildirmişlerdir.

Bir diğerk prospektif çalışmada ise sildenafille yanıtız androjen eksikliği semptomları olan hastalarda testosteron undekonat tedavisi ile androjen eksikliği semptomlarında ve EDde belirgin iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.<sup>44</sup>

50 yaşın üzerinde erektil disfonksiyonu olan erkeklerde ve hipogonadizm için risk altında olan tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, kronik renal yetmezlik ve diğerk kronik hastalıklarda testosteron düzeylerinin incelenmesi önerilmektedir.<sup>45,46</sup>

Testosteron replasman tedavisini sadece erektil disfonksiyonun tedavisi olarak görmek dar bir bakış açısı olacaktır. Testosteron replasmanının erkek organizmasının bedensel ve psikolojik sağlığını ideale yakın sürdürmesinde önemli bir etmen olarak değerlendirilmesi gerekir. Testosteron primer erektil disfonksiyon etyolojisinde rol oynayan faktörden biri olup aynı zamanda aterosklerotik kalp hastalığı ve diyabetes mellitus gibi EDnin diğerk etyolojik faktörleri ile de yakından ilişkilidir.<sup>47</sup>

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

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

Elimizde bu özelliklerin tamamını karşılayan bir androjen replasman ilaç formu mevcut değildir.<sup>48</sup>

### **2.8.2.2. Testosteron Replasmanının Kontrendikasyonları**

#### **Mutlak kontrendikasyonlar**

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

#### **Rölatif kontrendikasyonlar**

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

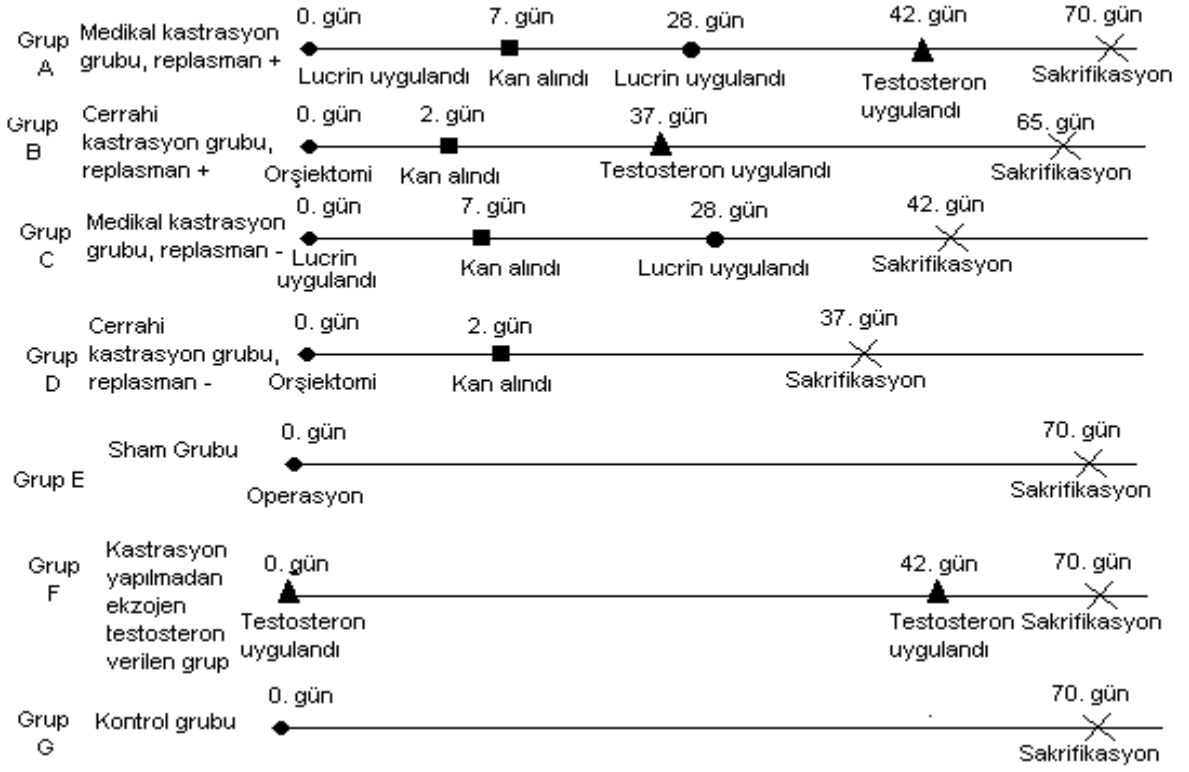
### **2.8.2.3. Testosteron Tedavisi Verilen Hastanın Takibi**

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

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

Uzun dönem takipte izlenmesi gerekenler ise hastanın kas gücü, total vücut kütlesi, kemik mineral dansitesi ve prostat boyutudur.<sup>43</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM



Şekil 3: Çalışma planı

**Kullanılan deney hayvanları ve bakımı:** Çalışma kapsamındaki deney hayvanlarının bakımı ve bu hayvanlar üzerindeki uygulamalar Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (TIBDAM) 'nde yapılmıştır. Tüm işlemler 1986 Uluslararası Strasbourg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak Etik Kurul onayı ile veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirilmiştir.

Ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen en az 97 günlük 64 adet *Wistar albino* türü erkek sıçan çalışmada denek olarak kullanıldı. Oda sıcaklığı  $22 \pm 2$  °C'de sabit tutuldu. Havalandırma pencere tipi aspiratörle sağlandı. Sıçanlar paslanmaz tel kapakları olan plastik kafeslerde barındırıldı. Kafeslerdeki denek sayısı üç ile altı arasında değişmekteydi. Kafeslerin içine altlık olarak talaş serildi ve talaşlar üç günde bir değiştirildi. Hayvanlar hazır pellet yem ile beslenirken su gereksinimleri çeşme suyu ile karşılandı. Tüm hayvanların su ve besini serbest olarak almaları sağlandı.

Çalışmada kullanılacak denek sayısı çalışmanın planlama aşamasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından örneklem büyüklüğü hesaplanarak belirlendi.

Sıçanlar A'dan G'ye kadar isimlendirilen yedi gruba ayrıldılar.

Grup A: LHRH agonisti ile medikal kastrasyon uygulanıp testosteron undekonat ile testosteron replasman tedavisi verilen 11 adet sıçandan oluşturuldu.

Grup B: Bilateral orşiektomi ile cerrahi kastrasyon yapıp testosteron replasman tedavisi verilen 11 adet sıçandan oluşturuldu.

Grup C: Medikal kastrasyon uygulanıp testosteron replasmanı yapılmayan 11 adet sıçandan oluşturuldu.

Grup D: Cerrahi kastrasyon uygulanıp testosteron replasmanı yapılmayan 11 adet sıçandan oluşturuldu.

Grup E: Sham grubu olup 5 adet sıçandan oluşturuldu.

Grup F: Cerrahi ya da medikal kastrasyon uygulanmaksızın ekzojen testosteron verilen 10 adet sıçandan oluşturuldu.

Grup G: Kontrol grubu olarak 5 adet sıçandan oluşturuldu. Bu gruba cerrahi ya da medikal kastrasyon uygulanmadı. Ekzojen testosteron enjeksiyonu da yapılmayan bu yaş grubu deneklerde doğal yaşam sürecinde olabilecek değişikliklerin incelenerek diğer gruplarla karşılaştırılması planlandı.

**Medikal kastrasyon:** Çalışmada leuprolid asetat (Lucrin depot 3.75 mg flakon) 5.2 mg/kg dozda orijinal çözücüsü ile sulandırılıp insülin enjektörü ile subkutan (sc) uygulandı. Medikal kastrasyon uygulanan gruplara ilk leuprolide asetat uygulamasından 28 gün sonra ikinci kür leuprolide asetat uygulanarak bu gruptaki sıçanlarda iki ay süre ile endojen testosteron üretiminin baskılanması sağlandı.

**Cerrahi kastrasyon:** B ve D gruplarındaki 22 adet sıçana cerrahi kastrasyon uygulandı. Ksilazin 1 mg/100 gr (Rompun %2'lik, Bayer®) ve ketamin 8 mg/100 gr (Ketalar, Parke-Davis®) karışımının intraperitoneal olarak verilmesiyle anestezi ve analjezi sağlandı. Cerrahi girişimden önce tek doz im 50 mg/kg sefazolin sodyum profilaktik antibiyotik olarak uygulandı. Operasyon süresince solunum sayısı ve kalp atım hızı takip edildi.

Hayvanlar supin pozisyonda yatırılarak skrotal orta hattın bir cm'lik vertikal insizyondan testisler künt ve keskin diseksiyonlar ile serbestlendi. Funikulusa

(kord ve damarları içerecek şekilde) klemp konulup bilateral orşiektomi uygulandı ve pedikül 3/0 poliglaktin suture ile bağlandı. Skrotumda koter ile kanama kontrolünün ardından cilt 4/0 rapid vicryl ile suture edilip povidon iyodür ile pansuman yapıldı.

Operasyon sonrası her denek ait olduğu kutuya konulup anestezi etkisi geçene kadar gözlemlendi. Alınan penil doku örnekleri ışık mikroskopik inceleme için %10'luk formalin ve elektron mikroskobu için %5'lik glutaraldehit solüsyonuna konuldu.

**Sham operasyonu:** Orşiektomi yapılmadan operasyon aşamaları aynı şekilde uygulandı.

**Testosteron replasman tedavisi:** Medikal kastrasyon sürecinde ilk doz leuprolide asetat uygulanmasından sonraki 42. günde deneklere 100 mg/kg i.m. testosteron undekonat (Nebido 1000 mg'lık flakon kullanılarak) uygulandı. Bu şekilde 35 günlük mutlak kastrasyon sonrasında ekzojen testosteron ile replasman tedavisi başlanmış oldu. Daha önce yapılmış farklı çalışmalarda kastrasyon sağlandıktan hemen sonra yapılan replasman tedavisinin aksine çalışmamızda kastrasyon periyodunun daha uzun süre ile devamı sağlandı. Bu uygulama planının amacı uzunca bir süre devam eden testosteron eksikliğine bağlı penil dokuda gelişebilecek olumsuz etkilerin ve kısmen geç dönemde başlanan replasman tedavisi ile bu dokular üzerindeki etkilerin geri dönüşüm oranının gösterilmesi idi.

Testosteron undekonatın etki süresinin en az dört hafta (ortalama 4-6 hafta) olduğu bilindiğinden denekler ilk leuprolid asetat uygulamasından sonraki 70. günde yani testosteron undekonat uygulamasından 4 hafta sonra sakrifiye edildi. Böylece penil doku bileşenleri üzerinde sadece ekzojen testosteronun etkin olduğu bir periyod sağlandı ve ekzojen testosteron ile olumsuz yapısal değişikliklerin ne kadarının geri dönebileceği gösterildi.

**Plazma testosteron düzeylerinin ölçülmesi ve örnek kan alınması:** Kan örnekleri medikal ve cerrahi kastrasyon öncesinde, LHRH agonist uygulamasını takiben altıncı günde, cerrahi kastrasyon uygulamasını takiben birinci günün sonunda ve sakrifikasyon sırasında alındı. Deneklerin yaşamaya devam ettiği uygulamalarda kuyruk veninden, sakrifikasyon sırasında ise kalpten alınan kan örnekleri cam tüplere alındı ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar pastör pipeti ile çekilerek *ependorf* tüplerine alındı ve incelenmek üzere -20°C'de derin dondurucuda bekletildi. Ardından oda ısısında bekletildi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Merkez Laboratuvarı (*Joint Comission International* kalite onaylama komisyonu tarafından akredite edilmiştir) tarafından E170 elektrokemoluminesans immünoessey analiz (Modular Analytics E170®, Roche, Mannheim) yöntemiyle incelendi.

**Doku örneklerinin alınması ve histopatolojik inceleme için hazırlanması:**

Denekler sakrifiye edildikten sonra histopatolojik inceleme için penil doku örneklerinin bir kısmı %10'luk formalin solüsyonuna alındı. Daha sonra formalinin uzaklaştırılması amacıyla su ile yıkandı ve rutin ışık mikroskopik doku takibi yapıldı (Tablo 5).<sup>49</sup>

**Tablo 5. Işık mikroskopik doku takip yöntemi**

Işık mikroskopik doku takip yöntemi	
Solüsyon	Süre
1. Etil Alkol (% 80)	30 dakika
2. Etil Alkol (% 95)	2 saat
3. Etil Alkol (% 95)	1 saat
4. Etil Alkol (% 100)	1 saat
5. Etil Alkol (% 100)	1 saat
6. Etil Alkol (% 100)	1 saat
7. Ksilol	1 saat
8. Ksilol	1 saat
9. Ksilol	2 saat
10. Parafin	2 saat
11. Parafin	2 saat
12. Parafin	2 saat
13. Bloklama	

Doku bloklarından mikrotom ile 4 µm kalınlığında yapılan kesitler lam üzerine alındı ve *Hematoksilen-Eozin* ve *Masson trikrom* boya ile boyandı.

Örnekler (Olympus BX50 ® Tokyo, Japonya) ışık mikroskopunda incelendi ve resimleri çekildi.

Sıçanlardan alınan penil doku örneklerinde turnika albuginea kalınlığı, kavernöz dokuda elastik ve kollajen liflerin dağılımları ve subtunikal adipozit birikimi incelendi. TA kalınlığı bilgisayar aracılı histomorfometrik yöntem ile ölçüldü.

**Elektron mikroskopi yöntemleri:** Elektron mikroskopik değerlendirme için alınan penil doku örnekleri *Millonig* fosfat tamponu ile hazırlanmış % 5'lik glutaraldehit solüsyonu içine konuldu. % 5'lik glutaraldehit solüsyonunda 1 saat kadar bekletilen doku parçaları daha sonra içerisinde bir miktar % 5'lik glutaraldehit bulunan dibi dışı mumu ile kaplanmış *petri* kutularına alındı ve jilet yardımıyla yaklaşık bir milimetreküp büyüklükte parçalara ayrıldı. Ardından doku parçaları 3 saat süreyle %5'lik glutaraldehit solüsyonuna alınarak solüsyonda toplam 4 saat tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokular *Millonig* fosfat tamponu ile çalkalandı ve bir gece boyunca bu solüsyonda yıkandı. Ertesi gün dokular *Millonig* fosfat tamponu ile hazırlanmış % 1'lik osmium tetraoksit solüsyonu ile ikinci kez tespit edildi. İkinci tespitten sonra dokular tekrar *Millonig* fosfat tamponu ile iki kez 10'ar dakika süreyle yıkandı ve derecesi giderek artan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi (Tablo 6).

**Tablo 6. Elektron mikroskopik doku takip yöntemi**

Solüsyon	Süre (dakika)	Sıcaklık (°C)
% 50 Etil Alkol	15	+4
% 50 Etil Alkol	15	+4
% 50 Etil Alkol	15	+4
% 50 Etil Alkol	15	+4
% 50 Etil Alkol	10	+4
% 50 Etil Alkol	10	+4
% 100 Etil Alkol	10	Oda ısısında
Propilen oksit	15	Oda ısısında
Propilen oksit	15	Oda ısısında

Son %100'lük etil alkol safhasına kadar olan işlemler +4 °C'de buzdolabında, sonraki işlemler ise oda ısısında yapıldı. Dehidratasyondan sonra doku parçaları 1 hacim propilen oksit + 1 hacim gömme materyali ile 30 dakika immerse edildi.

Bu işlemlerden sonra doku parçaları içerisinde yeni hazırlanmış gömme materyali (rezin) bulunan tüplere alındı ve bir gece süreyle döndürücüde karıştırıldı.<sup>50,51</sup>

**Gömme Materyali:**

Araldit	CY 212	20 ml
Sertleştirici	HY 964	20 ml
Hızlandırıcı	DY 064	0.6 ml
Plastikleştirici-dibütil fitalat		1 ml

Ertesi gün doku parçaları taze hazırlanmış gömme materyali kullanılarak polietilen kapsüllere gömüldü ve 60 °C etüvde 48 saat süreyle polimerize edildi. Daha sonra bloklar etüvden çıkarılarak soğumaya bırakıldı. Bloklardan *Reichert Ultracut S* ultramikrotomuyla 500 A° kalındığında kesitler alındı. Kesitler 200-300 gözenekli bakır gridlere toplandı ve % 70'lik etil alkolde doymuş uranil asetat ve *Reynolds*'un kurşun sitrat solüsyonları ile boyandı. Boyanan kesitler JEOL JEM-1400 model *transmission* elektron mikroskobu ile incelendi.

**İstatistiksel Analiz:** Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Testosteron ölçümleri ortalama ve standart sapma, minimum, maksimum olarak özetlendi. Ölçümlerin gruplardaki dağılımı normallik varsayımını sağladığından grupların genel karşılaştırmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırmalarında grup içi varyansların homojen olmamasından dolayı Tamhane testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı. Bulgular *Box plot* grafikler ile gösterildi.

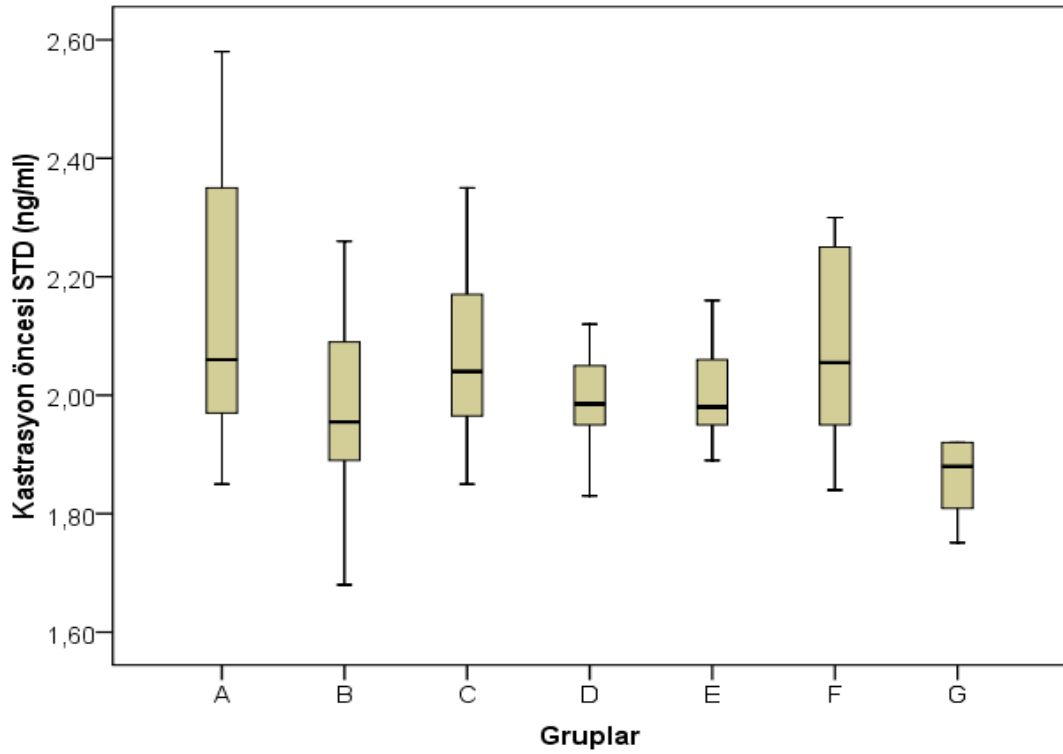
## 4. BULGULAR

**Serum testosteron düzeyleri:** Kastrasyon öncesi ölçülen serum testosteron düzeylerinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0,024). Bu bulgu gruplardaki deneklerin homojen olduğunun göstergesi idi.

**Tablo 7. Kastrasyon öncesi ölçülen serum testosteron düzeyleri**

Kastrasyon öncesi STD (ng/ml)	p değeri	Ortalama ± Standart sapma	Minimum	Maksimum
A	0,224	2,15 ± 0,25	1,85	2,58
B		1,98 ± 0,17	1,68	2,26
C		2,06 ± 0,17	1,85	2,35
D		1,98 ± 0,09	1,83	2,12
E		2,00 ± 0,10	1,89	2,16
F		2,08 ± 0,16	1,84	2,30
G		1,94 ± 0,23	1,75	2,34

(STD= Serum testosteron düzeyleri)

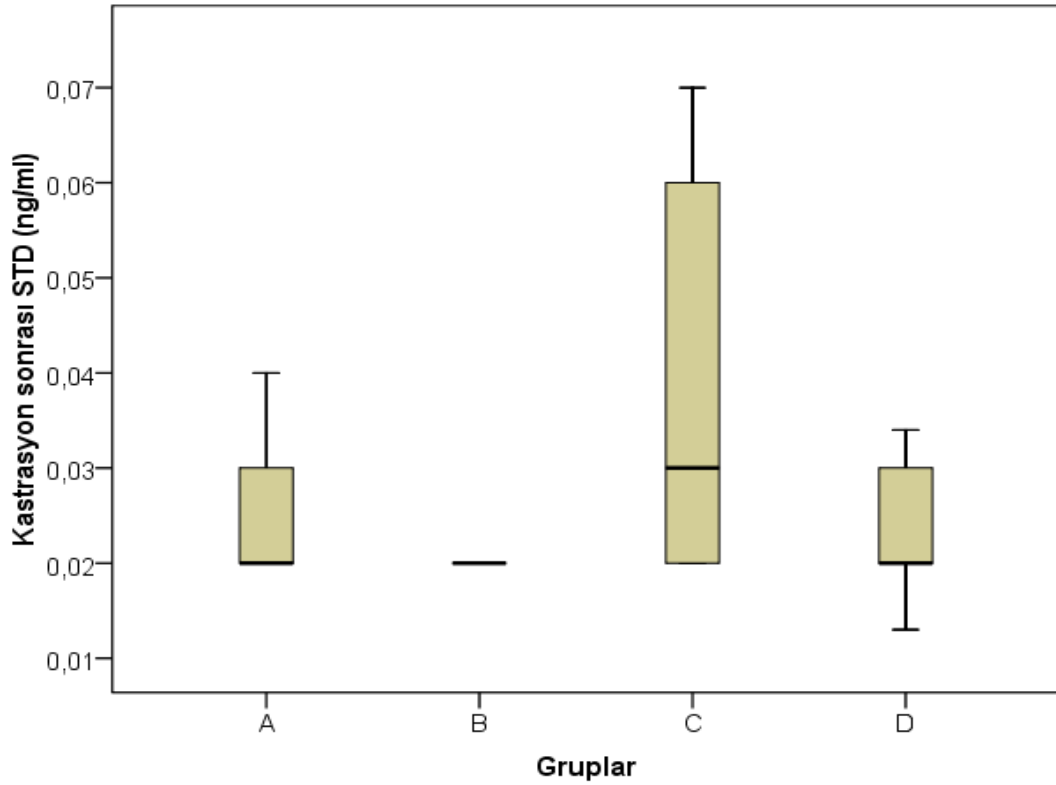


Şekil 4 : Kastrasyon öncesi ölçülen serum testosteron düzeyleri

Bilateral orşiektomi ile cerrahi kastrasyon uygulanan B ve D gruplarında kastrasyon sonrası serum testosteron düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). 5,2 mg/kg dozda leuprolide asetat ile medikal kastrasyon uygulanan A ve C gruplarında da kastrasyon sonrası serum testosteron düzeylerinde belirgin bir azalma olduğu ve hedeflenen kastre düzeylere ulaşıldığı saptandı ( $p < 0,001$ ).

Tablo 8. Kastrasyon sonrası serum testosteron düzeyleri

Kastrasyon sonrası STD	p değeri	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Minimum	Maksimum
A	0,039	0,02 $\pm$ 0,014	0,02	0,06
B		0,01 $\pm$ 0,002	0,01	0,02
C		0,05 $\pm$ 0,044	0,02	0,14
D		0,02 $\pm$ 0,010	0,01	0,05



**Şekil 5. Kastrasyon Sonrası Serum Testosteron Düzeyleri**

Sakrifikasyon sırasındaki serum testosteron düzeyleri açısından grup A ile grup G arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,31$ ). Benzer şekilde grup B ile grup G arasında da anlamlı fark bulunmadı ( $p=1,00$ ).

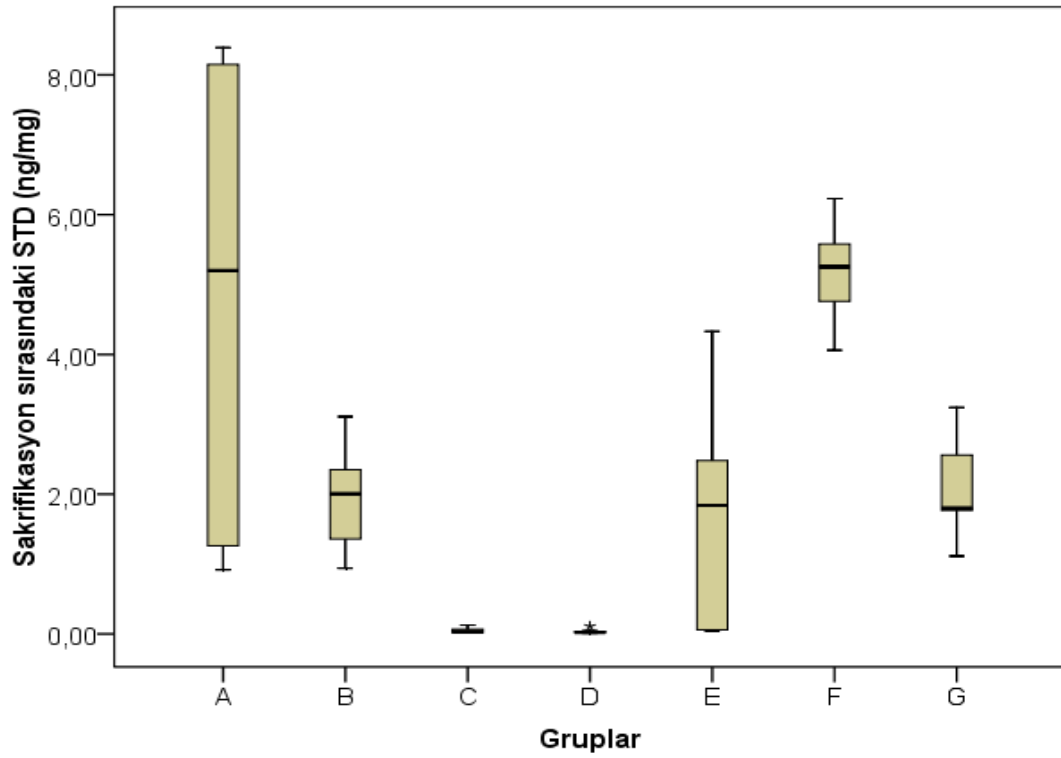
Kastrasyon uygulanan gruplar ile replasman tedavisi verilen gruplar arasında, sakrifikasyon sırasındaki serum testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösteriyordu (Grup A ve C için  $p=0,013$ , grup A ve D için  $p=0,013$ , Grup B ve C için  $p<0,001$ , Grup B ve D için  $p<0,001$ ).

Sham grubu ile kontrol grubunun sakrifikasyon sırasındaki testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,00$ ).

Kastrasyon uygulanmadan ekzojen testosteron uygulanan grup F ile B,C,D,G grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (sırası ile  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,005$ ). Grup F ile Grup A ve E arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=1,00$  ;  $p=0,205$ ). Bu istatistiksel olarak beklenen bir bulgu idi ve Grup A ve E de varyasyonun çok olmasından kaynaklanıyordu.

**Tablo 9. Sakrifikasyon sırasında ölçülen serum testosteron düzeyleri**

Sakrifikasyon sırasındaki STD (ng/ml)	p değeri	Ortalama ± Standart sapma	Minimum	Maksimum
A	< 0,001	4,89 ± 2,98	0,92	8,39
B		1,98 ± 0,69	0,94	3,11
C		0,05 ± 0,04	0,02	0,13
D		0,03 ± 0,02	0,01	0,11
E		1,75 ± 1,80	0,04	4,33
F		5,18 ± 0,70	4,06	6,23
G		2,09 ± 0,81	1,11	3,24



**Şekil 6: Sakrifikasyon sırasında ölçülen serum testosteron düzeyleri**

**Tunika albuginea kalınlıkları:** Sıçanlardan alınan penil doku örneklerinde tunika albuginea kalınlıkları bilgisayar aracılı histomorfometrik yöntem ile ölçüldü.

Medikal kastrasyon sonrası replasman tedavisi verilen grup A ile replasman tedavisi verilmeyen grup C ye ait örneklerde tunika albuginea kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,014$ ). Benzer şekilde cerrahi kastrasyon sonrası replasman tedavisi verilen grup B ile replasman tedavisi verilmeyen grup D ye ait

örneklerde tunika albuginea kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ).

Grup A ile grup G den alınan örneklerde tunika albuginea kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,172$ ). Benzer şekilde grup B ile G arasında da anlamlı fark yoktu ( $p = 0,086$ ).

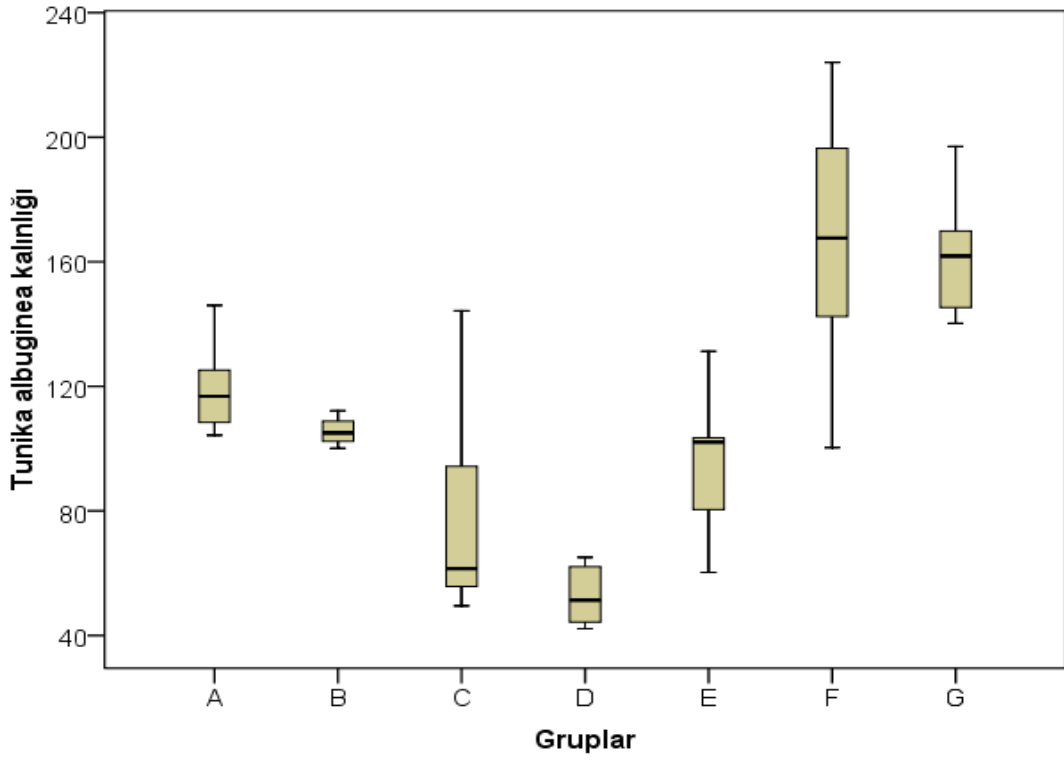
Grup G deki TA kalınlığı kastrasyon sonrası replasman yapılmayan gruplardan (C ve D) istatistiksel olarak farklı bulundu (sırasıyla  $p = 0,001$ ,  $p = 0,005$ ).

Sham grubu (Grup E) ile kontrol gruplarının (Grup G) tunika albuginea kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,056$ ).

Kastrasyon uygulanmadan ekzojen testosteron uygulanan grup F ile B,C,D,E grupları arasında tunika albuginea kalınlıkları istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösteriyordu ( $p = 0,16$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,029$ ). Grup A ve G ile anlamlı fark görünmemesinin ( $p = 0,072$ ,  $p = 1,000$ ) nedeni bu parametre için o gruplarda varyasyonun çok olmasıdır ve bu istatistiksel olarak beklenen bir durumdur.

**Tablo 10. Tunika albuginea kalınlıkları**

TA kalınlıkları( $\mu\text{m}$ )	p değeri	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Minimum	Maksimum
A	< 0,001	119,58 $\pm$ 13,86	104,31	146,01
B		106,64 $\pm$ 6,67	100,08	122,33
C		75,78 $\pm$ 30,33	42,160	65,08
D		52,51 $\pm$ 8,44	49,52	144,24
E		95,49 $\pm$ 26,71	60,23	131,24
F		167,76 $\pm$ 39,13	100,32	224,00
G		162,85 $\pm$ 22,56	140,24	197,01

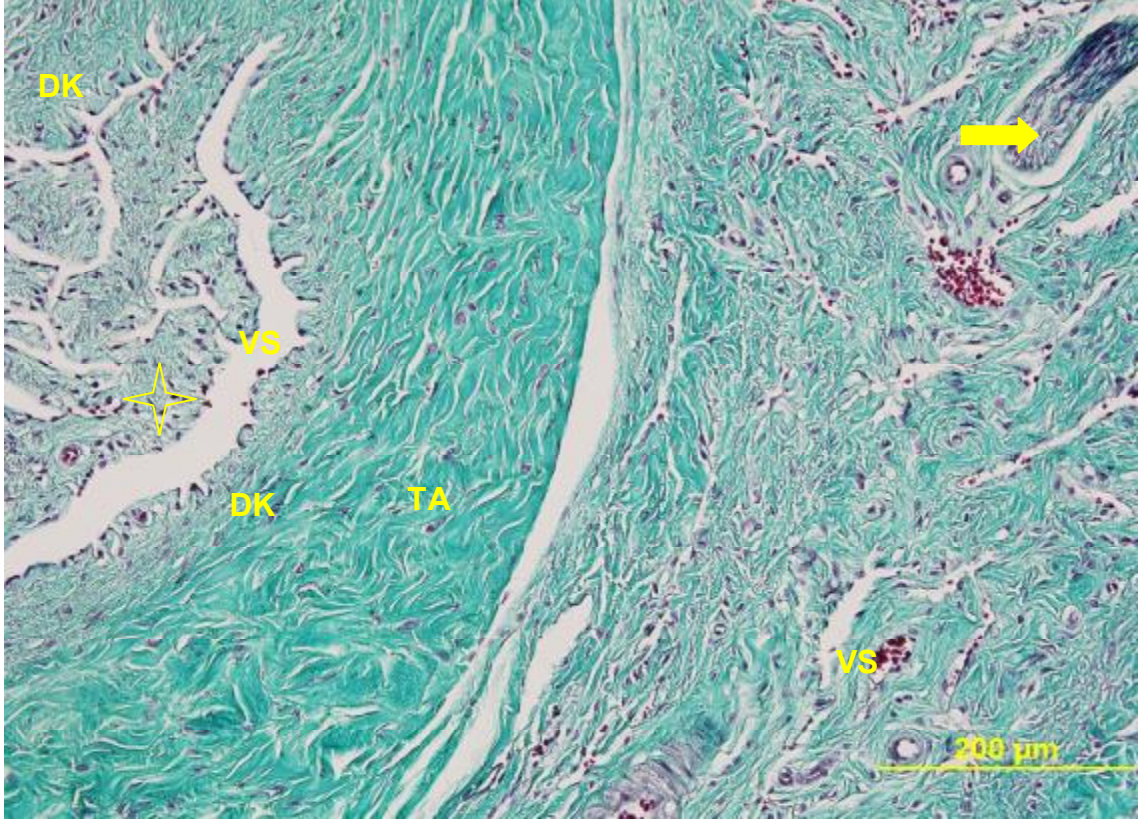


Şekil 7: Tunika albuginea kalınlıkları

## **Işık Mikroskopik ve Elektron Mikroskopik Bulgular**

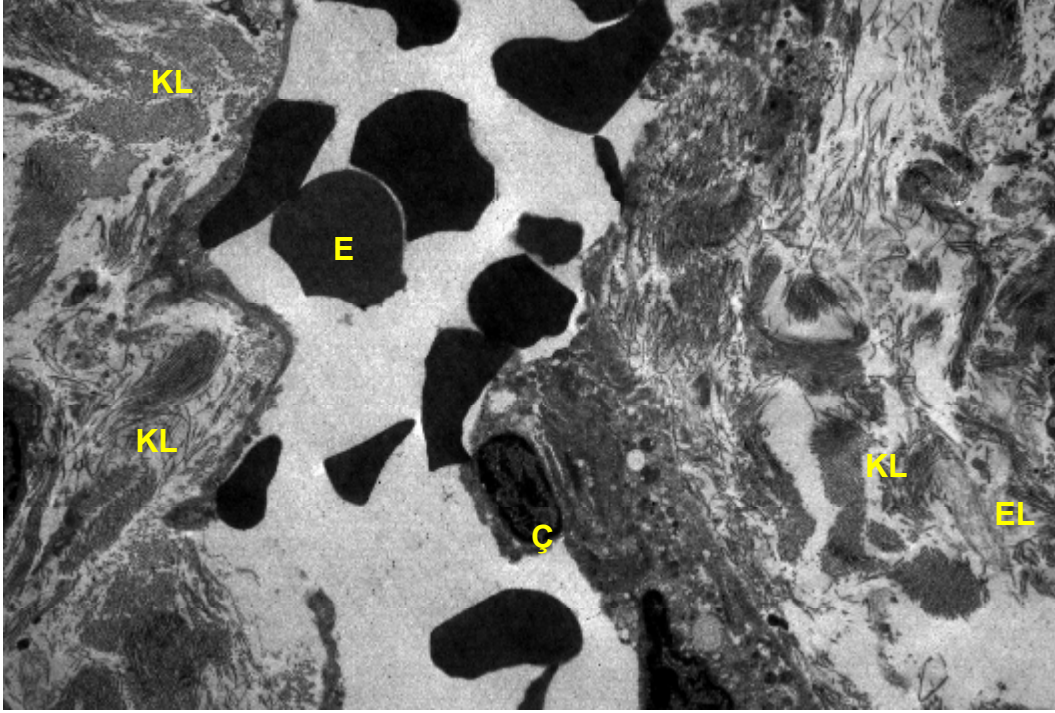
### **Grup A:**

Leuprolid asetat ile medikal kastrasyon yapılan sıçanlara deneyin 42. gününde testosteron undekonat ile replasman yapıldı. Deney süresinin sonunda elde edilen penis doku örneklerinin *Masson trikrom* yöntemiyle hazırlanan kesitlerinde tunika albugineanın düzenlenmesi, fibroelastik trabeküler bağ dokunun yapısı ve düz kas içeriği kontrol grubuna benzer şekilde normal olarak gözlemlendi. Venöz sinüsler koyu kahverengi renkte izlenen endotel ile döşeli idi. Ayrıca bu kesitlerde düz kas hücre demetleri kırmızı renkte izlendi. Subtunikal alanlarda özellikle trabeküler bağ dokuda elektron mikroskopunda da görülen yağ hücreleri olduğu anlaşılan içi boş hücre kümelerinin artışı dikkat çekici idi (Şekil 8).

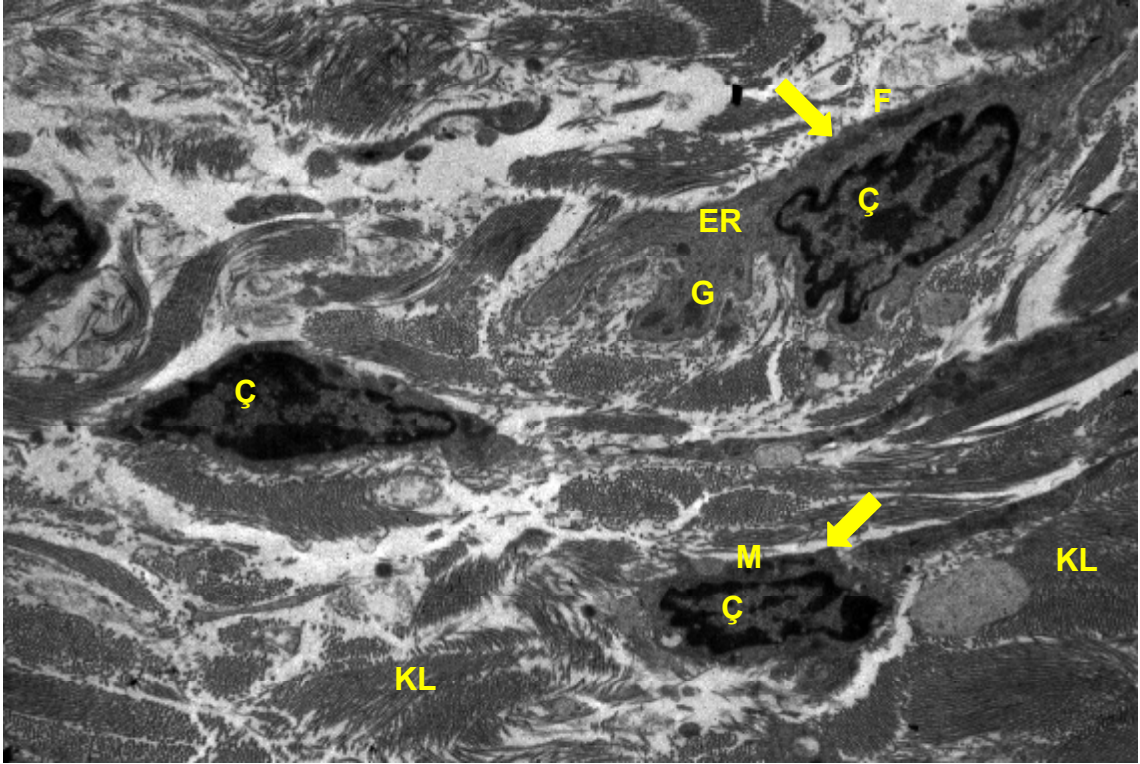


**Şekil 8: Grup A, ışık mikroskopik görünüm. Normal görünümlü tunika albuginea (TA), korpus kavernozum venöz sinüsleri (VS), fibroelastik bağ doku (yıldız) ve sinir kesitleri (ok) izlenmektedir. Kollajen lifler yeşil (KL), düz kas hücre demetleri (DK) kırmızı renkte görülmektedir. Masson trikrom boyama. Bar: 200 µm.**

Kesitlerin elektron mikrograflarında aktif fibroblastlarla ilişkili normal yoğunluktaki kollajen lif demetleri gözlemlendi (Şekil 9). Bu hücrelerde çekirdek düzensiz sınırlı ve periferik kromatine sahipti. Normal elektron yoğunluğundaki bu hücreler de uzantılı sitoplazmik endoplazmik retikülüm, mitokondri, Golgi kompleksi ve çok sayıda salgı vezikülleri içeriyordu (Şekil 10). Venöz sinüsler sham grubuna benzer yapıda idi.



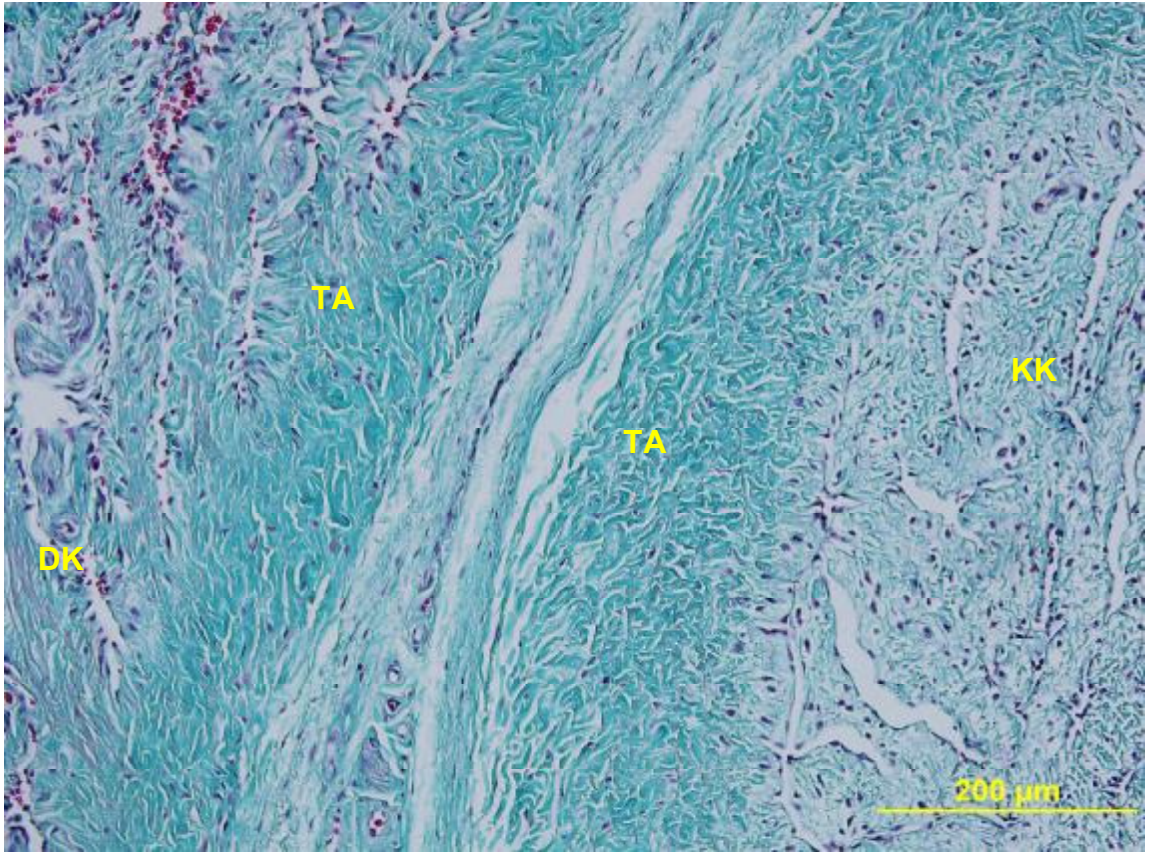
Şekil 9: Grup A, elektron mikroskobunda kollajen ve elastik lifler. Normal yoğunluktaki kollajen liflerin (KL) yanı sıra elastik lifleri (EL) de içeren subendotelyal bağ doku gözlenmektedir. Çekirdek (Ç), eritrosit (E). x8.000



Şekil 10: Grup A, elektron mikroskobik görünüm. Düzensiz sınırlı çekirdekler (Ç) içeren fibroblastların (F) sitoplazmalarında endoplazmik retikülüm (ER), mitokondri (M), Golgi kompleksi (G) ve salgı vezikülleri (oklar) izlenmektedir. Kollajen lif (KL). x8.000

### **Grup B:**

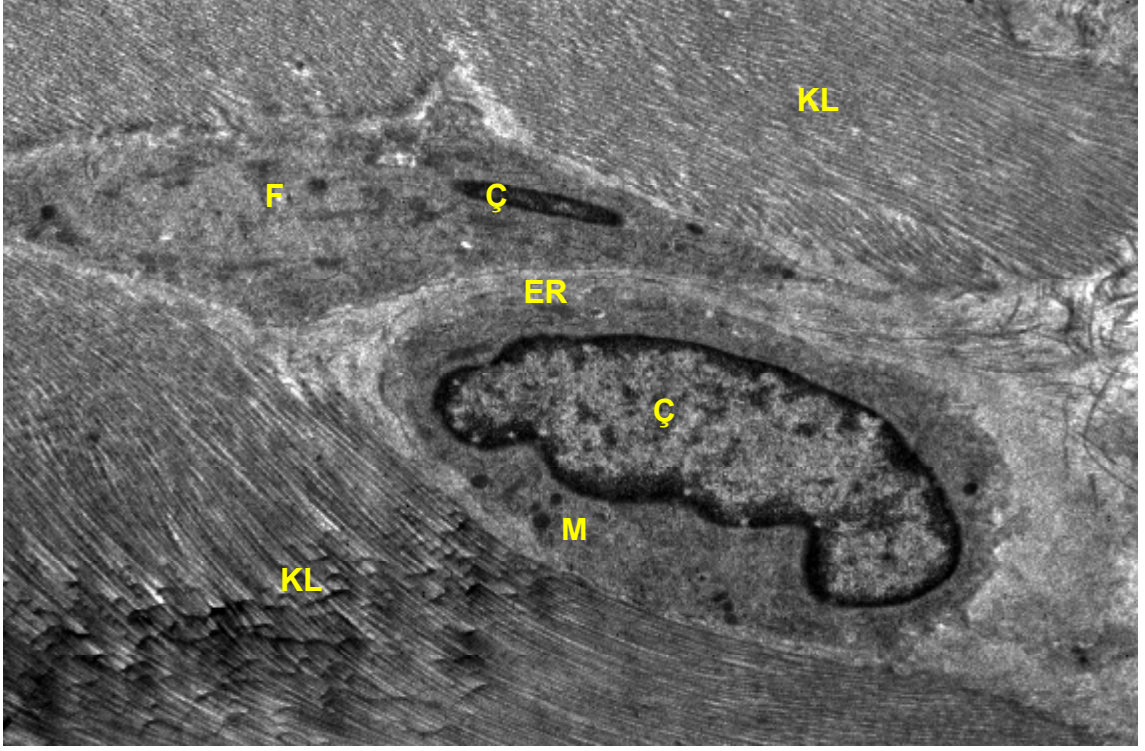
Cerrahi kastrasyon uygulanan ve testosteron undekonat ile replasman yapılan bu gruptaki sıçanların penis doku örneklerinde tunika albuginea düzenlenmesi, korpus kavernosum ve trabeküler bağ doku A grubuna benzerdi. Tunika albugineada kaba, dağınık, yeşil renkte kollajen lifler gözlemlendi. Trabeküler bağ doku da kırmızı renkte düz kas hücre demetlerini içermekteydi. Kavernoöz sinüsler arasında normal yoğunlukta fibroelastik bağ dokunun yer aldığı izlendi (Şekil 11).



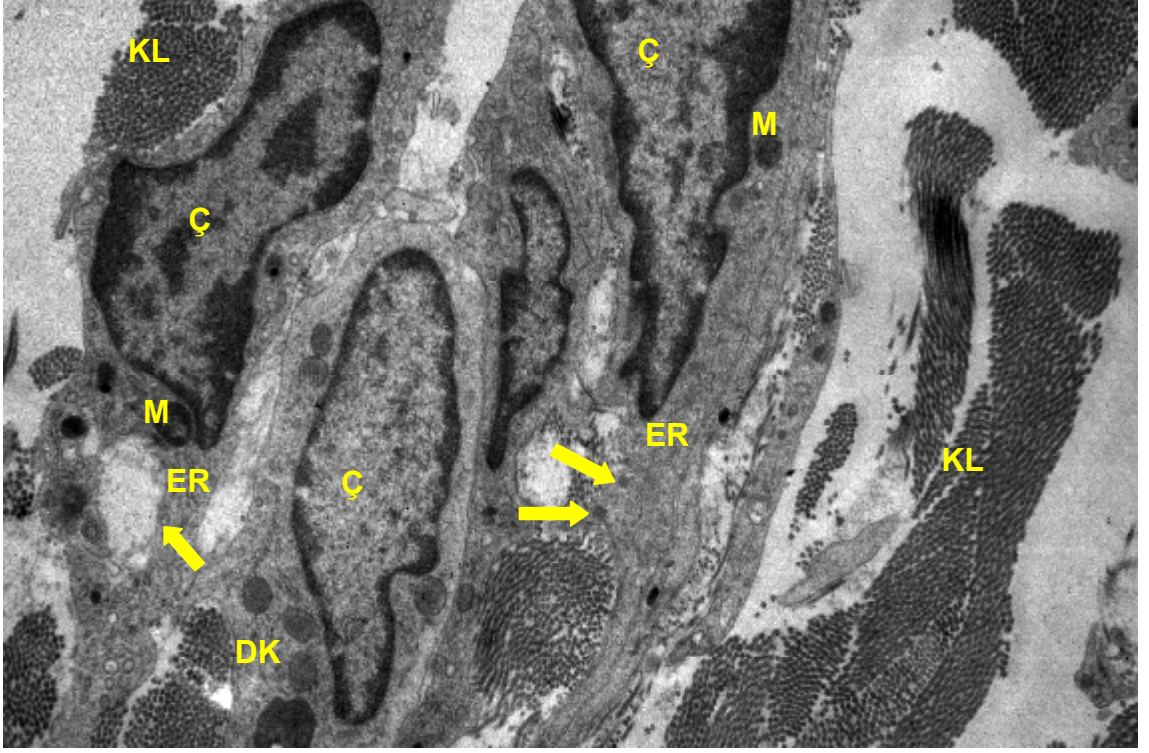
**Şekil 11: Grup B, ışık mikroskopik görünüm. Normal yapıda tunika albuginea (TA), korpus kavernozum (KK) ve düz kas hücre demetleri (DK) izlenmektedir. Masson trikrom boyama. Bar: 200 µm.**

Elektron mikroskop incelemelerinde penis doku örneklerinde kollajen lifler arasında normal elektron denslikte düz kas hücrelerinin varlığını koruduğu izlendi. Bu hücrelerde çekirdek oval ve düzgün sınırlı, kromatin periferik yerleşimliydi. Sitoplazma birkaç mitokondri ve az sayıda endoplazmik retikülümün yanı sıra ince miyofilamanlar

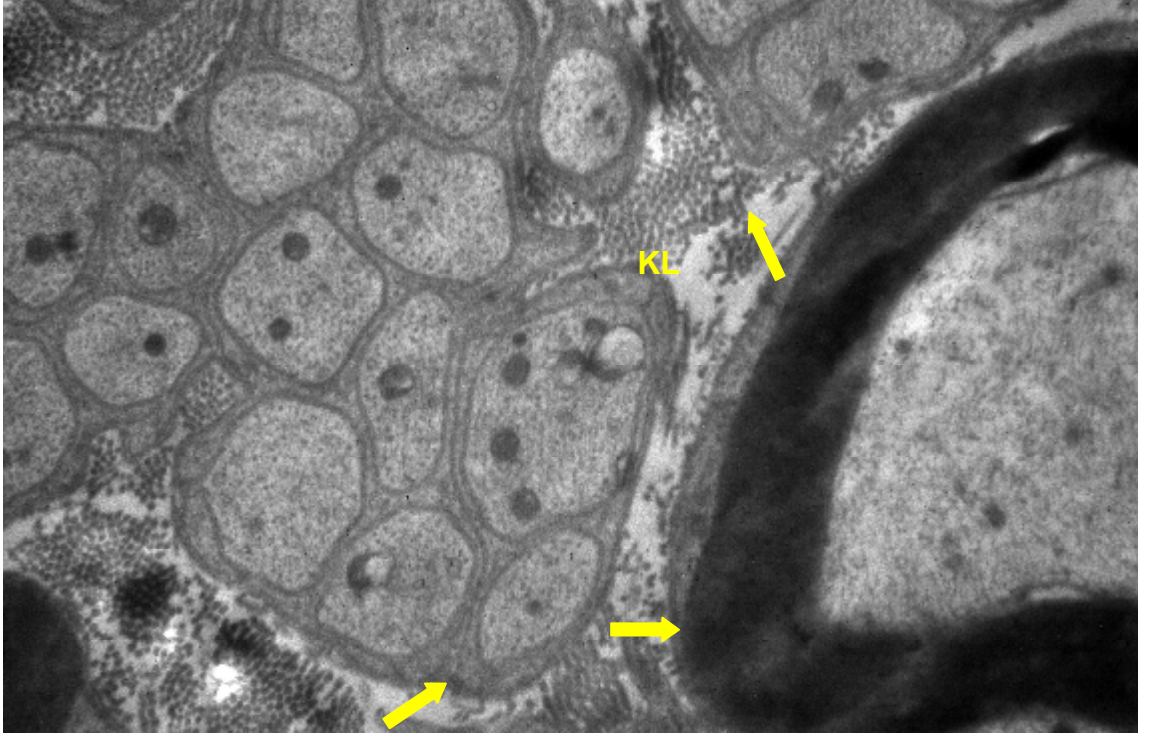
içermekteydi (Şekil 12). Ayrıca A grubundaki gibi aktif kollajen sentezleyen fibroblastlar (Şekil 13) ile miyelinli ve miyelinsiz sinir lif kesitleri de izlenmekteydi (Şekil 14).



Şekil 12: Grup B elektron mikroskopik görünüm. Düz kas hücresi. Çekirdek (Ç), mitokondri (M), endoplazmik retikülüm (ER), kollajen lif (KL), fibroblast (F). x12.000



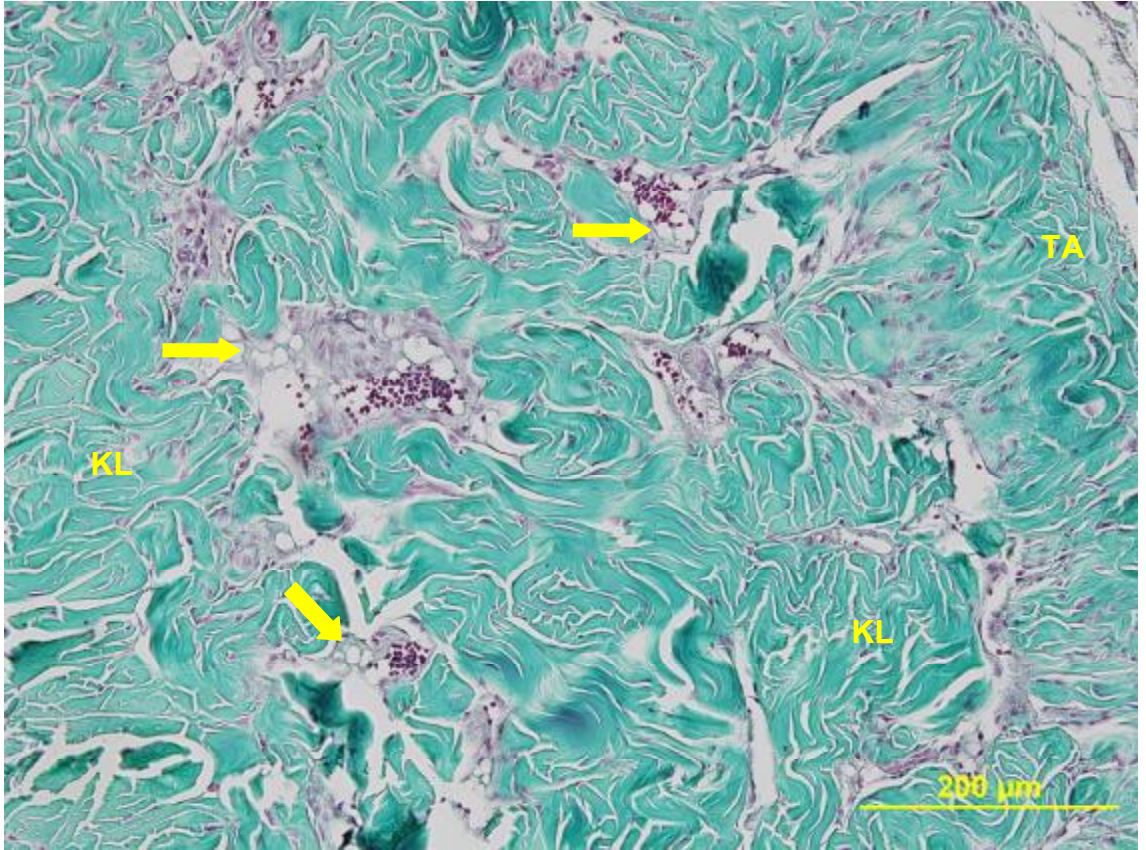
Şekil 13: Grup B, elektron mikroskopik görünüm. Aktif fibroblastlar (F) ve düz kas hücreleri (DK) görülmektedir. Çekirdek (Ç), mitokondri (M), endoplazmik retikülüm (ER), salgı vezikülleri (oklar), kollajen lif (KL). x15.000



Şekil 14: Grup B, elektron mikroskopunda sinir lifleri ve kollajen lifler. Miyelinli (kalın ok) ve miyelinsiz (ince oklar) sinir lifleri. Kollajen lif (KL). x30.000

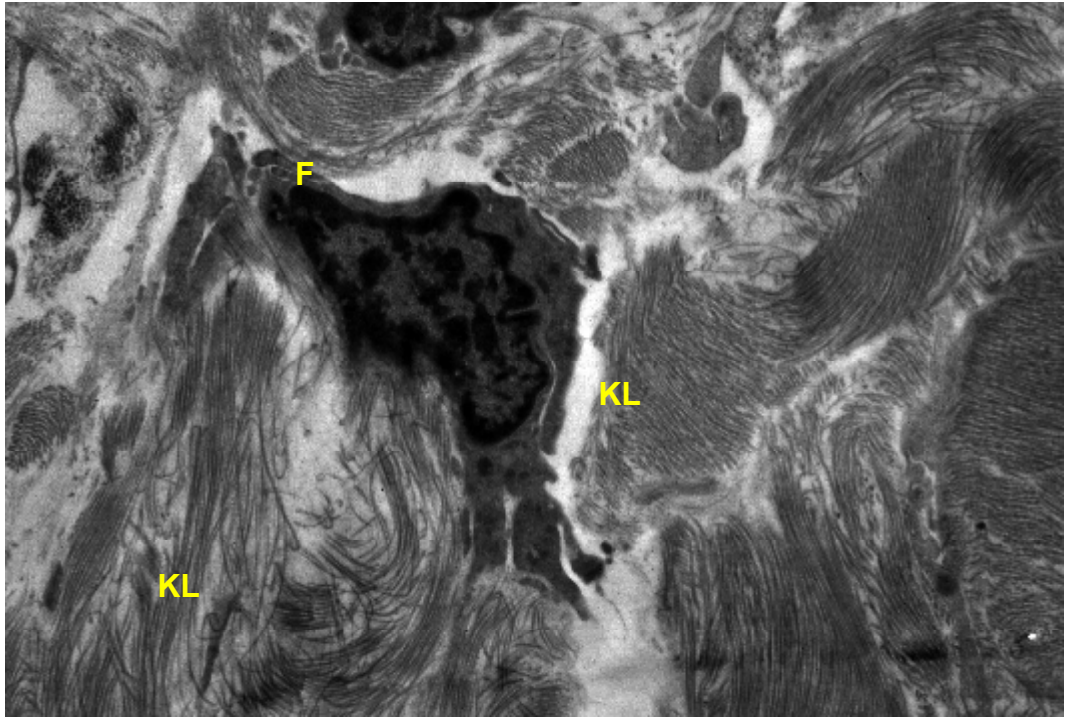
### **Grup C:**

Medikal kastrasyon yapılan ancak replasman uygulanmayan bu gruptaki sıçanların penis doku örneklerinde tunika albuginea, kaba ve dağınık kollajen lif demetleriyle karakterize idi. Fibroelastik bağ doku yapısındaki kavernoza dokuda yaygın fibrozis dikkati çekmekteydi. Bağ dokusu ve düz kas dağılımı incelendiğinde kastre edilen sıçanlarda elastik liflerde belirgin azalma, kollajen liflerde artma ve düz kas (kırmızı boyalı) içeriğinde dikkate değer azalma gözlemlendi. Fibrozis nedeniyle kavernoza sinüzoidler baskılanmıştı ve özellikle subtunikal alanlar ile sinüslerin çevresinde, D grubunda olduğundan daha az oranda yağ hücresi birikimi izlendi (Şekil 15).

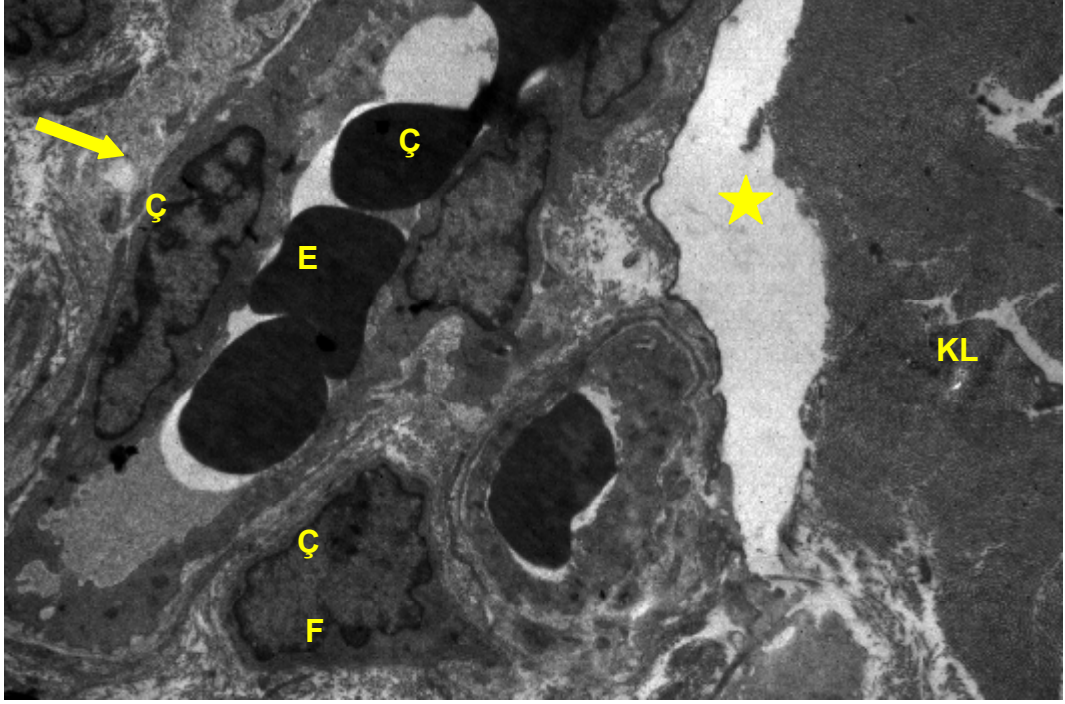


**Şekil 15: Grup C, ışık mikroskopik görünüm. Tunika albugineada (TA) düzensiz, kaba lifler şeklinde izlenen kollajen lifler (KL) ve subtunikal bölgede özellikle venöz sinüsler çevresinde yağ hücreleri (oklar) görülmektedir. Yaygın fibrotik değişimler dikkati çekmektedir. Masson trikrom boyama. Bar: 200 μm.**

Elektron mikroskopik incelemede mikrograflarda yaygın fibrozis dikkat çekici idi. İnce uzun sitoplazmik uzantılı, indentasyonlu elektron dens çekirdekli aktif fibroblastların artışına bağlı olarak yaygın, kaba demetler halinde kollajen lifler izlendi (Şekil 16). Ender olarak gözlenen düzensiz hücresel sınıra sahip heterokromatik çekirdekli düz kas hücreleri vakuollü sitoplazmalarıyla karakterizeydi. Kavernöz dokuda artan kollajen lifler venöz sinüslerin baskılanmasına neden olmaktaydı. Ayrıca endotelial kalınlaşma gösteren damarlarda elektron denslik artmıştı (Şekil 17).



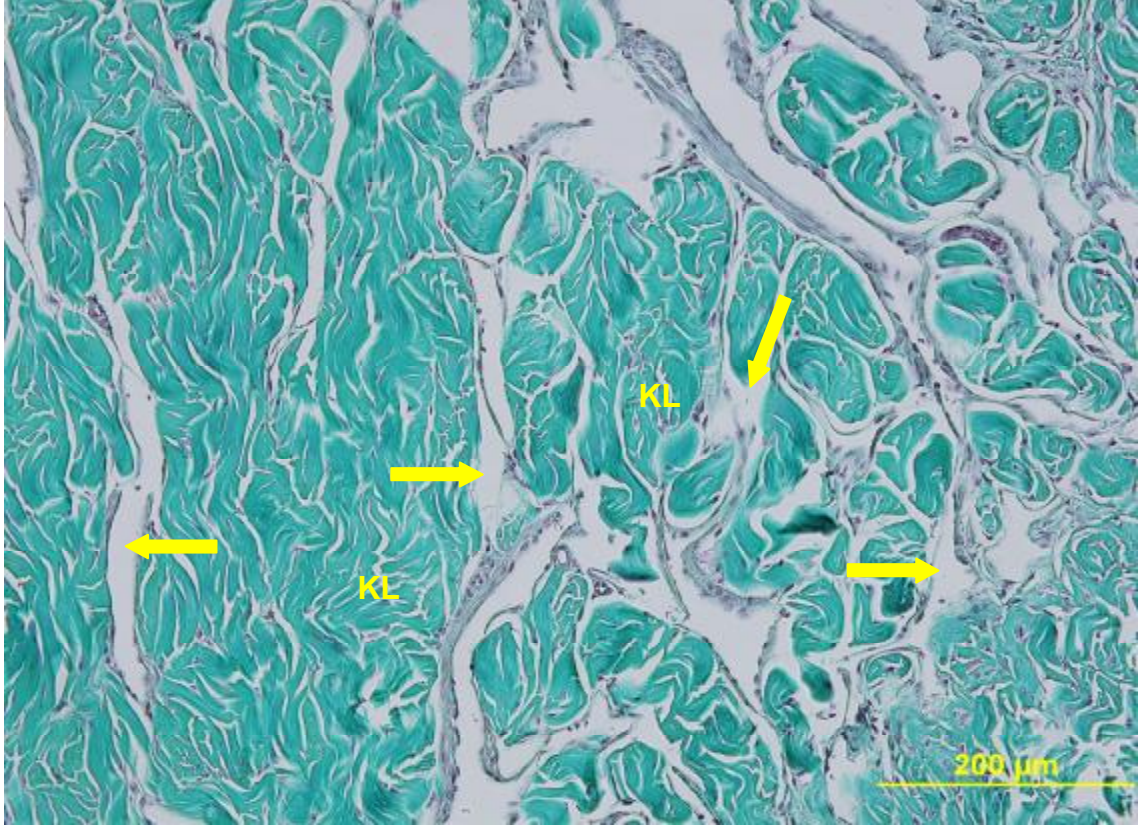
**Şekil 16: Grup C, elektron mikroskopunda yaygın fibrozis görüntüsü. Yaygın fibrozis izlenmektedir. Fibroblast (F), Kollajen lif (KL). x12.000**



Şekil 17: Grup C, elektron mikroskopunda kastrasyon sonrası venöz sinüsler ve endotelial hücreler. Fibroze bağlı olarak gelişen venöz sinüslerde baskılanma (yıldız), endotelial hücrelerde (ok) kalınlaşma görülmektedir. Çekirdek (Ç), kollajen lif (KL), eritrosit (E), fibroblast (F). x8.000

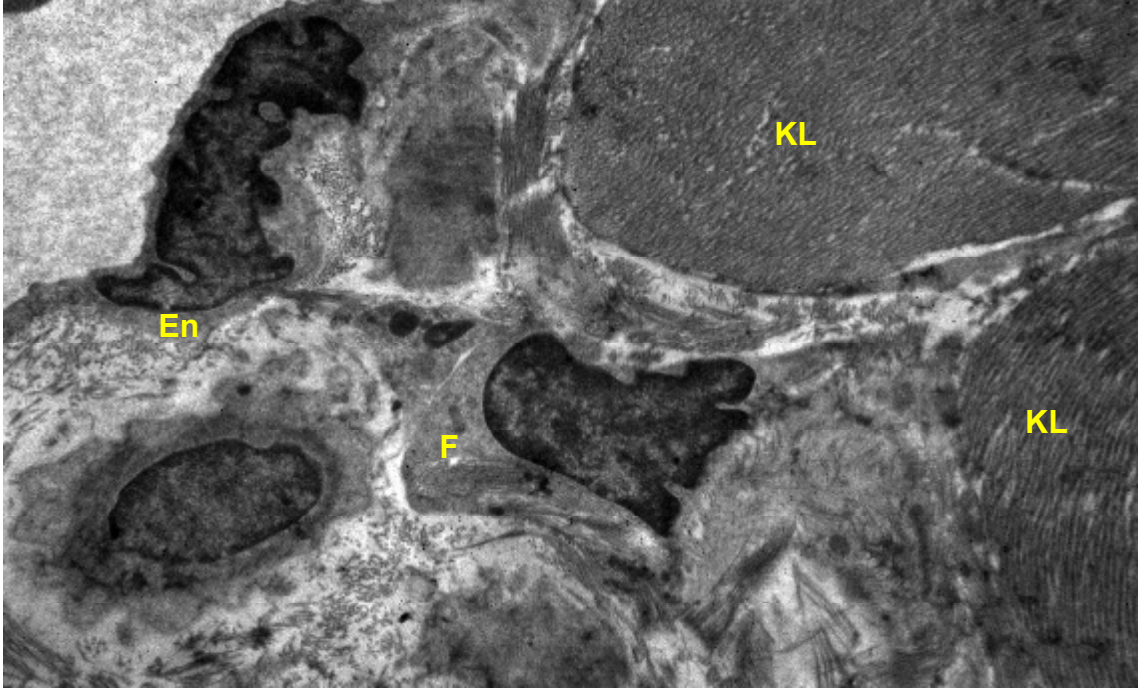
#### **Grup D:**

Testosteron ile replasman tedavisi verilmeden cerrahi kastrasyon uygulanan bu gruptaki sıçanların Masson trikrom boyama yöntemiyle hazırlanan kesitlerinde C grubunda olduğu gibi yaygın fibrozis gelişimi dikkat çekici idi. İnce fibroelastik yapıdaki tarbeküler bağ dokusunda kollajen liflerin arttığı, belirgin yağ hücresi birikiminin olduğu gözlemlendi. Bunun yanı sıra düz kas hücreleri oldukça azalmıştı; hatta kesitlerin çoğunda düz kas hücre demetleri izlenemedi. Ayrıca kollajen artışına paralel olarak venöz sinüslerde daralma olduğu da belirlendi (Şekil 18).

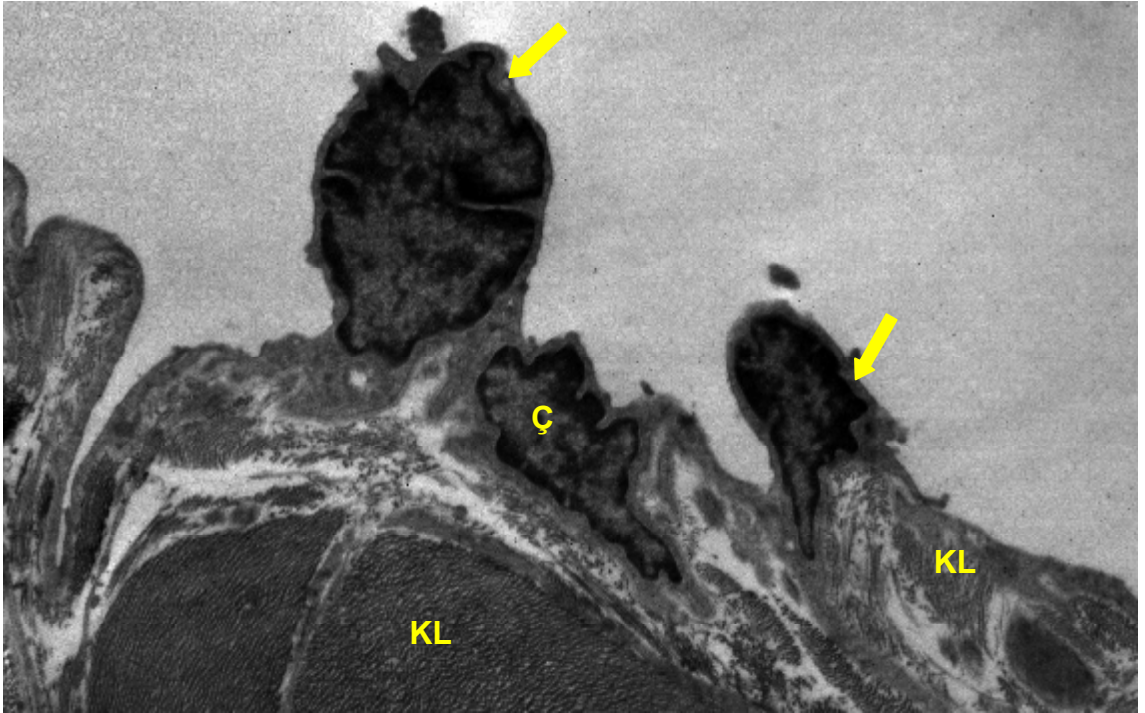


**Şekil 18: Grup D, ışık mikroskopik görünüm. Yaygın fibrozis izlenmektedir. Kaba, düzensiz yeşil renkte kollajen lifler (KL) ve baskılanmış kavernöz sinüsler (oklar) görülmektedir. Masson trikrom boyama. Bar: 200 µm.**

Elektron mikroskopik incelemede D grubunda da C grubunda olduğu gibi yaygın fibrozis izlendi. Kaba, yoğun demetler halinde düzenlenen kollajen lifler venöz sinüsleri de etkilemişti. Endotelyal hücreler düzensiz sınırlı dens çekirdek içermekteydi (Şekil 19). C grubunda da bir miktar görülmekle beraber özellikle bu grupta daha belirgin olarak endotelyal hücrelerde apoptotik değişimler dikkati çekmekteydi. Apoptoza giden bu hücrelerde çekirdek fragmentasyonu, sitoplazmada şişkin dejeneratif mitokondriler ve bol dens yapılar ve tunika albugineada incelme gözlemlendi. (Şekil 20).



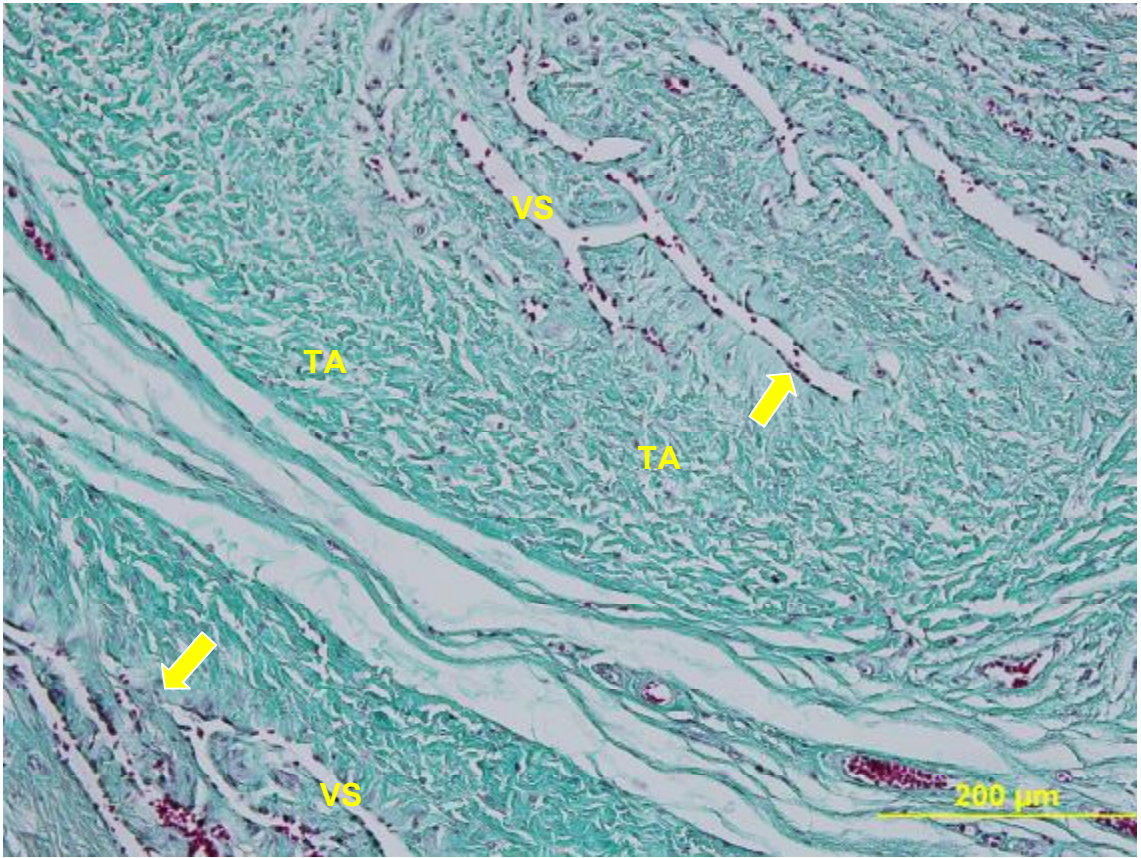
Şekil 19: Grup D, elektron mikroskopunda aktif fibroblastların görüntüsü. Aktif fibroblastlar (F) ve kollajen liflerle (KL) karakterize yaygın fibrozis izlenmektedir. Endotel (En). x12.000



Şekil 20: Grup D, elektron mikroskopunda kastrasyon sonrası apoptozis. Apoptoz gösteren kavernöz sinüs endotel hücreleri (oklar) gözlenmektedir. İndentasyonlu çekirdek, kromatin yamaları sergilemektedir. Kollajen lif (KL). x12.000

### **Grup E:**

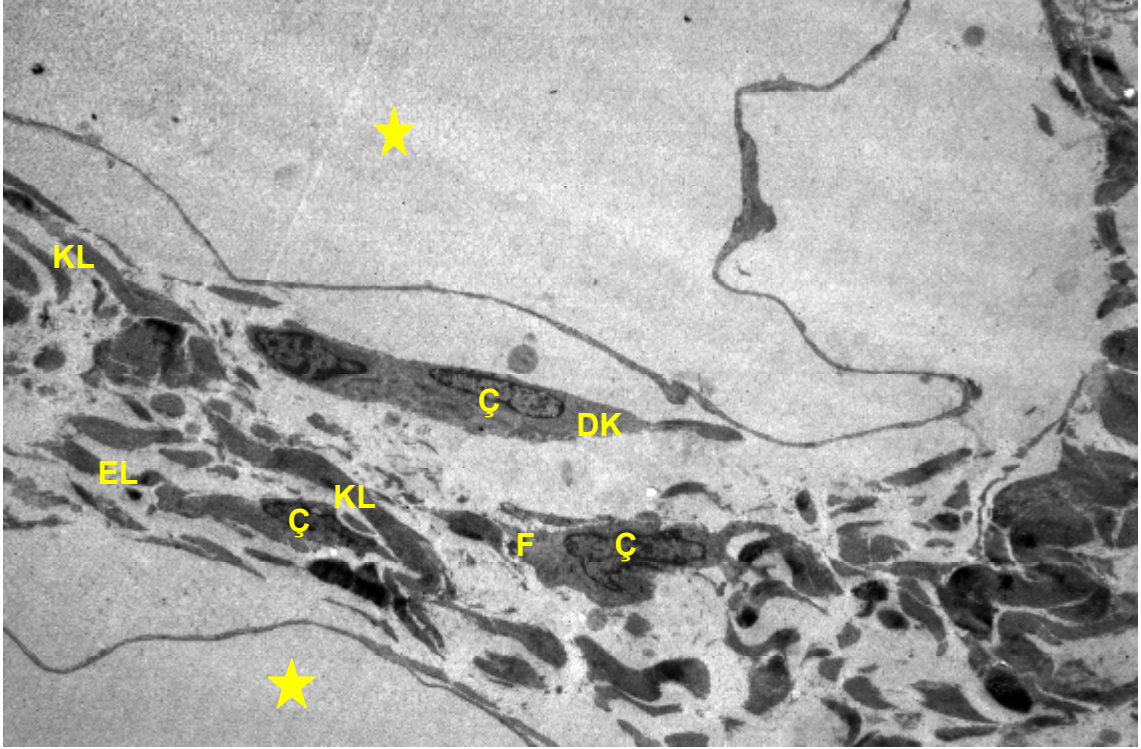
Kastrasyon ve replasman uygulanmaksızın sham operasyonu yapılan ve 65 gün yaşatılan sıçanlardan elde edilen penis doku örnekleri Masson trikrom yöntemiyle boyandı. Preparatların incelenmesinde tunika albuginea, korpus kavernozum, venöz sinüsler, kavernozal trabeküler düz kas ve ince fibröz bağ doku normal yapıda izlendi. Kırmızı demetler halinde izlenen trabeküler düz kas düzenli görünüm sergilemekteydi. Venöz sinüs endotelili lümenine çıkıntı yapan çekirdekleriyle karakterizedydi (Şekil 21).



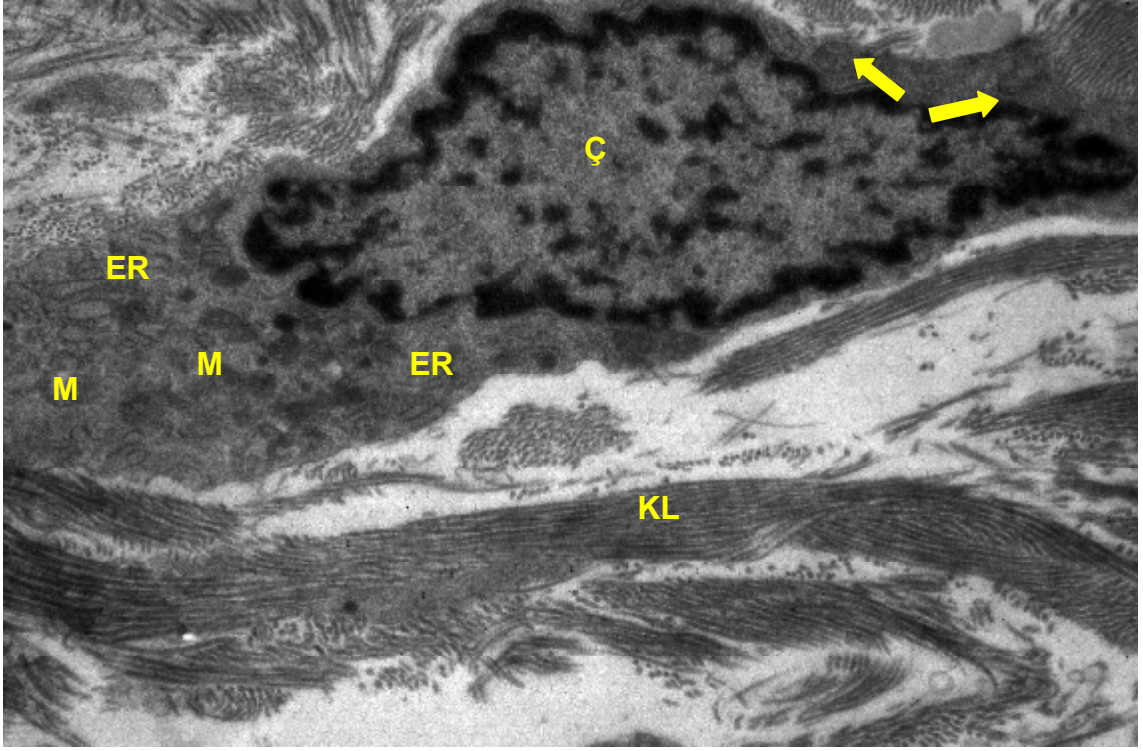
**Şekil 21: Grup E (sham) , ışık mikroskopunda normal yapıda penil doku izlendi. Normal görünümde tunika albuginea (TA), kavernozal venöz sinüsler (VS) ve elastik lifler (ok) izlenmektedir. Masson trikrom boyama. Bar: 200 µm.**

Sham grubunun elektron mikroskobu ile elde edilen mikrografları kontrol grubuna benzer yapı sergilemekteydi. Normal görünümlü endotelle döşeli venöz sinüsler trabeküler bağ dokuyula ayrılmışlardı. Bağ doku kollajen lif sentezinden sorumlu aktif fibroblastlar, düz kas hücreleri ve dağınık demetler halinde kollajen lifler içermekteydi.

Bazı alanlarda kollajen liflere komşu elastik lifler de gözlemlendi (Şekil 22). Düzensiz sınırlı hiperkromatik çekirdekleri ile ayırt edilen aktif fibroblastların sitoplazmalarında yaygın endoplazmik retikülüm, belirgin Golgi kompleksi, salgı vezikülleri, mitokondriler ve dens yapılar izlendi (Şekil 23).



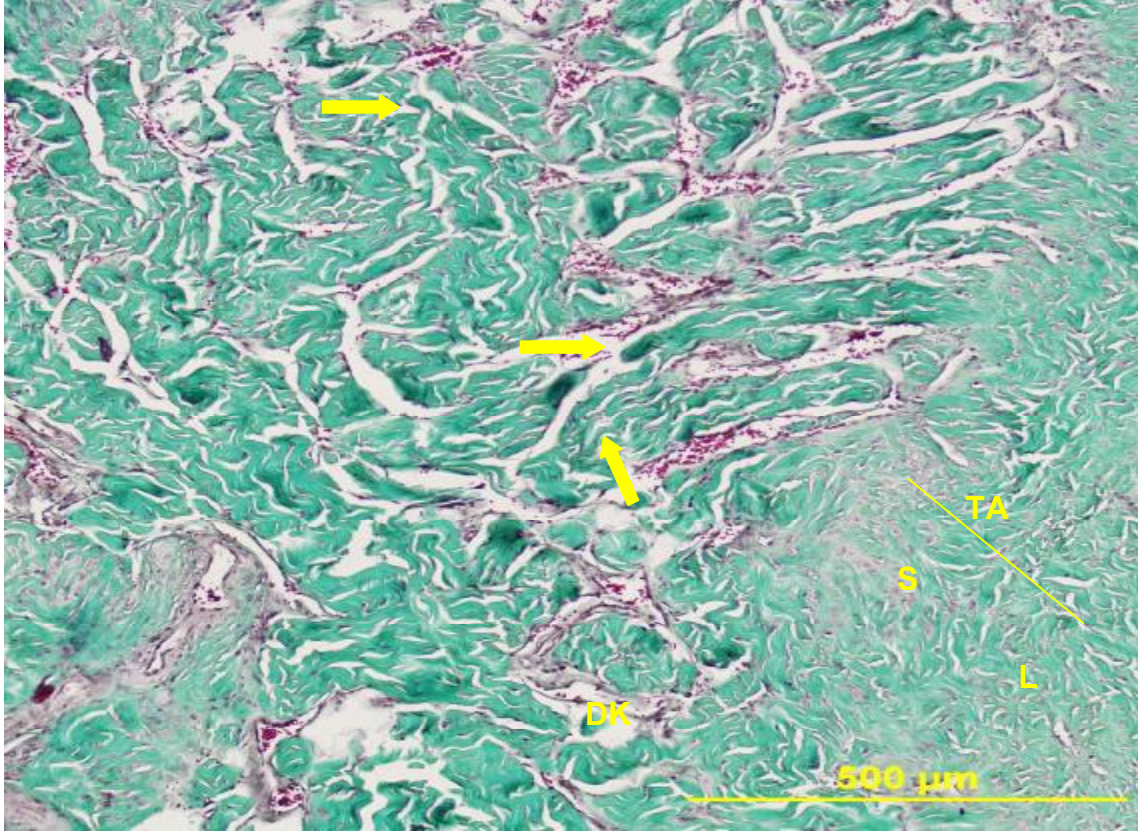
Şekil 22: Grup E, elektron mikroskopunda normal yapıda penil doku izlendi. Normal fibroelastik bağ doku ile ayrılan kavernöz sinüsler (yıldızlar) görülmektedir. Düz kas hücresi (DK), fibroblast (F), kollajen lif (KL), elastik lif (EL), çekirdek (Ç). x12.000



**Şekil 23: Grup E, elektron mikroskopik görünüm. Normal elektron densliğe sahip fibroblast. Çekirdek (Ç), mitokondriler (M), endoplazmik retikülüm (ER), salgı vezikülleri (oklar), kollajen lifler (KL). x20.000**

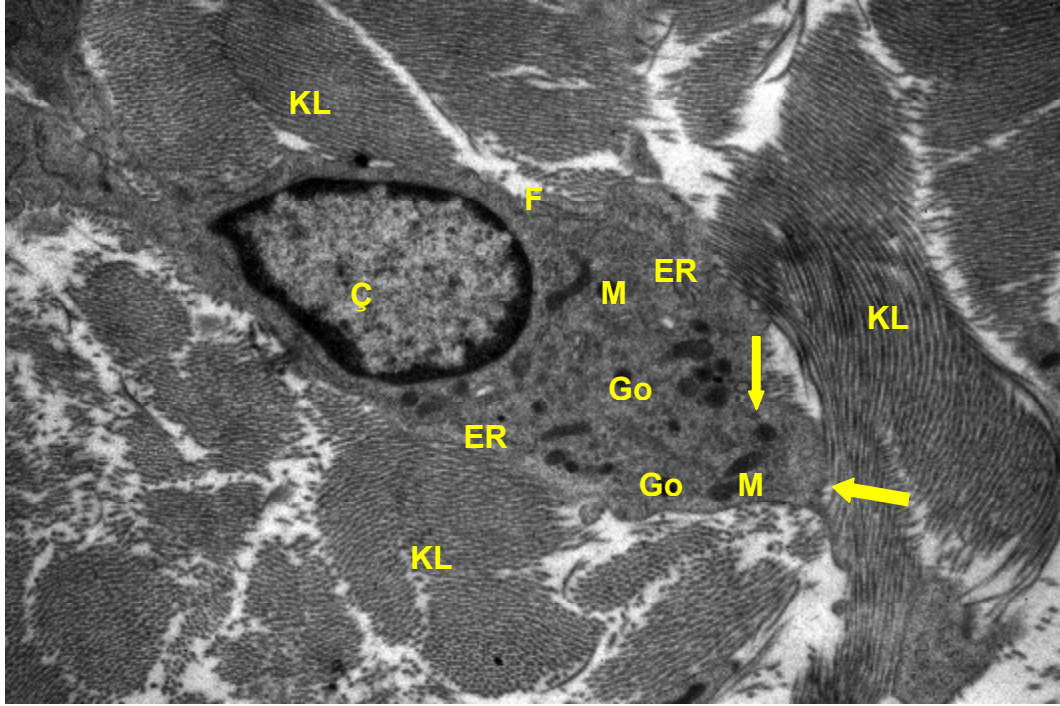
### **Grup F:**

Normal doku gelişimine testosteronun etkisini gözlemek amacıyla normal laboratuvar şartlarında yaşatılan sıçanlara kastrasyon uygulanmadan i.m. testosteron undekonat uygulandı. Deney sonunda elde edilen doku örneklerinde tunika albugineanın insanda olduğu gibi içte sirküler dışta longitudinal kollajen lif demetlerinden oluştuğu izlendi. Masson trikrom yöntemiyle hazırlanmış kesitlerde özellikle kavernozaal bağ dokuda kaba kollajen liflerinin yanı sıra soluk alanlar şeklinde elastik lifler gözlemlendi. Venöz sinüsler içinde eritrositler görüldü. F grubundan alınan kesitlerde Grup G ve Grup E' den farklı olarak venöz sinüslerde genişleme, ince fibroelastik bağ dokuda artış ve subtunikal alanda nadir yağ hücreleri izlendi (Şekil 24).

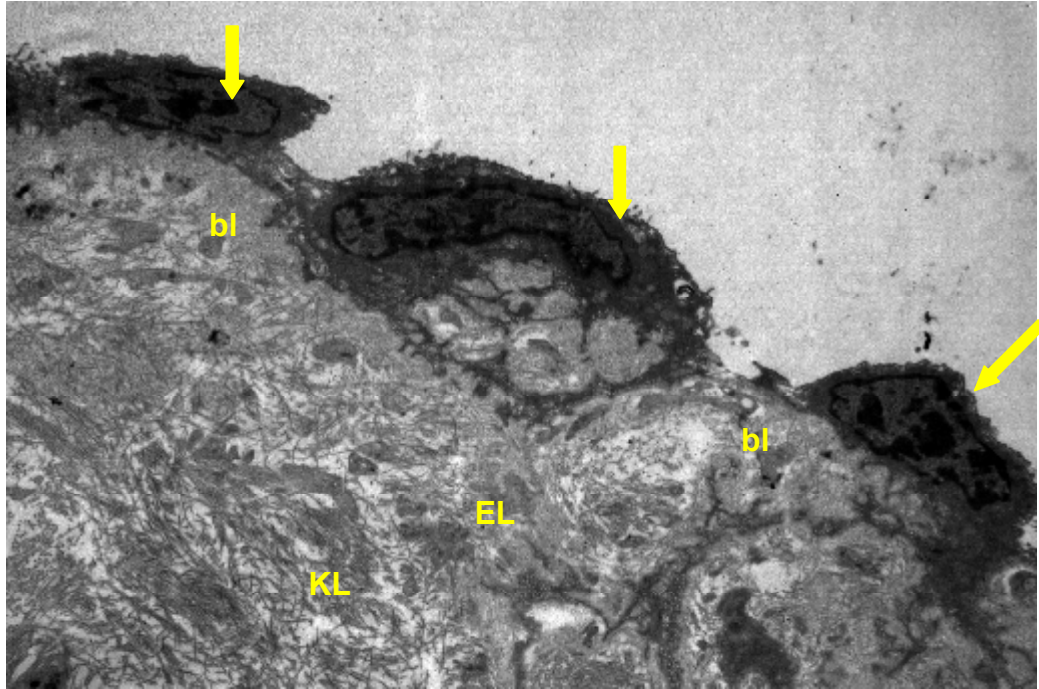


**Şekil 24: Grup F, ekzojen testosteronun etkilerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Tunika albugineada (TA) içte sirküler (S), dışta longitudinal (L) düzenlenmiş kollajen lif demetleri, eritrositleri içeren geniş venöz sinüsler (ok), izlenmektedir. Düz kas hücre demetleri (ok). Masson trikrom boyama. Bar: 500 μm.**

Bu grubun elektron mikroskobu ile incelenen mikrograflarında kollajen lif sentezinden sorumlu fibroblastlar normal elektron denslikteydi. Çekirdek düzgün sınıra sahipti ve kromatin periferik yığınlar şeklinde düzenlenmişti. Organeller yönünden zengin sitoplazma pek çok mitokondri, yaygın endoplazmik retikülüm sisternaları, Golgi kompleksi ve hücre periferinde salgı vezikülleri içermekteydi. Salgılamada aktif fibroblastlar görülmekteydi (Şekil 25). Kavernoöz sinüsleri döşeyen ince bazal lamina ile çevrelenmiş endotelial hücreler elektron dens olarak görülmekteydi. Subendotelde kollajen liflerin yanı sıra elastik lifler de belirgin olarak gözlenebilmekteydi (Şekil 26).



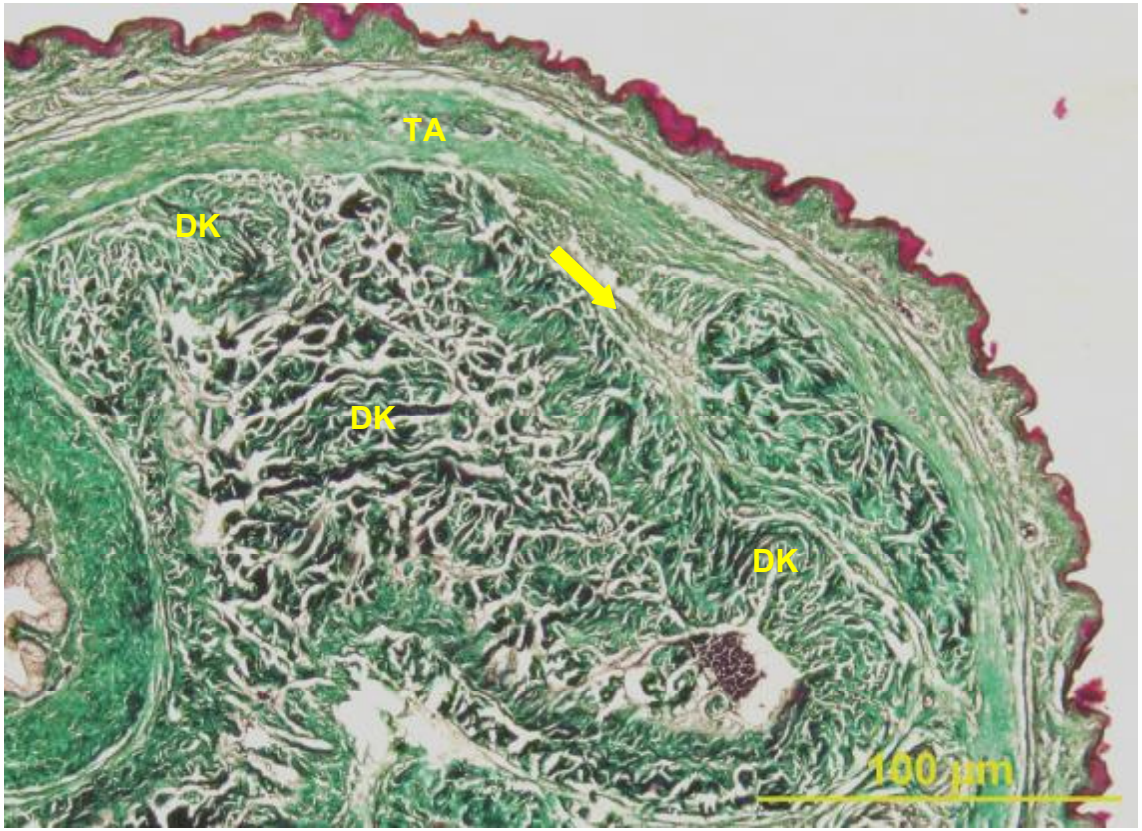
Şekil 25: Grup F, elektron mikroskopik görünüm. Kollajen sentezleyen (ok), normal elektron densliğe sahip, oval çekirdekli (Ç) fibroblast (F) izlenmektedir. Mitokondri (M), endoplazmik retikülüm (ER), Golgi kompleksi (Go), salgı vezikülleri (oklar), kollajen lif (KL). x15.000



Şekil 26: Grup F, elektron mikroskopik görünüm. Kavernöz sinüsleri döşeyen endotel hücreleri (oklar) ince bir bazal lamina (bl) ile sınırlanmıştır. Elastik (EL) ve kollajen lifleri (KL) içeren subendotelial bağ doku normal izlendi. Fibroblast (F). x6.000

### **Grup G:**

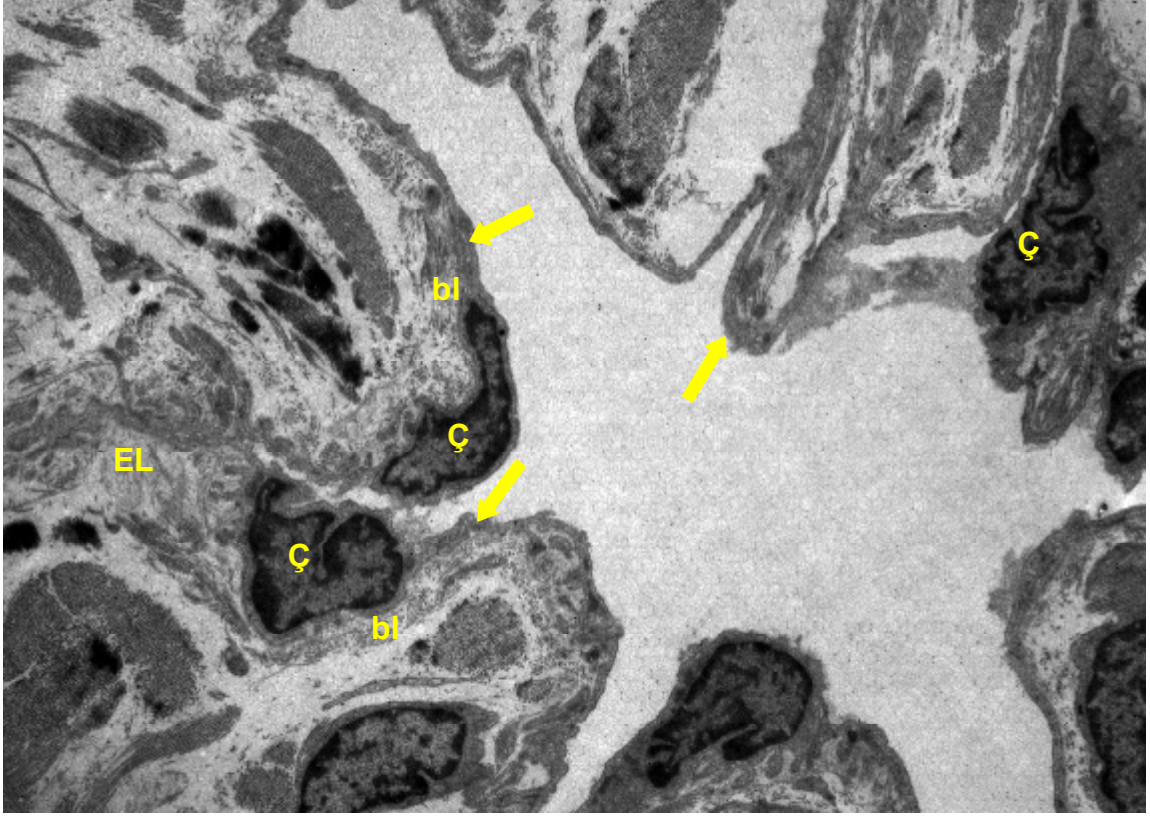
Normal laboratuvar şartlarında deney süresince yaşatılan sıçanlar kontrol grubu olarak değerlendirildi. Tunika albuginea, korpus kavernozum, venöz sinüsler, kavernozaal trabeküler düz kas ve ince fibroelastik bağ doku normal yapıda, düzenli olarak izlendi. Kavernozaal sinüsler belirgin idi. Kırmızı demetler halinde izlenen trabeküler düz kas düzenli görünüm sergilemekteydi. Venöz sinüs endoteli lümene çıkıntı yapan çekirdekleri ile karakterize idi (Şekil 27).



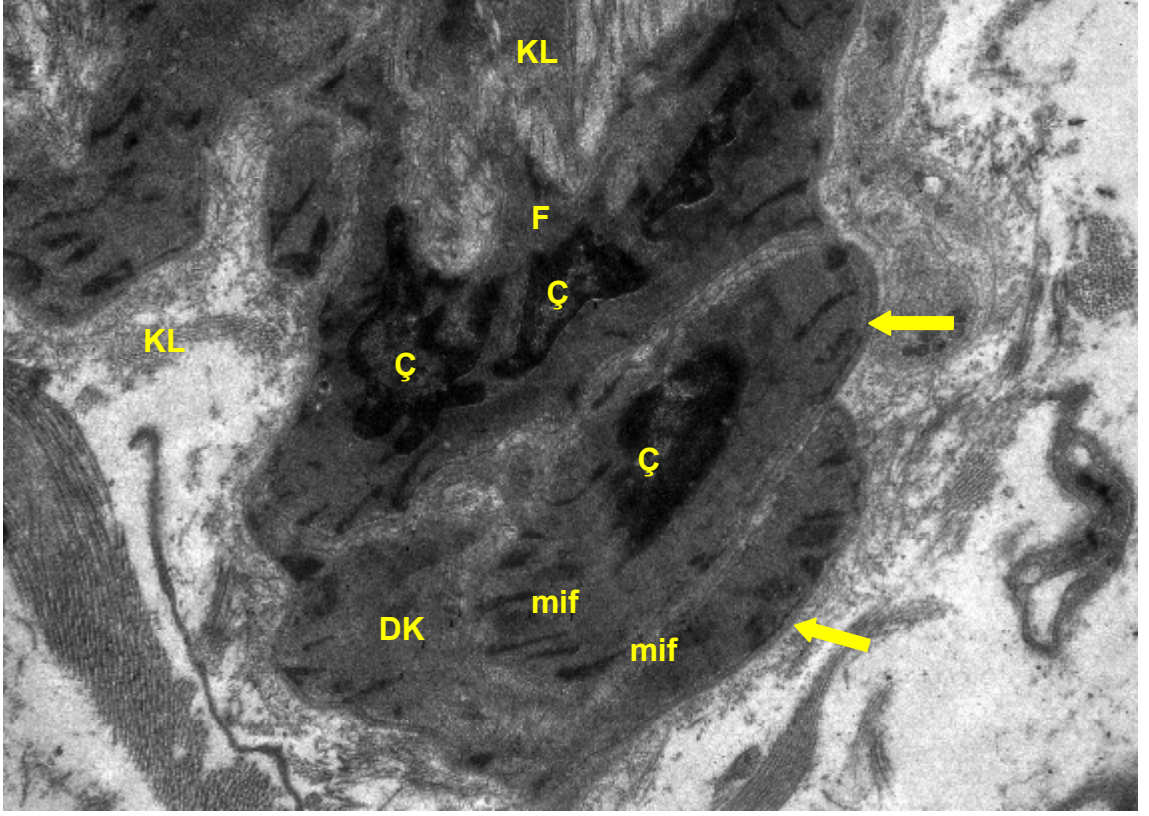
Şekil 27: Grup G, normal yapıda sıçan penisi. Tunika albuginea (TA), düz kas hücre demetleri (DK), elastik lif (ok). Masson trikrom boyama. Bar: 100 µm.

Elektron mikroskopik incelemede venöz sinüsleri döşeyen normal elektron densliğe sahip endotel hücreleri izlendi. Normal denslikte çekirdek içeren endotel hücrelerinde ince sitoplazma, pek çok pinositotik veziküller, birkaç mitokondri görüldü. Endotelyal hücreleri alttaki bağ dokudan ayıran bazal lamina düzenli idi. Venöz sinüsler arasında yer alan bağ dokuda dağınık demetler halinde kollajen lifler ve elastik lifler

gözlendi (Şekil 28). Gruplar halinde düzenlenmiş ve belirgin bazal lamina ile sarılmış düz kas hücrelerinin çekirdekleri, kromatin yamalarına sahipti. Miyofilamanlardan zengin sitoplazma, birkaç mitokondri ve endoplazmik retikülüm içeriyordu (Şekil 29).



Şekil 28: Grup G, normal yapıdaki sıçan penisinin elektron mikroskopik görünümü. Endotel hücreleri ile döşeli normal kavernöz sinüsler. İnce sitoplazma pinositotik veziküller (oklar) içermektedir. Çekirdek (Ç), düz kas (DK), kollajen lif (KL), elastik lif (EL). x6.000



Şekil 29: Grup G, normal sıçan penisi elektron mikroskopik görünüm. Kollajen sentezinden sorumlu dens çekirdekli (Ç) fibroblastlar (F) yanında bazal laminayla (oklar) çevrili, ince sitoplazmik miyofilamanlara (mif) sahip düz kas hücreleri (DK) görülmektedir. Kollajen lif (KL).  
x12.000

## 5. TARTIŞMA

Erektile fonksiyon patofizyolojisinde testosteron önemli rol oynar. Yaşlılık ve hipogonadizm gibi çeşitli nedenlere bağlı oluşan testosteron eksikliği sonucu ED gelişebilmektedir.<sup>17</sup>

Armağan ve ark. (2005) fizyolojik plazma testosteron düzeyinin %10'unun erektil fonksiyonu sağlamak için yeterli olduğunu ancak bu değerin altındaki düzeylerde azalmaya paralel olarak erektil fonksiyonda bozulmaya neden olacağını öne sürmüşlerdir. Ancak diğer seks organlarının fonksiyonları, vücut kas ya da kemik kitlesi ve serum lipid düzeyi gibi diğer fizyolojik fonksiyonlar için farklı düzeylerde plazma testosteron değerlerinin gerekli olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>52</sup> Böylece androjen replasman tedavisinin sadece erektil disfonksiyon tedavisinde değil erkek organizmasının bedensel ve psikolojik sağlığının sürdürülmesinde de önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir.

İnsanlarda penil ereksiyon fizyolojisinde androjenlerin rolü tartışma konusu olmuştur.<sup>52</sup> Amar ve ark. yaşlı erkeklerde androjen seviyesinde azalma ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konulmadığını öne sürmüşlerdir.<sup>53</sup> Bununla beraber testosteronun, ereksiyon mekanizmasındaki rolünü penil doku üzerinden gösterdiği, eksikliğinde yapısal bozuklukların geliştiği ve bu değişikliklerin androjen replasman tedavisi ile geri döndürülebileceği görüşü son zamanlarda kabul görmektedir.<sup>54</sup>

Laboratuvar çalışmalarında androjenlerin penil dokuda endotelial fonksiyonu ve korpus kavernozumun fibroelastik özelliklerini düzenlediği, trabeküler düz kas yapı ve fonksiyonunu etkilediği bunların yanısıra penil doku innervasyonunu düzenlediği gösterilmiştir.<sup>55-59</sup> Bunlar arasında Shen çalışmalarında bizden farklı olarak medikal kastrasyonda finasterid kullanmış, replasman sonrası durumu incelememiş, denekleri sadece dört hafta takip etmiş ve dokuların incelenmesinde scanning EM kullanmıştır. Traish ise denek olarak bazı çalışmalarında tavşan kullanmış, medikal kastrasyonda uygun olmayan leuprolid asetat dozunu kullanmış, testosteron replasmanını ciltaltı miniosmotik pompa ile yapmıştır.<sup>59</sup> Bizim çalışmamızda ise sıçanlar üzerinde i.m. testosteron undekonat ile replasman tedavisinin kullanılması, cerrahi kastrasyonun yanı sıra medikal kastrasyon yapılması ve bunun için 5,2 mg/kg leuprolid asetat kullanılması,

dokuların elektron mikroskobu ve ışık mikroskobunda karşılaştırmalı olarak incelenmesi, tek bir çalışma kapsamında bunların tümünü göstermemiz açısından belirgin farklılıklar içermektedir.

Rogers ve ark. (2003), organik erektil disfonksiyonun etiyojisi (nörojenik, travmatik, hormonal, vasküler vs) ne olursa olsun, sonucun çoğunlukla düz kas atrofisinden kaynaklanan venöz kaçak olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>21</sup> O halde androjen eksikliği sonucu penil kavernoöz doku ve bileşenlerinde oluşabilecek histopatolojik ve ultrayapısal değişikliklerin gösterilmesi erektil disfonksiyon mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına ve doğru tedavi metodlarının seçilebilmesine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, cerrahi ve medikal kastrasyon uygulanan sıçanlarda serum testosteron düzeylerinin karşılaştırılmasının yanı sıra kastrasyon sonrası korpus kavernoöz, tunika albuginea ve subtunikal alanda gelişebilecek yapısal ve ultrayapısal değişikliklerin ve testosteron undekonat replasman tedavisi ile geri dönüşümlerinin histopatolojik kanıtlarının gösterilmesi amaçlandı.

Hayvan türleri arasında LHRH agonistlerinin testiküler fonksiyon üzerine inhibitör etkileri açısından belirgin duyarlılık farkları vardır. Erkek fare ve maymunlar nispeten duyarsız iken sıçanlar orta derecede duyarlıdır.<sup>38</sup> Hayvan türleri arasında penil kavernoöz dokunun duyarlılığı açısından fark olup olmadığı araştırılmamıştır. Bununla beraber sıçanların iyi birer denek oldukları kabul edilmektedir. Sıçanların cinsel olgunluğa erişme zamanını belirlemek için Zanato ve ark.'nın (1994) çalışmasından faydalandık.

Zanato ve ark. (1994) plazma testosteron düzeylerinin erkek *Wistar* türü sıçanlarda 97 günlük iken yaklaşık  $2\pm 0,3$  ng/ml düzeyinde plato çizdiğini ve sıçanların 83-97. günlerde cinsel matürasyonunu tamamladığını bildirmişlerdir.<sup>60</sup> Bu bilgiye dayanarak çalışmamızda kullanılan sıçanların en az 97 günlük olmasına karar verildi ve 97 günlük 64 adet *Wistar albino* erkek sıçan gereç ve yöntem bölümünde belirtilen yedi gruba ayrıldı.

A ve C grubundaki sıçanlara medikal kastrasyon uygulanması planlandı. Medikal kastrasyon LHRH agonistleri, antiandrojenler, dietilstilbesterol vb. ilaçlarla uygulanabilir. Hayvan ve insan çalışmalarında düzenli LHRH agonisti uygulaması ile testiküler steroidogenezin baskılandığı gösterilmiştir.<sup>30</sup>

Traish ve ark. (2003) medikal kastrasyonun tavşanların erektil fonksiyonları üzerindeki etkilerini leuprolid asetat kullanarak araştırmışlardır. Çalışmada kullandıkları leuprolid asetat dozunu (107 µg/kg/mo) prostat kanseri tedavisinde kullanılan geleneksel doz rejimini hayvanların vücut ağırlıklarına göre normalize ederek uyarlamışlar ancak verilen dozlardaki LHRH analogu ile kastrasyonu sağlayamamışlardır. Bunun nedenini de ilacın etkinliğinin tavşanlarda insanlardakine göre değişkenlik gösteriyor olabilmesine ve LHRH agonistinin düşündükleri gibi yalnızca vücut ağırlığı ile doğrusal olarak korelasyon göstermemesi olarak belirtmişlerdir. Aynı çalışmada cerrahi kastrasyon ile plazma testosteron düzeyinin 2 haftada orşiektomi öncesi değerlerin % 87'sine düştüğünü göstermişlerdir. Leuprolid asetat uygulanan grupta ise testosteron düzeyindeki azalmanın ikinci haftadan sonra başlayıp sekizinci haftaya kadar devam ettiğini ancak kastrasyon öncesine göre ancak %43 oranında azaltılabildiğini saptamışlardır.<sup>61</sup> George ve ark. (1999) yaptıkları pilot çalışmada ise 5,2 mg/kg leuprolid asetatın sığıçanlarda altıncı günde kastrasyonu sağlayan ve alevlenme etkisi yaratmayan maksimum LHRH agonisti dozu olduğu bildirmişlerdir.<sup>62</sup>

Çalışmamızda bu bilgiye dayanarak deneklere medikal kastrasyon amacı ile leuprolid asetat (Lucrin depot 3,75 mg flakon®, Abbot Lab., Chicago, USA) 5,2 mg/kg dozunda subkutan olarak uygulandı ve bulgularda belirtildiği gibi literatürle uyumlu olarak bu dozda verilen leuprolid asetat ile yeterli süre ve düzeyde kastrasyonun sağlanabildiği görüldü.

Yapılan farklı çalışmalarda bilateral orşiektomiden 24 saat sonra kastre düzeyde serum testosteron değerlerinin ölçüldüğü gösterilmiştir.<sup>38,62</sup> Buna dayanarak çalışmamızda B ve D gruplarındaki 22 adet sığıçana bilateral skrotal orşiektomi ile cerrahi kastrasyon uygulandı ve serum testosteron düzeylerinin karşılaştırmasında kastrasyon sonrası değerlerin kastrasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gösterildi ( $p < 0,001$ ).

Sham grubu ve kontrol gruplarından sakrifikasyon sırasında alınan serum örneklerinde testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,00$ ). Bu bulgu orşiektomi yapılmadan testislere yönelik bir cerrahi girişimin serum testosteron düzeylerini etkilemediğini göstermekte idi.

Çalışmamızda replasman amacı ile kullandığımız testosteron undekonat ile yapılmış çok sayıda klinik araştırmaya karşın hayvan deneyleri daha seyrekdir.

Behre ve ark. (1999) 14 hipogonadal erkekte 1000 mg testosteron undekonatın tek doz enjeksiyonundan sonra suprafizyolojik testosteron piklerinin görülmediğini ortaya koymuşlardır.<sup>63</sup> İntramüsküler testosteron undekonat ile daha iyi bir farmakokinetik profil elde edildiği ve plazma testosteron düzeylerinin fizyolojik değerlere geldiği halde yan etkilerin neredeyse hiç görülmediği Yassin ve ark.'nın çalışmasında gösterilmiştir.<sup>64</sup> Zitzman ve Nieschlag da sekiz yıllık deneyimlerini sundukları çalışmada i.m. TUnun güvenli ve ideal farmakokinetik özelliklere sahip olduğunu vurgulamışlardır.<sup>65</sup>

A. Morales ve ark. (2006) testosteron undekonat ile supra veya subfizyolojik konsantrasyonlara neden olmadan ögonadal serum testosteron düzeylerine benzer ve ideale yakın farmakokinetik özelliklerin görüldüğünü rapor etmişlerdir. İntramüsküler uygulama rejiminin farmakokinetik, etkinlik ve güvenlik açısından ilgili tavsiyelere uygun olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada farklı etiyolojik nedenlerle ED gelişen hastaların % 58'i tek başına testosteron undekonata cevap verdiği bildirilmiştir.<sup>66</sup> Enjektabil TUnun bilinen diğer intramüsküler testosteron esterlerine göre önemli bir avantajının hipogonadal erkeklerde suprafizyolojik ve subfizyolojik sapmalar olmadan ögonodal serum testosteron seviyelerini sağladığı başka bir çalışmada da gösterilmiştir.<sup>43</sup> Çalışmamızda testosteron undekonatın replasman amacı ile seçilmesinin önemli bir nedeni de önceki çalışmalarda gösterildiği gibi etkili, güvenli ve kolay uygulanabilir olması idi.

M. Schubert` in 2006 yılında The Aging Male 5. Dünya Kongresinde yaptığı bildiride TUnun 12 haftada bir uygulanmasının erkek hipogonadizmi için etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmıştır.<sup>27</sup> Von Eckardstein ve ark. (2002) bir faz II çalışmada yedi hipogonodal erkekte 10-12 haftalık aralarla 102 hafta boyunca i.m. TU tedavisi uygulamışlardır. Yaptıkları bu çalışma ile formülasyonun güvenilirliğini ve etkinliğini ortaya koymuşlar ayrıca testosteron düzeylerinin normal fizyolojik değerlerde kaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada tarif edilen uygulama şeması 1000 mg başlangıç dozundan sonra altıncı haftada ikinci enjeksiyon ve takip eden dozların ise 12 hafta arayla yapılması şeklindedir.<sup>67</sup> Biz çalışmamızda testosteron için serum örneklerini testosteron undekonat uygulamasından dört hafta sonra alarak preparatın

etkin olmaya devam ettiği bir süreçte serum testosteron düzeylerinin değerlendirilmesini sağlamayı amaçladık.

F. Callies ve ark. (2003) tek doz 100 mg/kg testosteron undekonat enjeksiyonu ile orşiektomize sıçanlarda en az dört hafta süreyle fizyolojik testosteron düzeylerinin sağlandığını göstermişlerdir. Testosteron undekonatın bu dozda diğer testosteron salan preparatlara göre daha üstün olduğu ve deney hayvanlarında testosteron replasmanı için etkili bir araç olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirilmişlerdir.<sup>68</sup> Bu çalışma cerrahi kastrasyon sonrası testosteron replasman tedavisinin sıçan deneylerinde kullanımı ile ilgili literatürde ulaşabildiğimiz tek yayındı ve çalışmamızda testosteron undekonat dozunun belirlenmesinde esas alındı.

Sakrifikasyon sırasındaki serum testosteron düzeyleri açısından hem A hem de B grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması ( $p=0,31$ ) 100 mg/kg i.m. testosteron undekonat ile başarılı bir androjen replasman tedavisi uygulandığını doğruladı. Literatür incelendiğinde çalışmamızın bir hayvan deneyinde replasman için bu dozda TUnun medikal kastrasyon sonrası kullanılması açısından bir ilk olduğu görülmektedir. Sakrifikasyon sırasında ölçülen serum testosteron düzeylerinin ortalaması Grup B’de  $1,98\pm0,69$  ng/ml bulunurken Grup A’da  $4,89\pm2,98$  ng/ml olması, varyasyonun yüksek olması LHRH analogu uygulanan deneklerin testosteron replasman tedavisine daha yüksek serum testosteron düzeyleri ile cevap vermesinin farklı bir çalışma ile daha ayrıntılı araştırılabileceği düşüncesindeyiz.

Shabsigh (1997) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, penil erektil dokudaki apoptotik aktivite ile androjen eksikliğinin bağlantılı olduğunu ve testosteron replasman tedavisi ile kastre erişkin sıçanların penil kavernoöz hücrelerinde yeni DNA sentezinin aktive olduğunu göstermiştir.<sup>69</sup> Ancak bu çalışma cerrahi kastrasyondan dört gün gibi kısa bir süre sonra apoptozisin yeni başlamakta olduğu doku hasarının erken döneminde testosteron replasman tedavisinin başlandığı bir modeldir. Bizim çalışmamızda ise deneklerin 35 gün süre ile kastre düzeyde serum testosteron düzeyi sağlandıktan sonra replasman başlandı. DNA sentezi araştırılmamış olmakla birlikte, bu gecikmiş dönemde bile testosteron replasman tedavisi ile apoptozisin önlenildiği elektron mikroskobu ile gösterildi.

Testosteron undekonatın etki süresinin en az dört hafta (ortalama 4-6 hafta) olduğu bilindiğinden çalışmamızda denekler ilk leuprolid asetat uygulamasından

sonraki 70. günde yani testosteron undekonat uygulamasından 4 hafta sonra sakrifiye edildi. Böylece penil doku bileşenleri üzerinde sadece ekzojen testosteronun etkin olduğu bir periyod sağlandı. Apoptotik değişiklikler cerrahi kastrasyon uygulanan Grup D' de daha belirgin olarak elektron mikroskopunda gösterildi

Lewis ve Mills (1999) testosteronun insan penil dokusu üzerine olan etkileri ile ilgili verilerin hala sınırlı olduğunu ve hayvanlar üzerinde yapılacak deneylerin androjenlerin insan üzerindeki rolünün anlaşılması için gerekli olduğunu bildirmişlerdir.<sup>70</sup> Bizim çalışmamızda penil kavernoöz dokudaki histopatolojik değişiklikler ve tedavinin kesilmesini takiben bu değişikliklerin geri dönüşümlü olup olmadığı araştırılmıştır.

Deney hayvanlarında penil dokunun normal histolojik yapısının gösterilmesi amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Maia RS. ve ark. (2006) tavşan penisinde korpus kavernoöz, korpus spongioöz ve tunika albugineadaki elastik liflerin volumetrik dansitelerini incelemişlerdir. Sonuçta endotel yakınında elastik liflerden yoğun olduğunu göstererek bu liflerin tavşanlarda ereksiyon mekanizmasında önemli bir rolü olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>71</sup> Pinheiro AC ve ark. (2000) sağlıklı sıçanların kavernoöz düz kas hücrelerinin subendotelyal alanlarına sıkıştığını ve volumetrik dansitesinin % 9,1 olduğunu göstermişlerdir. Kollajenin kalınlaşarak transvers şekilde dizilmiş demetler oluşturduğunu ve volumetrik dansitesinin % 62,7 olduğunu saptayarak trabeküllerin en yoğun komponentinin kollajen lifler olduğunu göstermişlerdir. Elastik liflerin korpus kavernoözün periferinde penisin uzun aksına paralel seyrederken daha derinde kollajenden farklı olarak transvers olarak dizildiğini ve volumetrik dansitesinin %4,9 olduğunu saptamışlardır. Çalışmada sıçan korpus kavernoözünün daha az düz kas, daha fazla miktarda fibriller kollajen içeriği ve düz kas hücrelerinin subendotelyal tabakada sıkışması ile insan korpus kavernoözünden bazı farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle ereksiyon mekanizması üzerine sıçan penis dokusu ile yapılan deneysel çalışmalarda insan penil dokusu ile arasındaki bu farklılıklar göz önünde bulundurulması gerektiğini rapor etmişlerdir.<sup>72</sup> Bizim çalışmamızda histolojik kesitlerin incelenmesinde bu uyarı dikkate alınarak değerlendirme yapıldı ve sıçandaki bulgular insan kavernoöz dokusu gibi değil kendi özellikleri gözetilerek, kendi kontrol grupları ile karşılaştırılarak yorumlandı.

Plazma testosteron düzeyi ile penil doku bileşenleri arasındaki etkileşim ve bu faktörlerin ereksiyon mekanizması ya da ED etiopatogenezi ile ilişkisini ortaya koyabilmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Hsu ve ark. (2004) kadavralardan ve EDsi olmayan, herhangi bir nedenle cerrahi uygulanan hastalardan aldıkları penil dokuları ve tunika albugineaları incelemiştir. Sonuçta kollajenin baskın olduğu alanlarda elastik liflerin düzensiz bir şekilde dağıldığını ve elastik liflerin korpus spongiosumda (glans peniste), kan damarlarının çevresinde, korpus kavernoza çevreleyen sinüzoidlerde yoğun olarak bulunduğunu rapor etmişlerdir.<sup>73</sup> Androjenlerin reseptör düzeyinde etkilerini araştıran Schultheiss ve ark. (2003) insan penil kavernoza doku hücre kültürlerine testosteron uygulamakla hücrelerin metabolik aktivitelerinin ve androjen reseptör sayısının arttığını göstererek androjenlerin korpus kavernoza düzeyinde periferik etkileri olabileceğini göstermişlerdir.<sup>74</sup> Klinik çalışmalarda çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı EDli hastalardan elde edilen kavernoza doku biyopsilerinde ise kollajende artış, elastik lif ve düz kas içeriğinde ise azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>19,20,75</sup> Jeitich ve ark. (1990) erektil disfonksiyonu olan erkeklerin korpus kavernozalarından alınan kesitlerde düz kas hücrelerinin % 42,3'ünde bazal laminada belirgin kalınlaşma, kontraktıl filamentlerde azalma, glikojende azalma ve hücre yüzeyinde daha az sayıda vezikül olduğunu saptamışlardır. Benzer değişikliklerin normal erkeklerin sadece %5,4'ünde bulunduğunu ve semptomların bu değişikliklerin artmasıyla ağırlaştığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, etiopatogenezi asıl nedenin bulunması ve cerrahiden fayda görüp göremeyeceklerinin tahmini için penil vasküler cerrahi uygulanacak adaylara operasyon öncesinde penil biyopsi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.<sup>76</sup> Waldemar ve ark. penil kavernoza doku biyopsilerinin Masson trikrom boyama ve ışık mikroskopik incelemesinde sağlıklı bireyler ile EDli hastaların kollajen ve düz kas miktarının, dağılımının benzer olduğunu ancak immünohistokimyasal incelemede EDli hastalarda elastik liflerde belirgin azalma gözlendiğini bildirmişlerdir.<sup>77</sup>

Literatüde, kastrasyon uygulanarak androjen yoksunluğunun histopatolojik sonuçlarının araştırıldığı hayvan deneyleri de bulunmaktadır. Traish ve ark. (2003) kastrasyon uyguladıkları hayvanların korpus kavernozalarında bağ doku artışı ile birlikte trabeküler düz kas demetlerinde inceltme ve düzensiz bir görünüm saptamışlardır. Böylece androjenlerin düz kasların gelişimini, bağ doku

metabolizmasını etkilediğini ve değişen doku dağılımının erektil disfonksiyona yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>61</sup>

Bilateral orşiektomi ile cerrahi kastrasyon ve leuprolid asetat (2 mg/kg) ile medikal kastrasyon uygulanan sıçanların penil dokularını inceleyen Hiroto ve ark. cerrahi kastrasyonu takiben beşinci, medikal kastrasyonu takiben 14. günde kavernöz dokuda p53 proteinini immünohistokimyasal yöntemlerle göstermişlerdir. Bu bulguya dayanarak özellikle erektil dokuda apoptozis ile ilişkili bir yeniden yapılanma olayının ve kavernöz dokuda geri dönüşümsüz yapısal değişikliklerin başladığını öne sürmüşlerdir.<sup>78</sup>

Rogers ve ark kastre edilen, kastrasyon sonrası testosteron replasman tedavisi uygulanan ve kontrol grubu olmak üzere üç farklı hayvan grubu üzerinde yaptıkları çalışmada alfa düz kas aktin boyama metodu ile üç grup arasında düz kas içeriğinde belirgin bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Bunun aksine *transmission* elektron mikroskobu ile incelendiğinde düz kas hücrelerinin morfolojileri arasında belirgin farklılıklar görüldüğünü ancak kantitatif analizlerde kastrasyon sonucu düz kas hücrelerinde değişikliğe rastlanmadığını, replasman tedavisi verilenlerle sham grubundaki bulguların benzer olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>57</sup> Bizim çalışmamızda düz kas ve bağ dokuya yönelik kantitatif analiz yapılmamış olmakla beraber kastre edilenlerde düz kas hücre yoğunluğunun azalmış olduğu histolojik kesitlerde elektron mikroskobu ile görüldü. Bağ doku ile trabeküler düz kas arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişen erektil disfonksiyonda bozukluğun geri dönebileceği patolojik aşamanın belirlenmesi tedavinin zamanlaması ve hedefi yönünden çok önemlidir ve çalışmamızın planlamasında göz önüne alınmıştır. Önceki çalışmalar incelendiğinde dokuların değerlendirilmesinde kullanılan metodlara bağlı olarak bazı farklı bulgularla karşılaşılabileceği görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise kavernöz dokudaki yapısal değişiklikler hem ışık mikroskobu hem de JEOL JEM-1400 *transmission* elektron mikroskobunda farklı tespit metodlarıyla karşılaştırmalı olarak ortaya konulmuştur. Bu özelliği ile şimdiye dek yapılan az sayıdaki çalışmadan biridir. Hem ışık hem de elektron mikroskobu kullanılması bize bulguların farklı histolojik metodlarla bir arada değerlendirilmesi olanağını sağlamıştır.

Bizim çalışmamız sonucunda medikal kastrasyon yapılan ancak testosteron replasman tedavisi verilmeyen Grup C'de kavernöz dokuda yaygın fibrozis ve buna

bağlı kavernoza sinüzoidlerde baskılanma gözlemlendi. Elastik liflerde belirgin azalma, kollajen liflerde artış ve düz kas içeriğinde dikkate değer azalma belirlendi. Bu bulgular Traish ve Yaman' ın (2003) çalışmalarındakiyle uyumlu idi. Elektron mikroskopik incelemede de ince uzun sitoplazmalı, indentasyonlu elektron dens çekirdekli aktif fibroblastların artışına bağlı olarak yaygın, kaba demetler halinde kollajen liflerin izlenmesi ayrıca düzensiz çekirdekli vakuollü sitoplazmalarıyla karakterize düz kas hücrelerin daha nadir gözlenmesi de testosteron eksikliğinin ED patogenezindeki rolünün penil kavernoza dokudaki histolojik kanıtları olarak düşünülebilir. Cerrahi kastrasyon uygulanan ancak testosteron replasman tedavisi verilmeyen Grup D'de de benzer bulguların saptanmasının yanı sıra, bu grupta apoptotik değişikliklerin daha yoğun olduğu dikkat çekti. Cerrahi ya da medikal yöntemle oluşturulan kastrasyonun yöntem ile ilişkisiz olarak penil kavernoza dokuda yapısal histolojik bozukluklara yol açtığı görüldü. TU ile replasmanı yapılan A ve B gruplarında trabeküler düz kas yapısının kontrol grubundakine benzer şekilde devam etmesi androjen replasmanının düz kas kaybını önlediğini düşündürmektedir. Bu dokularda da aktif fibroblastların yanı sıra çok sayıda mitokondri ve salgı veziküllerinin görülmesi bir yandan fibrozis gelişirken diğer taraftan testosteron replasmanı ile rejenerasyonun sağlandığını ve kavernoza dokunun histolojik yapısının korunmaya çalışıldığının göstergesi idi. Elektron mikroskopunda da replasman tedavisi uygulanan gruplarda normal elektron denslikte düz kas hücreleri ve bunlara ait oval, düzgün sınırlı, periferal yerleşimli kromatine sahip hücre çekirdeklerinin izlenmesi bu düşünceleri pekiştirmektedir.

Sham grubunun ışık ve elektron mikroskopik görüntüsü de kontrol grubuna benzer yapı sergilemekteydi ve testiküler yapıda dejenerasyona neden olmayan bir cerrahi girişimin penil kavernoza dokuyu etkilemediği ve asıl olan etkenin orşiektomiye bağlı testosteron yoksunluğu olduğu düşüncesini doğrular nitelikteydi.

Traish ve ark. (2005) androjenlerin korpus kavernozumda trabeküler düz kas gelişimi ve bağ doku proteinlerinin sentezini düzenlediklerini öne sürmüşlerdir. Androjenlerin ereksiyonu sağlamak için penil doku üzerine direkt etkilerinin olduğu, androjen eksikliğinin korpus kavernozumda metabolik ve yapısal değişiklikler ile venöz kaçağa yol açarak erektil disfonksiyona neden olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>18</sup>

Yaşlanma, iskemi, Peyronie hastalığı gibi durumlarda tunika albuginea yapısının bozulması ve kollajen miktarındaki artışa bağlı elastisitenin azalması venooklüziv

disfonksiyon nedeni olabilir.<sup>2</sup> Venooklüziv disfonksiyon venöz yetmezlik ve ED ile sonuçlanacaktır. Subtunikal bölgedeki adipozitlerin artması TA tarafından subtunikal venlerin kompresyonunu engelleyerek venöz kaçağa yol açabilir.

Cerrahi kastrasyon uygulanan tavşanların penil kavernöz dokularında subtunikal adipozit birikimini Traish ve ark. göstermişlerdir. Orşiektomi sonucu trabeküler düz kaslarda azalma, bağ dokuda artış ile penil atrofi gelişimi ve subtunikal alanda adipozitlerin birikiminin erektil disfonksiyon mekanizması ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada, androjenlerin korpus kavernozumda düz kas içeriğini ve düz kasların vazodilatatörlere cevabını arttırdığı, bağ doku metabolizmasını etkilediği, androjen eksikliğinde ise progenitor stromal hücrelerin adipozit üreten bir adipojenik yola kaydığı, düz kas hücre diferansiyasyonunun baskılandığı, programlı hücre ölümünün aksadığı ve bunların erektil disfonksiyona neden olduğu hipotezi ortaya konulmuştur. Örneklerin *transmission* elektron mikroskobu ile incelenmesinde geniş yağ damlaları, adipozitler için karakteristik olan ince sitoplazmik alanlar ve nükleusları kaybolmuş hücreler saptanmıştır. Kontrol grubundaki hayvanların penil kavernöz dokularında da her zaman birkaç adet yağ hücresi bulunmaktadır. Ancak sayı ve yaygınlığı orşiektomi uygulanmış hayvanlarda her zaman daha fazla bulunmuştur ve araştırmacılar bu hayvanların kavernöz dokularında yağ hücresi sayısındaki artışın venöz kaçağa yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>79</sup>

Androjenlerin erektil fonksiyondaki önemini dolaylı olarak çağrıştıran çalışmalarda da östrojen uygulanan erkek sıçanların penil kavernöz dokularında yağ hücreleri saptanmıştır ve östrojenin antiandrojen etki ile progenitor hücrelerde kas yerine adipozite dönüşüme neden olduğu gösterilmiştir.<sup>80,81</sup>

Rajon ve ark. (1996) testosteronun C3H1OT1/2 olarak bilinen pluripotent mezenkimal orijinli hücrelerin diferansiyasyonunu regüle ederek miyojenik diferansiyasyonunu uyardığını, adipojenik diferansiyasyonu ise baskıladığını ortaya koymuşlardır.<sup>82</sup>

Bizim çalışmamızda da kastrasyon uygulandıktan sonra replasman tedavisi verilmeyen Grup C ve Grup D'de daha yaygın olmakla beraber testosteron replasmanı uygulanan Grup A ve Grup B'de de subtunikal alanlarda, özellikle trabeküler bağ dokuda, venöz sinüslerin etrafında yağ hücre kümelerinin artışı dikkat çekici idi. Bu bulgular, testosteron eksikliğinin subtunikal adipozit birikimi ile tunika albugineanın

venooklüzyonu sağlamasında aksaklığa neden olacağı ve erektil disfonksiyona yol açacağı savunulduğu daha önce yapılmış çalışmalar ile örtüşmektedir. Subtunikal veya venöz sinüslerin çevresinde gözlediğimiz adipozit birikiminin EDde meydana gelen histopatolojik değişikliklerden biri olduğu ve ED patofizyolojisinde önemli rolü olan testosteron eksikliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Elektron mikroskobu ile de gözlenen bu adipozit artışı, EDnin ilerleyici bir durum olduğunu kanıtlayabilecek histopatolojik bulgulardan olabilir.

F grubundan alınan kesitlerde Grup G ve E'den farklı olarak venöz sinüslerde genişleme, ince fibroelastik bağ dokuda artış ve subtunikal alanda testosteron eksikliğindekinden çok daha az yoğunlukta yağ hücreleri izlendi. Bu bulgu sıçanların normal yaşam süreci boyunca yaşlanma sonucu testosteron düzeylerindeki doğal azalma süreci ile subtunikal adipozit birikimi ve diğer histopatolojik değişikliklerin yavaş yavaş başladığını düşündürmektedir.

VODnun başka bir nedeni de düz kas ekstrasellüler matriks oranındaki bozukluklardır. Korpus kavernozumlar %48 ile %55 arasında değişen yüksek bağ doku içeriğine sahip özelleşmiş bir vasküler yataktan oluşurlar. Androjen eksikliğinde bağ doku içeriğinin artması ve buna bağlı olarak venüllerin oklüzyonundaki yetersizlik sonucu ereksiyonun devamı güçleşebilir. Trabeküler yapının düzeltilip başarılı bir venooklüzyonun sağlanması ile erektil disfonksiyonun tedavisi mümkün olabilir.<sup>83</sup> Yassin ve ark. (2006) 12 hastadan oluşan sınırlı sayıda bir grupta 1000 mg testosteron undekonatı birinci gün, altıncı hafta ve sonra her 12 haftada bir i.m. olarak uygulamış ve hastaları farmakokavernozografi ile takip etmişlerdir. Testosteron undekonatın hipogonadal hastalarda venooklüziv fonksiyonda bir düzelleme sağlayarak erektil fonksiyonu arttırdıklarını öne sürmüşlerdir.<sup>84</sup>

Traish ve ark. 1999 ve 2003 yıllarında, Rogers ve ark. ise 2003 yılında yaptıkları çalışmalarda androjen eksikliğinin doku atrofisi ve trabeküler düz kaslarda hücre ölümüne neden olarak düz kas ve ekstrasellüler matriks oranlarında dengesizliğe yol açtığını ve bunun venooklüziv disfonksiyon ile sonuçlandığını öne sürmüşlerdir. Cerrahi ya da medikal kastrasyon yapılan hayvan modellerinde androjen eksikliğinin trabeküler düz kas kaybı, ekstrasellüler matriks artışı ile diffüz fibrozise ve sonuçta EDye neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Testosteron replasmanı ile vasküler düz kas gelişiminin indüklendiği ve erektil disfonksiyonun düzeldiği gösterilmiştir.<sup>85</sup>

Androjenler trabeküler düz kas gelişimi ve korpus kavernozumdaki bağ doku proteinlerinin sentezini regüle ederler. Bunun ötesinde androjenler progenitör hücrelerin adipozitlere dönüşümünü inhibe edip düz kas hücrelerine dönüşümünü stimüle ederler. Bu bulgulara dayanarak Traish (2005) ve Kim (2005) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında androjenlerin erektil fonksiyonu sağlamak için penil doku üzerine direkt bir etki oluşturduğunu, androjen eksikliğinin dorsal sinir ve endotelial morfolojide değişiklikler, trabeküler düz kas içeriğinde azalma, ekstrasellüler matrikste artış ve erektil disfonksiyon ile sonuçlanan metabolik ve yapısal dengesizlikler oluşturduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>79,86</sup> Bizim çalışmamızda da testosteron replasmanı yapılamaksızın medikal kastrasyon uygulanan C grubu ve cerrahi kastrasyon uygulanan D grubunda fibroelastik yapıdaki kavernoza dokuda yaygın fibrozis dikkati çekmekteydi. Bağ dokusu ve düz kas dağılımı incelendiğinde kastre edilen sıçanlarda elastik liflerde belirgin azalma, kollajen liflerde artma ve düz kas (kırmızı boyalı) içeriğinde dikkate değer azalma gözlemlendi (Şekil 15,16,18,19). Endotel fonksiyonu ereksiyon mekanizmasında rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Androjenler düz kas fonksiyonunu fibroelastik özelliklerini değiştirerek ya da trabeküler düz kas gevşemesini düzenleyen fizyolojik yolları etkileyerek penil kan akımını değiştirebilirler. Endotel fonksiyonu trabeküler düz kaslar ile bağ doku arasındaki dengeyi etkileyebilir. Testosteron vasküler endotelial büyüme faktörünün bir stimülatörü olarak görev yaptığından eksikliği hücresele seviyede de EDyi indükler. Testosteron eksikliğinin penil vasküler yetmezliğin patofizyolojisinde de bir rolü olabilir.<sup>87</sup> Korpus kavernozumdaki laküner alanları çevreleyen endoteldeki bozuklukların penil rijiditeyi etkilemesi beklenir. Eretil disfonksiyonu olan hastaların penil kavernoza dokularından aldıkları biyopsilerde sinüzoidleri çevreleyen endotelial hücrelerde ise fragmantasyon ve bazal laminada belirgin kalınlaşma olduğunu saptayan Aydos ve ark. (1996) bu değişikliklerin kronik vasküler yetmezliğe bağlı olabileceği yorumunu yapmışlardır.<sup>88</sup> Bizim çalışmamızda gözlenen özellikle Grup C ve Grup D'de endotelial kalınlaşma gösteren damarlarda elektron densliğin artışı, endotelial hücrelerde apoptozisi gösteren çekirdek fragmantasyonu, şişkin dejeneratif mitokondriler ve çok sayıda dens yapılar literatürü doğrular niteliktedir ancak bizim bulgularımız, hücresele düzeydeki bu histopatolojik değişikliklerin ve olasılıkla vasküler yetersizliğin temelinde kronik vasküler yetmezlikten çok testosteron eksikliğinin öncelikli rol oynadığını düşündürmektedir.

Çünkü çalışma düzenlememize göre, saptanan endotelial değişikliklerin nedeni ancak androjen eksikliği olabilir. Yukarıda anılan endotelial değişiklikler de yalnızca kastrasyon oluşturulan gruplarda gözlenmiştir. Cerrahi kastrasyon grubunda (D) bu değişiklikler medikal kastrasyondakinden (C) daha belirgin olarak gözlenmiştir (Şekil 20).

TA ereksiyonda rijiditenin sağlanması ve sürdürülmesi için temel bir anatomik yapıdır. TAnın histolojik yapısı ve kalınlığındaki değişikliklerin ereksiyondaki önemi ve androjen eksikliğinin bunlar üzerindeki etkisini gösteren çalışmalar yapılmaktadır.<sup>19,20,54,55,56,61,89</sup> Shen ve ark. (2003) serum testosteron ve dihidrotestosteron düzeyleri belirgin olarak düşük olan yaşlı sıçanlarda genç ve orta yaşta olanlara göre tunika albugineanın daha ince olduğunu göstermişlerdir.<sup>55</sup> Peyroni hastalığı ve VOD olan hastaların TA ve korpus kavernozumlarının *transmission* elektron mikroskobu ve immunohistokimyasal yöntemlerle incelendiği bir çalışmada patolojik tunika albugineaların iki grupta da fibrotik reaksiyona benzer ultrayapısal değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. Patolojik TAda fibröz doku ve amorf ekstrasellüler matriksin artmış olduğu ayrıca amorf materyalin glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluştuğu gözlenmiştir. Düzensiz kollajen doku, kısmen parçalanmış ekstrasellüler ve intrasitoplazmik lifler görülmüştür. Peyroni hastalığı ve VOD olan hastaların tunika albuginealarında tip I/III kollajen oranında artış, bunun ötesinde tip V kollajen üretiminde fibroblast sayısı ile paralel bir artış gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise fibroblast izlenmemiştir.<sup>89</sup> Kastre edilen ve testosteron tedavisi verilen gruplar arasında venooklüziv mekanizmalarda belirlenen farkın bir nedeninin de tunika albugineadaki yapısal değişiklikler (doku kompliyansı) olduğunu gösteren bir çalışma Mills ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır.<sup>70</sup>

ED mekanizmasında önemli rolü olan TAda gelişen dejeneratif ve atrofik değişiklikler vasküler EDli hastalarda TAnın subluksasyonuna ve gevşemesine neden olur. A. Shafik ve ark. (2005) TA üzerine yapılan bir insizyonla bu yapıdaki bozukluğu düzelttiklerine dair yeni bir cerrahi teknik tanımlamışlardır.<sup>90</sup> Ancak bu uygulama dokunun histolojik yapısındaki bozulmaları düzelteren bir teknik değildir. Androjen eksikliği devam ettikçe TAdaki dejeneratif değişikliklerin sürmesi kaçınılmazdır. TAda meydana gelen histopatolojik değişikliklerin androjen eksikliğine bağlı olduğu

gösterilebilir ise tek başına testosteron tedavisi ile TAya bağlı faktörler düzeltilerek EDnin tedavisine katkı sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda elde edilen en önemli bulgulardan biri de hangi yöntemle olusa olsun kastre edilen ve androjen yoksunluğu oluşturulan sıçanların tunika albuginealarında belirgin incelmeye gözlenmesidir. Ayrıntılı incelemede ise kastrasyon sonrası testosteron replasmanı yapılmayan gruplarda tunika albugineadaki elastik liflerin yerini kollajen liflerin aldığı gözlemlendi. Grup C ile kontrol grubu G arasında, benzer şekilde grup D ile G arasında TA kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,001$ ;  $p=0,005$ ). Bu bulgu cerrahi ya da medikal kastrasyonun TAnın histolojik yapısını erektil disfonksiyona yol açabilecek düzeyde etkilediğinin göstergesi olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Medikal kastrasyon sonrası replasman tedavisi verilen grup A ile replasman tedavisi verilmeyen grup C'ye ait örneklerde TA kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,014$ ). Benzer şekilde grup B ile grup D'ye ait örneklerde TA kalınlıkları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Bu bulgular testosteronun TA yapısının korunması ve dolayısı ile ereksiyon mekanizmasındaki önemini göstermektedir. Histolojik kesitlerde de C ve D gruplarında TAnın düzensiz ve ince olduğu (Şekil 15) görülürken, replasman tedavisi verilen A ve B gruplarında TAnın Şekil 8 ve 11'de görüldüğü gibi düzgün olduğu, kontrol grubu (Şekil 27) ile benzer histolojik özelliklerin replasman tedavisi ile tekrar kazanıldığı gösterildi. Grup A ile kontrol grubu G'nin TA kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,172$ ). Benzer şekilde grup B ile G arasında da anlamlı fark yoktu ( $p=0,086$ ). Bu bulgu kastrasyon sonrası uygun androjen replasman tedavisi ile tunika albugineanın histolojik yapısının korunduğunu veya kastrasyon ile oluşan yapısal değişikliklerin anlamlı düzeyde geri dönüşümünün sağlanabileceğinin göstergesidir. A ve B gruplarında uzunca sayılabilecek bir kastrasyon periyodundan sonra başlanan TU replasman tedavisi sonucunda histolojik kesitlere ait örneklerde de görüldüğü gibi TAnın normal morfolojisini büyük ölçüde kazandığı saptandı. Bu bulgu her hangi bir nedenle hipogonadizm gelişen hastalarda gecikmiş androjen replasmanı ile bile geri dönüşüm olabileceğini göstermektedir.

Sham grubu ve kontrol grubundaki tunika albuginea kalınlıklarında farklılık bulunmaması ( $p=0,056$ ) bilateral orşiektomi dışındaki skrotal ve funiküler cerrahi

girişimlerin tunika albugineanın histolojik yapısını etkilemediğini göstermiştir ve bu girişimlerin erektil disfonksiyona yol açmayacağını da bir göstergesidir.

Androjen eksikliği sonucu meydana gelen histopatolojik değişiklikler ve androjen replasman tedavisi ile bu değişikliklerin büyük oranda geri dönmesi yapısal faktörlerin ED etiopatogenezinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Traish'e göre (2006) herhangi bir nedene bağlı gelişen androjen eksikliği, dokunun fibroelastik yapısında değişikliğe yol açarak erektil disfonksiyona neden olabilir ve bu bozukluk tek başına PDE<sub>5</sub> inhibitörleri ile geri döndürülemez. Çünkü androjen eksikliğinde erektil disfonksiyon sadece nitrik oksit yokluğuna bağlı değil daha çok dokunun yapısal ve hücresel dağılımındaki bozukluğa bağlı gelişmiştir.<sup>85</sup> Androjenler, penil dokuda nitrik oksit sentaz izoformlarını, fosfodiesterazları ve iyon kanallarının aktivitelerini, düz kas hücrelerinin ve stromal hücrelerin diferansiyasyonunu düzenlerler. PDE<sub>5</sub> inhibitörlerinin ED tedavisinde son derece güvenli ve etkili olduğu düşünülse de, yapılan incelemelerde yan etkilerden dolayı ya da yeterli etki göstermediği için hastaların yaklaşık %50'sinin tedaviyi bıraktığı belirlenmiştir.<sup>91,92</sup> PDE<sub>5</sub> inhibitörlerine cevap vermeyen EDli olgularda etiolojide testosteron eksikliğinin düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. İlerleyen yaşlarda serum testosteron düzeylerinde azalma ve buna paralel erektil disfonksiyonda artış görülmesi, testosteron replasmanının ED tedavisinde etkili olabileceğinin düşünülmesine neden olmuştur.<sup>54</sup>

Klinik uygulamalarda, erektil disfonksiyonun etiopatogenezinde çalışmamızda da gösterildiği gibi testosteron eksikliği ve bu eksilik sonucunda penil kavernöz doku ve tunika albugineada oluşan histopatolojik bozuklukların temel rol oynadığı hipotezinden yola çıkarak çeşitli nedenlere bağlı erektil disfonksiyon sorunu olan hastaların tedavi yaklaşımlarında yeni bir anlayış geliştirilebilir. Bu durumlardan biri olan venooklüziv disfonksiyonda tunika albugineanın venooklüzyonu sağlamasındaki bozukluğun asıl nedeni testosteron eksikliği sonucu elastik lif kaybı, kalınlığının azalması ve subtunikal adipozit birikimi olup bu durum gecikmiş bile olsa testosteron replasman tedavisi ile düzeltilebilir.

Çalışmamızın bir başka bulgusu testosteron eksikliğinde endotelial ve venöz sinüzoidal yapılarda histopatolojik bozuklukların geliştiğinin gösterilmesidir. Testosteron eksikliğidurumlarında replasman tedavisi ile endotel yapı ve fonksiyonu

düzeltilbilir ve vasküler endotelial yetmezliğe bağlı ED olan hastalar testosteron replasman tedavisinden fayda görebilir.

Testosteron replasman tedavisi genel bilgilerde Tablo 1’de belirtilen ve testosteron eksikliğine neden olan bilateral testiküler travma, soliter testiste orşiektomi, orşit, inmemiş atrofik testisler, bilateral testis torsiyonu, radyoterapi, kanser kemoterapisi gibi primer testiküler yetmezlik olgularında ayrıca hipopituitarizm, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar gibi sekonder testiküler yetmezliklerde ya da son dönem böbrek yetmezliği, Tip 2 diyabetes mellitustaki gibi EDnin mekanizmasının tam olarak anlaşılamadığı sistemik hastalıklarda fizyolojik serum testosteron düzeylerini sağlamada etkilidir. Gecikmiş dönemde bile uygulansa penil kavernöz doku ve ereksiyon mekanizmasında önemli rolleri olan kavernözal düz kaslar, elastik lifler, tunika albuginea, venöz sinüsler gibi dokulardaki histopatolojik değişikliklerin ve apoptozisin ilerlemesini önleyebilir ya da geri döndürebilir.

Bizim çalışmamızda penil kavernöz dokudaki elastik lifler, kollajen lifler, venöz sinüsler ve hücre düzeyinde saptadığımız histopatolojik değişiklikler, daha önce yapılan çalışmalardaki bulgularla paralellik göstermektedir. Mevcut çalışmalardan farklılıkları ise 5,2 mg/kg leuprolid asetat ile medikal kastrasyon, cerrahi kastrasyon ve replasman modellerinin bir arada sunulması, bu grupların tümünün tek bir çalışmada aynı elektron mikroskobu ile incelenmesi ve değerlendirmede JEOL JEM-1400 tipi *transmission* elektron mikroskobu kullanılması, medikal kastrasyon uygulananlara TU ile replasman tedavisinin ilk kez uygulanmasıdır. Literatür incelendiğinde penil kavernöz doku ve tunika albugineanın *transmission* elektron mikroskobu ile değerlendirilgi farklı çalışmalar olmakla birlikte<sup>93-98</sup> daha yeni bir teknoloji olan ve daha yüksek çözünürlüğü olan JEOL JEM-1400 model elektron mikroskobu ile bizim çalışma planımıza benzer başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Sıçan, medikal ya da cerrahi kastrasyon ve replasman uygulanan hayvan deneyleri için uygun bir denektir.
2. Bilateral skrotal orşiektomi ciddi komplikasyon oluşturmadan ve 24 saat gibi kısa bir sürede kastrasyon sağlar. Çalışmamızda bu durum serum testosteron düzeyleri ile kanıtlanmıştır.
3. Leuprolid asetat ile medikal kastrasyon ilaca devam edildiği sürece cerrahi kadar etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen bir metoddur ve sıçanlarla planlanan hayvan deneylerinde, çalışmamızda etkinliği biyokimyasal ve histopatolojik olarak kanıtlanan 5,2 mg/kg dozunda kullanılabilir. Medikal kastrasyon sonrası henüz LHRH analogunun etki süresi devam ederken testosteron replasman tedavisi uygulanan deneklerde daha yüksek serum testosteron düzeylerine ulaşılabilir ve bu durumun hücre kültürlerinde androjen reseptör düzeyinde ya da hipotalamohipofizer gonadal sistemde daha ileri çalışmalarla araştırılması yararlı olabilir.
4. Çalışmamız hem cerrahi kastrasyon hem de medikal kastrasyonun penil kavernöz dokuda yaygın fibrozis, subtunikal adipozit birikimi, venöz sinüslerde daralma, apopitozis ve tunika albugineada incelme gibi doku düzeyinde bozukluklara yol açtığı görüldü. Erektile disfonksiyonun etiopatogenezinde bu histopatolojik yapısal değişiklikler temel rol oynadığı düşünüldü.
5. İnamüsküler testosteron undekonat sıçanların denek olarak kullanıldığı deneysel çalışmalarda 100 mg/kg dozunda kullanılacak uygun bir ajandır.
6. Testosteron replasman tedavisi, kastrasyondan sonra ya da herhangi bir etiyolojik nedene bağlı gelişen hipogonadizmde gecikmiş dönemde bile uygulansa penil kavernöz doku ve ereksiyon mekanizmasında önemli rolleri olan kavernözal düz kaslar, elastik lifler, tunika albuginea, venöz sinüsler gibi dokulardaki histopatolojik değişikliklerin ve apopitozisin ilerlemesini önler ya da geri döndürebilir.
7. Testosteron eksikliğinde endotelial ve venöz sinüzoidal yapısal bozuklukların geliştiği ve bu bozuklukların testosteron replasman tedavisi ile

düzelmediği görüldüğünden endotelial fonksiyon bozukluğunda gelişen erektil disfonksiyonun tedavisinde alternatif olabilir.

8. Testosteron eksikliğinin TA yapısında bozukluk ve kalınlığında azalmanın yanı sıra subendotelial alanda adipozit birikiminde artışa neden olduğunun histopatolojik kanıtları çalışmamızda ışık ve elektron mikroskopunda gösterildi. Bu değişiklikler TAnın veoklüzyonu sağlamasında yetersizlik sonucunda EDye neden olabilir. Venoklüziv disfonksiyonun tedavisinde testosteron replasman tedavisi, tunika albugineada testosteron yoksunluğuna bağlı bozuklukları düzeltecek bir tedavi alternatifi olabilir.
9. Deneysel çalışmalara ilaveten özellikle insanlarda klinik, laboratuvar, histopatolojik ve immünohistokimyasal araştırmaların eş zamanlı yapılacağı yeterli sayıda ve kontrollü çalışmaların sayıları arttıkça erektil disfonksiyon ve ilişkili bir çok hastalığın tedavisinde zaten kullanılmakta olan androjenler nedene yönelik, daha güvenle kullanılacak bir seçenek olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y.** Guidelines on Erectile Dysfunction. *European Association of Urology* **2007**; 4-17.
2. **Anafarta K.** Penil Ereksiyon ve Empotans. Ed. **Özdiler E, Aydos K.** *Klinik Androloji*, 1. Baskı, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, **2000**: 337-377
3. **Alp T, Vatandaşlar F.** Anatomi. Ed. **Tellaloğlu S, Kadioğlu A.** *Erkek seksüel disfonksiyonu Androloji Serisi-1*, 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, **2000**: 31-32.
4. **Tanagho EA.** Anatomy of the lower urinary tract. Ed. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughn ED. *Campbell's Urology*, 7th Ed, Philadelphia: WB Saunders Company, **1998**: 99-123.
5. **Devine CJ Jr, Angermeier KW.** Anatomy of the penis and the male perineum. *AUA Update Series*, **1994**: 13 (2,3): 10-23.
6. **Brooks JD.** Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia Ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ. *Campbell's Urology*, 8th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, **2002**: 55
7. **Lue T, Giuliano F, Houry S, Rosen R.** Sexual Dysfunctions in Men. *Clinical Manual of Sexual Medicine*, 2<sup>nd</sup> Ed. Health Publications Ltd, **2004**.
8. **Bircan K.** Üriner Sistem Embriyolojisi. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları Sınavı III. Hazırlık Kursu Ders Notları Kitabı*, 1. Baskı, İstanbul: Kongre Basımevi, **2006**: 21-30
9. **Sarıkaya Ş.** Genital Embriyoloji. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları Sınavı III. Hazırlık Kursu Ders Notları Kitabı*, 1. Baskı, İstanbul: Kongre Basımevi, **2006**: 31-36
10. **Ross MH, Wojciech P, Pawlina MP.** Male Reproductive Systeem. *Histology, a text and atlas, with correlated and molecular biology*. 5<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams and Wilkins, **2004**:757
11. **Eroschenko VP.** Histoloji Atlası (fonksiyonel ilişkileriyle). Ed. **Deniz R.** Palme Yayıncılık. 9<sup>th</sup> Ed. **2001**; 296.
12. **Stevens A, Lowe J.** Human Histology. 2<sup>nd</sup> Ed. Barcelona: Mosby, **1997**
13. **Hsu GL, Brock G, von Heyden B, Nunes L, Lue TF, Tanagho EA.** The distribution of elastic fibrous elements with the human penis. *J Urol* **1994 May**; 73(5): 556-71

14. **Yaman Ö.** Ereksiyon Fizyolojisi. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları Sınavı III. Hazırlık Kursu Ders Notları Kitabı*, 1. Baskı, İstanbul: Kongre Basımevi, **2006**: 279
15. **Lewis RW, Fulg-Mayer KS, Bosh R, Fulg-Mayer AR, Laumann EO, Lizza E, Martin- Morales A.** Seksüel Disfonksiyonun Tanımı, Sınıflaması ve Epidemiyolojisi. Ed. Lue TF, Basson R, Rosen R, Giulliono F, Khoury S, Montorsi F. Türkçe Basım Ed. Kadioğlu A, Usta MF, Semerci B, Aşçı R, Yaman Ö, Orhan İ, Çayan S, Cangüven Ö. *Seksüel Tıp Erkek ve Kadında Seksüel Fonksiyon Bozuklukları*. 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., **2006**: 50-58.
16. **Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R.** Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *The Lancet Series* **2007**; 369: 597-611.
17. **McVary KT.** Seksüel Fonksiyon ve Üretimde Değişiklikler. Ed. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Türkçe Çeviri Ed. Sağlık Y. Çeviri. Doran Ş. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2004**: 291-295.
18. **Traish AM, Kim N.** The physiological role of androgens in penile erection: Regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sexual Med* **2005**; 2: 759-770.
19. **Karadeniz T, Topsakal M, Aydoğmuş A, Gülgün C, Aytakin Y, Başak D.** Correlation of ultrastructural alterations in cavernous tissue with the clinical diagnosis vasculogenic impotence. *Urol Int* **1996**; 57: 58-61.
20. **Mersdorf A, Goldsmith PC, Diedrichs W, Padula CA, Lue TF, Fishman IJ, Tanagho EA.** Ultrastructural changes in impotent penile tissue: A comparison of 65 patients. *J Urol* **1991**; 145: 749-758.
21. **Rogers RS, Graziottin TM, Lin CM, Kon YW, Lue TF.** Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus mediated VEGF gene therapy prevent and reverse vasculogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res* **2003**; 15: 26-37.
22. **Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R.** Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *The Lancet Series*, **2007**; 597-611.
23. **Goldstein I.** Androgen physiology in sexual medicine. *Sexuality and Disability*, **2004**; 22(2): 165-169.
24. **Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, Buvat J.** The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* **2006**; 60(9): 1087-1092.
25. **Winters SJ.** Current status of testosterone replacement therapy in men. *Arch Fam Med* **1999**; 8(3): 257-263.

26. **Morales A.** Androgen replacement therapy and prostate safety. *European Urology* **2002**; 41: 113-120.
27. **Schubert M.** Clinical experience with a new long-acting injectable testosterone undecanoate. *The 5th World Congress on The Aging Male Webcast 2006* Erişim: ([http://www.agingmale2006.com/abstracts/abs\\_sag\\_long-acting\\_vs\\_standart\\_testosterone](http://www.agingmale2006.com/abstracts/abs_sag_long-acting_vs_standart_testosterone)) . Erişim tarihi: 22.11.2006
28. **Allan CA, McLachlan RI.** Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clinical Endocrinology* **2004**; 60: 653-670.
29. **Kumar P, Pati J.** History of orchidectomy-From Chronos to Nobel Prize. *European Urology Supp 4*, **2005**; 3: 240.
30. **Par Pharmaceutical Companies, Inc. ,** Leuprolide acetate. *Daily Med Current Medication Information*. Erişim: (<file:///G:/DailyMed/About/DailyMed.htm>). Erişim tarihi: 12.2.2007
31. **Okada H, Heya T, Ogawa Y, Toguchi H, Shimamoto T.** Sustained pharmacological activities in rats following single and repeated administration of once a month injectable microspheres of leuprolide acetate. *Pharm Res* **1991**; 8(5): 584-587.
32. **Ravivarapu HB, Moyer KL, Dunn RL.** Sustained activity and release of leuprolide acetate from an in situ forming polymeric implant. *APPS Pharm Sci Tech* **2000**; 1(1): 1.
33. **Ogawa Y, Okada H, Heya T, Shimamoto T.** Controlled release of LHRH agonist, leuprolide acetate, from microcapsules: serum drug level profiles and pharmacological effects in animals. *J Pharm Pharmacol* **1989**; 41(7): 439-444.
34. **Ravivarapu HB, Moyer KL, Dunn RL.** Parameters affecting the efficacy of a sustained release polymeric implant of leuprolide. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**; 194: 181-191.
35. **Tunn UW, Borgelloni U, Cosciani S, Fiaccavento G, Pagano F.** Comparison of LHRH analogue 1-month depot and 3-month depot by their hormonal levels and pharmacokinetic profile in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* **1998**; 1: 9-16.
36. **Lau HL, Zhu XM, Leung PC.** Detection of mRNA expression of gonadotropin-releasing hormone and its receptor in normal and neoplastic rat prostates. *Int J Oncol* **2001**; 19: 1193-1201
37. **Tieva A, Bergh A, Damber JE.** The clinical implications of the difference between castration, gonadotropin releasing-hormone (GnRH) antagonists and agonist treatment on the morphology and expression of GnRH receptors in the rat ventral prostate. *BJU Int* **2003**; 91: 227-233.
38. **Labrie F.** Medical castration with LHRH agonists: 25 years later with major benefits achieved on survival in prostate cancer. *J Androl* **2004**; 25(3): 305-313.

39. **Labrie F, Candas B.** Androgen blockade in prostate cancer. *The Lancet* **2000**; 336: 341-342.
40. **Gooren JG, Bunck CM.** Androjen replacement therapy. Present and Future. *Drugs* **2004**; 64(17): 1861-1891.
41. **Sarosdy MF.** Testosterone replacement for hypogonadizm after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* **2007**; 109: 536-541.
42. **Shankar US, Wu F CW.** Drug insight: testosterone preparations. *Nature Clinical Practice Urology* **2006**; 3: 653-665.
43. **Morales A, Nieschlag E, Schubert M, Yassin AA, Zitzmann M, Oettel M.** Clinical experience with the new long-acting injectable testosterone undecanoate. Report on the educational symposium on the occasion of the 5th World Congress on the Aging Male, 9-12 February 2006, Salzburg-Austria. *The Aging Male*, **2006**; 9(4): 221-227.
44. **Shamloul R, Ghanem H, Fahmy I.** Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PEDAM: a pilot study. *J Sex Med* **2005**; 2: 559-564.
45. **Ebert T, Jockenhovel F, Morales A, Shabsigh R.** The current status of the therapy for symptomatic late-onset hipogonadizm with transdermal testosterone gel. *Eur Urol* **2005**; 47: 137-146.
46. **Buvat J, Lemaire A.** Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* **1997**; 158: 1764-1767.
47. **Gooren L.** New insights into androgen treatment of erectile dysfunction. *Indian J Urol* **2006**; 22: 231-234.
48. **Getmann M, Berrett DM, Nehra A.** Androgen replacement therapy; fact and folly. *AUA Update Series* **1999**; 15: 10.
49. **Luna GL.** *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3th Ed, New York: Van Nostrad Reinhold Company, **1972**; 53.
50. **Kaya M.** Elektron mikroskopi teknikleri. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **1984**; 9(1): 1-21.
51. **Milloning G.** Advantages of a phosphate buffer for O<sub>5</sub> O<sub>4</sub> solutions in fixation. *J App Phy* **1961**; 1632-1637.
52. **Armağan A, Kim NN, Goldstein I, Traish AM.** Dose-response relationship between testosterone and erectile function: Evidence for the existence of a critical threshold. *J Androl* **2006**; 27(4): 517-526.

53. **Amar E, Grivel T, Hamidi K, Lemaire A, Guiliano F.** Ageing men's sexual functions decline and erectile dysfunction (ED) increase. *Prog Urol* **2005**; 15: 6-9.
54. **Gooren JG, Saad F.** Recent insights into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. *Asian J Androl* **2006**; 8(1): 3-9.
55. **Shen ZJ, Zhou XL, Lu YL, Chen ZD.** Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure. *Asian J Androl* **2003**; 5: 33-36.
56. **Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim NN.** Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: A potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl* **2005**; 26: 242-248.
57. **Rogers RS, Graziottin TM, Lin CM, Kan YW, Lue T.** Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res* **2003**; 15: 26-37.
58. **Giuliano F, Rampin O, Schirar A, Jardin A, Rousseau JP.** Autonomic control of penile erection: modulation by testosterone in the rat. *J Neuroendocrinol* **1993**; 677-683.
59. **Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I.** Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* **1999**; 140: 1861-1868.
60. **Zanato VF, Martins MP, Anselmo-Franci JA, Petenusci SO, Lamano-Carvalho TL.** Sexual development of male wistar rats. *Brazilian J Med Biol Res* **1994**; 27: 1273-1280.
61. **Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I.** Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl* **2003**; 24(3): 381-387.
62. **George DJ, Dionne CA, Jani J, Angeles T, Murakata C, Lamb J, Isaacs JT.** Sustained in vivo regression of Dunning H rat prostate cancers treated with combinations of androgen ablation and Trk tyrosine kinas inhibitors, CEP-751 (KT-6587) or CEP-701 (KT-5555). *Cancer Research* **1999**; 2395-2401.
63. **Behre HM, Abshagen K, Oettel M.** Intramuscular injection of testosterone undecanoate for treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Eur J Endocrinol* **1999**; 140: 414-419.
64. **Yassin AA, Heubler D, Saad F.** Long-acting testosterone undecanoate for parenteral testosterone therapy. *Future Drugs-Therapy* **2006**; 3(6): 709-721.
65. **Zitzmann M, Nieschlag E.** Hormone substitution in male hypogonadism. *Molecular and Cellular Endocrinology* **2000**; 161: 73-88.

66. **Morales A, Nieschlag E, Schubert M, Yassin A. A, Zitzmann M, Oettel M.** Clinical experience with the new long-acting injectable testosterone undecanoate. *The Aging Male* **2006**; 9(4): 221-227.
67. **Von Eckardstein S, Nieschlag E.** Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* **2002**; 23: 419-425.
68. **Callies F, Kollenkirchen U, von zur Mühlen C, Tomaszewski M, Beer S, Allolio B.** Testosterone undecanoate: A useful tool for testosterone administration in rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **2003**; 11: 203-208.
69. **Shabsigh R.** The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol* **1997**; 15: 21-26.
70. **Mills TM, Dai Y, Stopper VS, Lewis RW.** Androgenic maintenance of the erectile response in the rat. *Steroids* **1999**; 64: 605-609.
71. **Maia RS, Babinski MA, Figueiredo MA, Chagas MA, Costa WS, Sampaio FJ.** Concentration of elastic system fibers in the corpus cavernosum, corpus spongiosum, and tunica albuginea in the rabbit penis. *Int J Impot Res* **2006**; 18(2): 121-125.
72. **Pinheiro AC, Costa WS, Cardoso LE, Sampaio FJ.** Organization and relative content of smooth muscle cells, collagen and elastic fibers in the corpus cavernosum of rat penis. *J Urol* **2000**; 164(5): 1802-1806.
73. **Hsu GL, Hsieh CH, Wen HS, Hsu WL, Wu CH, Fong TH, Chen SC, Tseng GF.** Anatomy of the human penis: The relationship of the architecture between skeletal and smooth muscles. *J Androl* **2004**; 25(3): 426-431.
74. **Schultheiss D, Badalyan R, Pilatz A, Gabouev AI, Schlote N, Wefer N, von Wasielewski R, Mertsching N, Sohn M, Stief CG, Jonas U.** Androgen and estrogen receptors in human corpus cavernosum penis: immunohistochemical and cell culture results. *World J Urol* **2003**; 21(5): 320-324.
75. **Yaman Ö, Yılmaz E, Bozlu M, Anafarta K.** Alterations of intracorporeal structures in patients with erectile dysfunction. *Urologia Internationalis* **2003**; 71: 87-90.
76. **Jevtich MJ, Khawand NY, Vidic B.** Clinical significance of ultrastructural findings in the corpora cavernosa of normal and impotent men. *J Urol* **1990**; 143(5): 1379-1380.
77. **Costa WS, Carrerete FB, Horta WG, Sampaio FJB.** Comparative analysis of the penis corpora cavernosa in controls and patients with erectile dysfunction. *BJU International* **2006**; 97: 567-569.

78. **Yamamoto H, Sasaki S, Tatsura H, Umemoto Y, Kubota H, Kamiya H, Kawai T, Kang K, Kohri K.** Penile apoptosis in association with p53 under lack of testosterone. *Urol Res* **2004**; 32: 9-13.
79. **Traish AM, Kim N.** Weapons of penile smooth muscle destruction: Androgen deficiency promotes accumulation of adipocytes in the corpus cavernosum. *The Aging Male* **2005**; 8(3/4): 141-146.
80. **Goyal HO, Braden TD, Williams CS, Dalvi P, Williams JW, Srivasta KK.** Exposure of neonatal male rats to estrogen induces abnormal morphology of the penis and loss of fertility. *Reprod Toxicol* **2004**; 18: 265-274.
81. **Goyal HO, Braden TD, Williams CS, Dalvi P, Mansour M, Williams JW.** Estrogen induced abnormal accumulation of fat cells in the rat penis associated loss of fertility depends upon estrogen exposure during critical period of penile development. *Toxicol Sci* **2005**; 87(1): 242-254.
82. **Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzales-Cadavid NF, Bhasin S.** Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* **2003**; 144(11): 5081-5088.
83. **Park J-K, Moreland RB, Nehra A.** The role of oxygen tension in penile erection and its relationship to erectile dysfunction. *Digital Urology Journal (Electronic Journal)* **2007**; Erişim: (<http://www.duj.com/nehra.htm>) Article- Genitalia-5. makale. Erişim tarihi: 06.08.2008.
84. **Yassin AA, Saad F, Traish AM.** Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: A series of case reports. *J Sexual Med* **2006**; 3(4): 727-735.
85. **Traish AM.** Clinical experience with testosterone treatment in sildenafil non-responders. *The Aging Male Webcast* Erişim: ([www.agingmale2004.com/transcript-traish.htm](http://www.agingmale2004.com/transcript-traish.htm)) **2004**. Erişim tarihi: 22.11.2006
86. **Taish A, Kim N.** The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med* **2005**; 2(6): 759-770.
87. **Mills JN, Barqawi A, Koul S, Koul H, Meacham RB.** The molecular basis of erectile dysfunction: From bench to bedside. *Reviews in Urology* **2005**; 7(3): 128-134.
88. **Aydos K, Baltacı S, Sağlam M, Tanyolaç A, Anafarta K, Göğüş O.** Ultrastructural changes of corpora in vascular erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol* **1996**; 28(3): 375-385.
89. **Gentile V, Modesti A, La Pera G, Vasaturo F, Modica A, Prigiotti G, Di Silverio F, Scarpa S.** Ultrastructural and immunohistochemical characterization of the tunica albuginea in Peyronie's disease and veno-occlusive dysfunction. *J Androl* **1996**; 17(2):96-103.
90. **Shafik A, Shafik I, El Sibai O, Shafik AA.** Tunica albuginea overlapping: a novel technique for the treatment of erectile dysfunction. *Andrologia* **2005**; 37: 180-184.

91. **Park K, Ku JH, Kim SW, Paick JS.** Risk factors in predicting a poor response to sildenafil citrate in elderly men with erectile dysfunction. *BJU Int* **2005**; 95: 366-370.
92. **de Tejada IS.** Therapeutic strategies for optimizing PDE-5 inhibitor therapy in patients with erectile dysfunction considered difficult or challenging to treat. *Int J Impot Res* **2004**; 16(1): 40-42.
93. **Gentile V, Modesti A, Lapera G, Vasaturo F, Modica A, Prigotti G, Di Silverio F, Scarpa S.** Ultrastructural and immunohistochemical characterization of the tunica albuginea in Peyronie's disease and veno-occlusive dysfunction. *J Androl* **1996**; 17(2): 96-103
94. **Başar M. M, Sargon M. F, Basar H , Atan A, Ak F ,Çelik H. H ,Başar R, Akalln Z.** Comparative study between corpus cavernosum-Electromyography findings and electron microscopy of cavernosal muscle biopsies in erectile dysfunction patients *International J Urol* **2007**; 5(3): 252-255
95. **Akkuş.E, Carrier S, Baba K, Hsu G. L, Padma-Nathan H, Nunes L, Lue T.F.** Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence *BJU Int* **2003**; 79(1):47-53
96. **G-L Hsu.** Hypothesis of human penile anatomy, erection hemodynamics and their clinical applications. *Asian J Androl* **2006**: 8 (2);225-234
97. **Yassin A. A, Saad F.** Testosterone and Erectile Dysfunction *J Androl* **2008** Erişim: <http://www.andrologyjournal.org/cgi/rapidpdf/jandrol> Erişim tarihi: 20.08.2008
98. **Traish A. M, Goldstein I, Kim N.** Testosterone and Erectile Function: From Basic Research to a New Clinical Paradigm for Managing Men with Androgen Insufficiency and Erectile Dysfunction. *European Urology* **2003**; 52(1): 54 - 70

## 8. ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Onur ÖZBİLEN
- Doğum Tarih ve Yeri** : 13.05.1971 İSKENDERUN
- Medeni Durumu** : Evli
- Adres** : Yeşilyurt mah. İbo Osman Cad. Murat Apt.  
No:184 Kat:5 D: 15 Seyhan-ADANA
- Telefon** : 5359434489
- Fax** : -
- E-Mail** : [onurbilen@hotmail.com](mailto:onurbilen@hotmail.com)
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
- Varsa Mezuniyet Derecesi** : -
- Görev Yerleri** : Muş Bulanık Yoncalı Sağlık Ocağı  
Başkent Üniversitesi İskenderun Diyaliz  
Merkezi
- Dernek Üyelikleri** : Çukurova Üroloji Derneği
- Alınan Burslar** : -
- Yabancı Dil(ler)** : İngilizce