



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**MESANE BOYNU OBSTRÜKSİYONU (HAFİF VE ORTA  
DERECEDE) VE HİPERKOLESTEROLEMİ SONUCU  
GELİŞEN EREKTİL DİSFONKSİYONUN ALTINDA  
YATAN MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**

**Ecz. Nur BAYATLI**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Serap GÜR**

**2015- ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Doktora Programı

çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından  
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/05/2015



Prof. Dr. Melih ALTAN

Ankara Üniversitesi

Eczacılık Faköltesi

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Serap GÜR

Ankara Üniversitesi

Eczacılık Faköltesi



Prof. Dr. Mustafa ARK

Gazi Üniversitesi

Eczacılık Faköltesi



Prof. Dr. Tuna KARAHAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Faköltesi

Doç. Dr. Alp Özgür AKDEMİR

Ankara Numune Hastanesi



## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Kabul ve Onay                                                                                                                                           | ii        |
| İçindekiler                                                                                                                                             | iii       |
| Önsöz                                                                                                                                                   | vi        |
| Tablolar ve Şekiller                                                                                                                                    | vii       |
| Simgeler ve Kısaltmalar                                                                                                                                 | ix        |
| <br>                                                                                                                                                    |           |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                                                                                                         | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Alt Üriner Sistem Semptomları (LUTS) / Benign Prostatik Obstrüksiyon (BPO) ve Eretil Disfonksiyon (ED)'in Prevelansı ve Aralarındaki İlişki</b> | <b>1</b>  |
| <b>1.2. Penil Ereksiyonun Mekanizması</b>                                                                                                               | <b>3</b>  |
| <b>1.3. Penil Ereksiyon ve ED</b>                                                                                                                       | <b>6</b>  |
| <b>1.4. Penil Ereksiyonun Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi</b>                                                                                          | <b>7</b>  |
| <b>1.5. Ereksiyondaki Hormonal Faktörler</b>                                                                                                            | <b>9</b>  |
| <b>1.6. Penis Düz Kas (KorpusKavernosum) Fonksiyonu</b>                                                                                                 | <b>9</b>  |
| <b>1.7. Prostat Bezi</b>                                                                                                                                | <b>11</b> |
| <b>1.8. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)</b>                                                                                                           | <b>13</b> |
| <b>1.9. Benign Prostat Genişlemesi (Benign Prostatic Enlargement, BPE)</b>                                                                              | <b>14</b> |
| <b>1.10. Benign Prostatik Obstrüksiyon (BPO)</b>                                                                                                        | <b>14</b> |
| <b>1.11. Mesane Boşaltım Fonksiyonu</b>                                                                                                                 | <b>15</b> |
| <b>1.12. LUTS</b>                                                                                                                                       | <b>15</b> |
| <b>1.13. Günümüzde LUTS/BPH Tedavisi</b>                                                                                                                | <b>17</b> |
| <b>1.14. LUTS/BPO ve ED'nin Tedavisi</b>                                                                                                                | <b>18</b> |

|                                                                                                       |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.15. Günümüzdeki LUTS ile ED Gelişmesine İlişkin Teoriler</b>                                     | <b>19</b> |
| <b>1.16. Nitrik oksit sentaz (NOS) / Nitrik oksit (NO)/ Siklik Guanozin Monofosfat Sistemi (cGMP)</b> | <b>20</b> |
| <b>1.17. Sempatik Sinir Sisteminin Aşırı Çalışması</b>                                                | <b>22</b> |
| <b>1.18. Endotelin (ET)-1 ve Rho-kinaz Aktivitesi</b>                                                 | <b>23</b> |
| <b>1.18.1. ET-1</b>                                                                                   | <b>23</b> |
| <b>1.18.2. Endotelin Reseptör Antagonistleri</b>                                                      | <b>25</b> |
| <b>1.18.3 Artan Rho-kinaz Aktivitesi ve Rho-Kinaz İnhibitörleri</b>                                   | <b>25</b> |
| <b>1.19. Pelvik Organ Aterosklerozu ve İskemi</b>                                                     | <b>27</b> |
| <b>1.20. ED ile Gelişen LUTS/BPO’nun Kontrolünde Yeni Farmakoterapi</b>                               | <b>28</b> |
| <b>1.21. Hiperlipidemi ve ED</b>                                                                      | <b>28</b> |
| <b>1.22. Amaç</b>                                                                                     | <b>30</b> |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                                             | <b>32</b> |
| <b>2.1. Kullanılan Gereçler</b>                                                                       | <b>32</b> |
| <b>2.2. Deney Hayvanları</b>                                                                          | <b>34</b> |
| <b>2.3. Parsiyel Mesane Obstrüksiyonun Oluşturulması</b>                                              | <b>34</b> |
| <b>2.4. <i>In vivo</i> deneyler</b>                                                                   | <b>35</b> |
| <b>2.5. <i>In vitro</i> deneyler</b>                                                                  | <b>36</b> |
| <b>2.6. Immunohistokimyasal (IHC) deneyler</b>                                                        | <b>38</b> |
| <b>2.7. “Masson’s Trichrome” Boyama</b>                                                               | <b>39</b> |
| <b>2.8. İstatistiksel Analiz</b>                                                                      | <b>40</b> |
| <b>3. BULGULAR</b>                                                                                    | <b>42</b> |
| <b>3.1. Deney Hayvanlarının Beden Ağırlıkları ve Kolesterol Düzeyleri</b>                             | <b>42</b> |
| <b>3.2. Total Mesane Ağırlıkları</b>                                                                  | <b>43</b> |
| <b>3.3. Korpus Kavernosum Ağırlıkları</b>                                                             | <b>44</b> |

|                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.4. <i>In vivo</i> ICP / MAP Sonuçları</b>                                    | <b>45</b> |
| <b>3.5. EFS ile Elde Edilen Gevşeme Yanıtları</b>                                 | <b>46</b> |
| <b>3.6. Asetilkolin ile Elde Edilen Gevşeme Yanıtları</b>                         | <b>47</b> |
| <b>3.7. SNP ile Elde Edilen Gevşeme Yanıtları</b>                                 | <b>48</b> |
| <b>3.8. Fenilefrin ile Elde Edilen Kontraktil Yanıtlar</b>                        | <b>49</b> |
| <b>3.9. EFS ile Elde Edilen Direk Nörojenik Kontraktil Yanıtlar</b>               | <b>50</b> |
| <b>3.10. RhoA/Rho-kinaz İnhibitörü, Y-27632 ile elde edilen Gevşeme Yanıtları</b> | <b>51</b> |
| <b>3.11. “Masson’s Trichrome” Boyama Sonuçları</b>                                | <b>52</b> |
| <b>3.12. İmmünohistokimyasal Sonuçlar</b>                                         | <b>54</b> |
| <b>4.TARTIŞMA</b>                                                                 | <b>57</b> |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                                       | <b>63</b> |
| <b>ÖZET</b>                                                                       | <b>64</b> |
| <b>SUMMARY</b>                                                                    | <b>65</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                                                  | <b>66</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                   | <b>79</b> |

## ÖNSÖZ

Daima engin hayat ve mesleki deneyimlerinden yararlandığım, doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca yakın ilgi ve desteğini bir an olsun esirgemeyen, tez projemin gerçekleşmesinde konu ile ilgili bilgisini ve deneyimini paylaşan, bunların yanı sıra hayatın tüm dallarında tecrübesini ve sevgisini bir an bile esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Serap GÜR’e sonsuza dek şükranlarımı saygı ile sunarım.

Çocukluğumdan bu yaşıma kadar hiç bir an beni bırakmayan, desteğini ve sevgisini sınırsız bir biçimde sunan, halam Vacide BAYATLI’ya sevgimi ve teşekkürümü sunarım. Her konuda bana destek olan ve doğruyu gösteren babam ve annem Ahmet ve Gülşen BAYATLI’ya saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Daima arkamda ve beni destekleyen, varlığı ile beni ayakta tutan eşim Ahmet BAYATLI’ya şükranlarımı sunarım.

Hayatımda varlıkları bana neşe veren kardeşlerime Sinan BAYATLI, Sermet BAYATLI ve Işın BAYRAKTAR’a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar deneylerim sırasında yardımda ve destekte bulunan arkadaşım Ecz. Didem YILMAZ’a teşekkür ediyorum.

Deneyisel cerrahi prosedürler sırasında bana yardım eden Uzm. Dr. Utku LOKMAN’a teşekkür ederim.

Tez sürecinde beni destekleyen tüm ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## TABLÖLAR ve ŞEKİLLER

**Tablo 1.** Deney hayvanlarından alınan kandaki total kolesterol değerleri

**Şekil 1.1.** Penisin bölümleri.

**Şekil 1.2.** Penisin yapısal anatomisi.

**Şekil 1.3.** Prostatın yerleşim yeri.

**Şekil 1.4.** Benign Prostat Hiperplazisi.

**Şekil 1.5.** BPH/LUTS ve ED ilişkisine ilişkin olarak ortaya atılan dört teori.

**Şekil 1.6.** NO/NOS sisteminin, Rho-kinaz yolağının ve endotelinin, mesane, mesane boynu, prostat bezi ve penis üzerindeki fizyolojik etkileri.

**Şekil 2.1.** Deneysel olarak PBOO oluşturulması.

**Şekil 2.2.** *In vivo* kavernozal sinir uyarılışıyla ile intrakavernosal basıncın (ICP) ölçülmesi.

**Şekil 2.3.** *İn vitro* deneyler için kullanılan izole organ banyo sistemi.

**Şekil 2.4.** İmmünohistokimyasal boyama.

**Şekil 2.5.** ‘Masson’s Trichrome’ tekniği ile boyanmış slaytlar.

**Şekil 3.1.** Deney gruplarına ait beden ağırlıkları.

**Şekil 3.2.** Tüm gruptaki mesane ağırlıkları.

**Şekil 3.3:** Grupların korpus kavernosum doku ağırlıkları.

**Şekil 3.4.** Tüm deney gruplarında, *in vivo* deneyler sırasında alınan ICP/MAP yanıtları.

**Şekil 3.5.** Tüm gruplarından izole edilen korpus kavernosum düz kas dokusunun fenilefrin ile prekontraksiyondan sonra (EFS)’ye ilişkin % gevşeme yanıtları.

**Şekil 3.6.** Tüm gruplardan izole edilen korpus kavernosum düz kas dokusunun fenilefrin ile prekontraksiyondan sonra, asetilkolin (ACh)’e ilişkin % gevşeme yanıtları.

**Şekil 3.7.** Tüm gruplardan izole edilen korpus kavernosum düz kas dokusunun fenilefrin ile prekontraksiyonundan sonra, SNP’ye ilişkin % gevşeme yanıtları.

**Şekil 3.8.** . Tüm gruplardan izole edilen korpus kavernosum düz kas dokularında fenilefrine ilişkin doz-yanıt eğrileri.

**Şekil 3.9.** Tüm gruplardan alınan korpus kavernosum dokularındaki EFS’ye ilişkin direk nörojenik kontraktıl yanıtlar.

**Şekil 3.10.** Tüm gruplarından izole edilen korpus kavernosum düz kas dokusunun fenilefrin ile prekontraksiyondan sonra, Y-27632 ilişkin % gevşeme yanıtları.

**Şekil 3.11.** Gruplardan alınan kavernöz dokularda “Masson Trichrome” ile düz kas (kırmızı) ve kollajen (mavi) boyanması (üst panel).

**Şekil 3.12.** Deney hayvanlarının penil dokularından alınan kesitlerde, nNOS enzim proteininin immünohistokimyasal lokalizasyonu (x10).

**Şekil 3.13.** Deney hayvanlarının penil dokularından alınan kesitlerde, eNOS enzim proteininin immünohistokimyasal lokalizasyonu (x10).

**Şekil 3.14.** Deney hayvanlarının penil dokularından alınan kesitlerde, ROCK-II enzim proteininin immünohistokimyasal lokalizasyonu (x10).

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                   |                                                                                                  |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACh</b>        | <b>A</b> setil <b>C</b> holine                                                                   |
| <b>ATP</b>        | <b>A</b> denozin 5’- <b>t</b> rifosfat                                                           |
| <b>AUA</b>        | <b>A</b> merican <b>U</b> rological <b>A</b> ssociation                                          |
| <b>BOO</b>        | <b>B</b> ladder <b>O</b> utlet <b>O</b> bstruction                                               |
| <b>BPE</b>        | <b>B</b> enign <b>P</b> rostatic <b>E</b> nlargement                                             |
| <b>BPH</b>        | <b>B</b> enign <b>P</b> rostatic <b>H</b> yperplasia                                             |
| <b>BPO</b>        | <b>B</b> enign <b>P</b> rostatic <b>O</b> bstruction                                             |
| <b>cGMP</b>       | <b>S</b> iklik <b>G</b> uanozin <b>M</b> onofosfat                                               |
| <b>CGRP</b>       | <b>C</b> alcitonin <b>G</b> ene <b>R</b> elated <b>P</b> eptide                                  |
| <b>DAN-PSSsex</b> | <b>D</b> anish <b>S</b> ymptom <b>S</b> core Questionnaire For <b>S</b> exual Dysfunction        |
| <b>DHT</b>        | <b>D</b> ihidrotestosteron                                                                       |
| <b>ED</b>         | <b>E</b> retil <b>D</b> isfonksiyon                                                              |
| <b>EFS</b>        | <b>E</b> lectrical <b>F</b> ield <b>S</b> timulation                                             |
| <b>EjD</b>        | <b>E</b> jakülasyon <b>D</b> isfonksiyonu                                                        |
| <b>eNOS</b>       | <b>E</b> ndotelial <b>N</b> itrik <b>O</b> ksit <b>S</b> entaz                                   |
| <b>ET-1</b>       | <b>E</b> ndotelin-1                                                                              |
| <b>ICP</b>        | <b>I</b> ntrocavernosal <b>P</b> ressure                                                         |
| <b>ICS</b>        | <b>I</b> nternational <b>C</b> ontinence <b>S</b> ociety                                         |
| <b>IIEF</b>       | <b>I</b> nternational <b>I</b> ndex <b>O</b> f <b>E</b> rectile <b>F</b> unction                 |
| <b>IPSS</b>       | <b>I</b> nternational <b>P</b> rostate <b>S</b> ymptom <b>S</b> core                             |
| <b>KCl</b>        | <b>P</b> otasyum <b>K</b> lorür                                                                  |
| <b>LUTS</b>       | <b>L</b> ower <b>U</b> rinary <b>T</b> ract <b>S</b> ymptoms                                     |
| <b>MALES</b>      | <b>T</b> he <b>M</b> en’s <b>A</b> ttitudes to <b>L</b> ife <b>E</b> vents and <b>S</b> exuality |

|               |                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------|
| <b>MAP</b>    | <b>Main Arterial Pressure</b>                   |
| <b>MPOA</b>   | <b>Medial Preoptik Alan</b>                     |
| <b>MSAM-7</b> | <b>Multinational Survey of the Aging Male-7</b> |
| <b>MSHQ</b>   | <b>The Male Sexual Health Questionnaire</b>     |
| <b>MTOPS</b>  | <b>Medical Therapy Of Prostatic Symptoms</b>    |
| <b>NO</b>     | <b>Nitrik Oksit</b>                             |
| <b>nNOS</b>   | <b>Nöronal Nitrik Oksit Sentaz</b>              |
| <b>NPY</b>    | <b>Neuropeptide Y</b>                           |
| <b>OAB</b>    | <b>Over Active Bladder</b>                      |
| <b>PDE-5</b>  | <b>Fosfodiesteraz-5</b>                         |
| <b>PBOO</b>   | <b>Partial Bladder Outlet Obstruction</b>       |
| <b>PE</b>     | <b>Polietilen</b>                               |
| <b>PSA</b>    | <b>Prostat Spesifik Antijen</b>                 |
| <b>SNP</b>    | <b>Sodyum Nitroprusside</b>                     |
| <b>Qmax</b>   | <b>Maksimum İdrar Akış Hızı</b>                 |
| <b>TURP</b>   | <b>Transurethral Resection Of The Prostate</b>  |
| <b>UI</b>     | <b>Urinary Incontinence</b>                     |
| <b>VEGF</b>   | <b>Vascular Endothelial Growth Factor</b>       |
| <b>VIP</b>    | <b>Vasoactive Intestinal Polypeptid</b>         |

## 1. GİRİŞ

Epidemiyolojik veriler, hasta popülasyonu ve erektil disfonksiyon (ED) tanımına bağlı olarak, ED prevalansının %16-25 arasında olduğunu göstermektedir (Rosen ve ark. 2004). Bununla birlikte, ED'nin 2025 yılında 322 milyondan fazla erkeği etkileyebileceği tahmin edilmektedir (Mc Kinlay 2000). Bugün, ABD'de ED'li erkeklerin oranı gittikçe artmaktadır ve bugün 18 milyon civarında olduğu sanılmaktadır (Selvin ve ark. 2007). Birden fazla ülkenin katıldığı epidemiyolojik ve 27839 hasta içeren bir çalışmada [The Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES)](Rosen ve ark. 2004), %52'sinde ciddi, üçte ikisinde orta şiddette ED rapor edilmiştir. Öte yandan, yaşlı erkeklerde 'Benign Prostatik Hiperplazi (BPH)' ye bağlı alt üriner sistem semptomları (Lower Urinary Tract Symptom, LUTS) ile ED arasında önemli bir bağlantı görülmektedir (Rosen ve ark., 2005). Klinik verilerine dayanarak, BPH'nin prevalansı 40 yaşındaki erkeklerde % 10 civarında olduğu saptanırken, 70'li yaşlarda bu %40 oranlarında görülmektedir (Goldenberg, 1997). Ancak günümüzde, ED ile LUTS arasında etiyolojik bir ilişki olmasına karşın, aralarındaki ilişkinin net olarak hangi mekanizmalardan kaynaklandığı henüz tam olarak bilinmemektedir.

LUTS'a bağlı olarak gelişen ED'de, hastalığın belirtilerine göre kombine tedavinin yararlı olabileceği öngörülmektedir. LUTS öyküsü olan erkekler, ilaç veya cerrahi yaklaşımının seksüel fonksiyonlarını nasıl etkileyeceğini bilmek istemektedirler. Bu durum ile birlikte BPH, LUTS ve ED'den birisi tedavi edilirken, diğerleri olumlu ya da olumsuz yönde etkilenmektedir.

### 1.1. Alt Üriner Sistem Semptomları (LUTS) / Benign Prostatik Obstrüksiyon (BPO) ve Eretil Disfonksiyon (ED)'nin Prevalansı ve Aralarındaki İlişki

Benign Prostatik Obstrüksiyon (BPO), LUTS ve ED yaşı erkeklerde oldukça sık görülürken, ancak aralarında bağlantı olmadığı önceleri düşünülüyordu. Birçok küçük çaplı epidemiyolojik araştırma sonucuna dayanarak, LUTS ile ED arasında önemli bağlantıların olduğunu ortaya çıkarmıştır. Fransa’da 6000 erkek popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışma, ED’nin, yaş, BPH ile birlikte LUTS’un derecesi ile direkt ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Lukacs, 1999). ABD’de ise “Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Anketi (The National Health and Social Life Survey)” farklı kişisel, sağlık, ve hayat tarzı faktörlerini kontrol etmekle birlikte, LUTS, ED’nin gereksinimi ile yakından ilgilidir. (Laumann ve ark. 1999). Almanya’da ise farklı bir analiz yöntemi kullanılarak yapılan “Cologne Male Study” isimli çalışmada, yaş, diyabet, hipertansiyon ve pelvik operasyonu geçirenlerde, LUTS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru, IPSS’e dayanarak) ED’nin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Braun ve ark, 2000; Braun ve ark. 2003). Farklı yaş gruplarındaki ED’li erkeklerde, IPSS ortalaması ED’li olmayanlara göre nispeten daha yüksektir (Braun ve ark, 2003). Hollanda’da yapılan bir diğer çalışma ise, yaş, LUTS, obezite, kardiovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve sigara kullanımının, ED’nin önemli risk faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir (Martin-Morales ve ark., 2001). İspanya’da yapılan çalışmada, 25-70 yaş arasındaki 2476 erkekte, ED yaygınlığı, Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (International Index of Erectile Function, IIEF) referans alınarak araştırma sonucu değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara göre; ED’nin 25-39 yaşlar arasındaki erkeklerde, % 8,5, 60-70 yaşlar arasındaki erkeklerde ise %48’dir (El-Sakka ve ark., 2006). Aynı yaş grubu erkeklerde LUTS’un ED’nin oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. ED’den yakınan erkeklerde, LUTS’un görülme prevalansı % 72, ED’si olmayanlarda ise bu oran %38’dir (Braune ve ark. 2000;2003). Ayrıca yaş, vasküler dolaşım bozuklukları, romatizmal hastalıklar, akciğer hastalıkları, diabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi bu süreci takip etmektedir. Bugüne kadar, en yüksek popülasyonlu ve en kapsamlı çalışma “Multinational Survey of the Aging Male-7 (MSAM)” (Rosen ve ark. 2003) çalışmasıdır. Bu geniş ölçekli klinik çalışmada, 12815 erkekte, yaş, LUTS ve ED birlikte ABD ve 6 Avrupa ülkesinde değerlendirilmiştir. ED, LUTS arasındaki ilişki, yaş, beraberindeki hastalık durumları ve yaşam tarzından bağımsız bir biçimde MSAM-7 araştırması ile

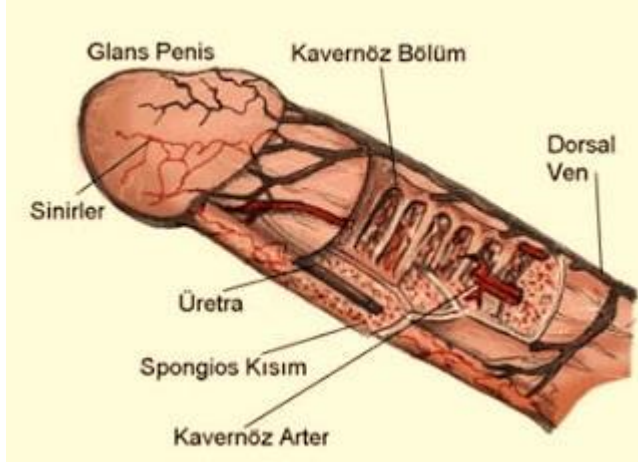
kanıtlanmıştır (Rosen ve ark., 2003). Bu yapılan çalışmada, ED, IIEF değerlendirilmesi LUTS ciddiyeti arasında önemli ilişki olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, ayrıca 50 yaş üstü erkeklerde seksüel aktivitenin yaşam kalitesini ciddi bir biçimde etkilemektedir. Fakat, LUTS'tan yakınan hastalarda, ilk aşamada seksüel sorunları açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Geniş popülasyonlu ve oldukça bu saygın çalışmada ED, IIEF ile birlikte değerlendirildiğinde, LUTS'un derecesi ile önemli bağlantı olduğu ve 50 yaş üstü erkeklerde, seksüel aktivitenin yaşam kalitesinde önemli bir yere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Öte yandan 'Medical Therapy of Prostatic Symptoms' (MTOPS) çalışmasında, farklı seksüel fonksiyon durumları (ED, ejakülasyon, libido, seksüel sıkıntılara bağlı anksiyete ve cinsellik memnuniyeti) ile LUTS'un ciddiyeti arasında anlamlı bağlantılar tespit edilmiştir (McVary ve ark. 2003). Dikkat çeken ise, MTOPS çalışmasına göre, seksüel disfonksiyon ve ciddi BPH arasında, maksimum idrar akış hızı (Q max) ile prostat boyutu arasında çok yakın ilişki olduğu görülmüştür. Diğer bir çalışmada ise, MSAM-7 çalışması sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Diğer bir klinik çalışmada (Danish Symptom Score Questionnaire For Sexual Dysfunction, DAN-PSSsex) LUTS'tan yakınan erkeklerde, ED (%62) ve ejakülasyon disfonksiyonu (EjD) (%78)'nin prevalansının birbirine yakın olduğu bulunmuştur. Fakat idrar yapma işlemi sırasında yakınma veya diğer rahatsızlıklar oranı daha az yaygın bulunmuştur (Vallancian ve ark., 2003). Bu klinik çalışmaları göz önünde bulundurarak, LUTS, benign prostat büyümesi (Benign Prostatic Enlargment, BPE) veya BPO kaynaklı ve ED/EjD tedavisinin değerlendirilmesi ve doğru seçilmesi için yeni yaklaşımlar gerekmektedir.

## **1.2. Penil Ereksiyonun Mekanizması**

Eretil fonksiyon, nörolojik, endokrin ve hemodinamik komponentleri olan fenomendir. Bu bileşenlerin herhangi birinde meydana gelen bir değişiklik, ED'ye yol açmaktadır. NO, penil ereksiyon için en önemli transmittedir. İnsan ve hayvanlardan alınan kavernozaal düz kas dokularında yapılan çalışmalarda, hem

elektiriksel stimulasyon, hem de endotel bağımlı gevşemelerden NO'nun sorumlu olduğu gösterilmiştir (Azadzo ve ark. 1992). NO, endojen L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile katalizlenen reaksiyonla sentezlenmektedir (Palmer ve ark. 1987). NO'nun iki önemli kaynağı vardır; bunlardan biri, erektil yolağın aktivasyonundan sorumlu olan nöronal (n)NOS'un etkisi ile NO üreten ve salıveren kavernoöz sinirlerdir (Burnett ve ark. 1997). İkincisi endotel (e)NOS tarafından sentezlenen endotel kaynaklı NO'dır. Penil dokuda, nitrerjik sinir uçlarından salınan NO, kavernozaal düz kası gevşetirken, penil sinuzoidal endotel hücrelerinden salınan NO rijiditenin ereksiyonun sürdürülmesinden sorumludur (Lue 2000). Penil kavernozaal düz kas gevşemesi, siklik guanozin monofasfat (cGMP) seviyesinin artmasına neden olan “solubl guanilat siklaz (sGS)” ı aktive eden NO ile meydana gelmektedir (Martinez-Pineiro ve ark. 1993). NO, cGMP'nin sentezini aktive ederek, kavernozaal düz kasın gevşemesine neden olur (Martinez-Pineiro ve ark. 1993). Kavernoöz içinde cGMP seviyesini düzenleyen siklik nükleotid fosfodiesteraz (PDE) enzimleri bulunmaktadır (Boolell ve ark. 1996). Penil kavernozaal düz kas dokusunda, PDE3 ve PDE5 izoenzimleri tonusunda önemli rol oynamaktadır (Boolell ve ark. 1996). Kavernozaal düz kas gevşemesi ile vazodilatasyon, arteriyel kan akışının artması ve kavernoöz dokuda penil ereksiyon oluştuktan sonra, PDE5 enzimi, cGMP'yi hidroliz etmektedir (Goldstein ve ark. 1998; Lau ve ark. 2006). Parasempatik faktörler, düz kas gevşemesini ve ereksiyonu sağlarken; sempatik faktörler “flasid (non-erektil)” durumunu korurlar. Ereksiyonda, sempatik uyarı ile düz kas tonusunda azalma, parasempatik uyarı ile düz kas gevşemesinde artma sonucu, sinuzoidal alanlar kanla dolarken, arteriyel giriş artar ve venöz çıkış azalır. Bu süreçte, nNOS ve eNOS varlığı da büyük önem taşımaktadır (McCullough 2003; Saenz de Tejada ve ark. 2005). Penil ereksiyonu düz kas gevşemesi ve penil arterlerin vazodilatasyonuna bağlıdır. Bu nedenle yetersiz arter girişinin, ED'nin önemli bir nedeni olması şaşırtıcı değildir (Aboseif ve ark. 1989; Jensen ve ark. 1999). “Vaskülojenik ED” kavernoöz dokunun bozulmuş perfüzyonu olarak tanımlanabilir. Bu düşük perfüzyon, yetersiz vazodilatasyonun ve düz kas gevşemesinin veya, prepenil ya da kavernozaal arterlerdeki kan akışına engel bir yapının olması sonucu olabilir (Saenz de Tejada ve ark. 2005). Örneğin, hipertansiyon gibi hastalık durumların yanı sıra yaşlanma ile meydana gelen lümen

oranına karşı duvar kalınlığının artışı ereksiyonun boyutunu önemli ölçüde değiştirmektedir.



**Şekil 1.1.** Penisin bölümleri.

ED, birçok erkekte görülen ortak bir durumdur ve yaşam kalitesini de önemli ölçüde düşürmektedir (Benet ve ark. 1995; Mallis ve ark. 2006). ED cinsel ilişki sırasında tatmin edici, yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır (Morehouse ve ark. 1993). ED'nin, patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Ancak temelde, endotel fonksiyonunun azalması sonucu, gelişen bir damar bozukluğudur (Sullivan ve ark 1999). Endotel disfonksiyonu, NO üretiminin azalmasına yol açarak arteriollerin doku yüzeyinin vazodilatasyonunu ve relaksasyonunu engeller. Böylece, endotel disfonksiyonu, sistemik dolaşımdaki daha ciddi aterosklerotik değişikliklere yol açabilecek vasküler hasarlanmaların erken bir habercisi olarak görev yapmaktadır (Kloner ve ark. 2003). Azalmış endotel fonksiyonuyla ilişkili durumlar, vasküler duvardan üretilen veya aktive olan vazodilatör ve vasokonstriktör maddeler arasındaki dengesizliğin sonucu olabilir (Verma ve ark. 2002). Endotel bağımlı bir vazodilatör olan ACh'in salınımı, NO/cGMP aracılı damar dilatasyonu ile birlikte kan akımında artışa neden olmaktadır. Birkaç dakika için brakial arterin oklüzyonunun kaldırılmasının ardından, akım aracılı vazodilatasyonun ölçümü için 'Doppler Ultrason' kullanılmaktadır. Normal yanıtın brakial arter çapında ve akım hızında bir artma göstermesine karşın, vasküler hastalıkları olan hastalarda gözlenebilen endotel disfonksiyonu nedeniyle, endotel

aracılı vazodilatasyonun ACh'e yanıtı veya eş zamanlı oklüzyonun giderilmesinin sonra akım aracılı vazodilatasyon yanıtı bozulmaktadır (Creager ve ark. 1990; Panza ve ark. 1990). IIEF anketi kullanılarak, yapılan yeni çalışmada ED'si olmayan bireyler, ED'si olanlarla karşılaştırılmıştır. Burada brakial arter akım aracılı ve nitrogliserin aracılı dilatasyonun anlamlı olarak azaldığı gözlemiştir (Yavuzgil ve ark. 2005). Benzer risk faktörleri olan, fakat ED'si bulunmayan hastalarda, akım aracılı vazodilatasyon sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Yavuzgil ve ark. 2005). Birçok çalışmada, endotel disfonksiyonun, ED'de içeren, sistemik ve periferik vasküler hastalıklarda, temel etiyolojik faktör olduğuna dair güçlü veriler elde mevcuttur. Hücresel düzeyde, endotel disfonksiyonu, NO salınımında bozulmayla sonuçlanır. Diğer bir nedensel faktör, NO yolağı ile etkileşen ve aynı zamanda endotel için toksik olan, oksidatif stres ya da serbest oksijen radikal hasarıdır (Jones ve ark, 2002).

### **1.3. Penil Ereksiyon ve ED**

Ereksiyon, santral sinir sistemi (serebral ve spinal yollar) ve lokal faktörlerin (düz kas ve edotel) arasında gelişen kompleks hemodinamik bir olaydır (Anderson ve ark., 1995). Günümüzde, ereksiyon ve detümesansın, arteriyel ve korporal düz kasların relaksasyonun ve kontraksiyonuyla düzenlenen hemodinamik bir süreç olduğu artık iyice bilinmektedir. Yani penisin erekt ve flask halini belirleyen ana etken korpus kavernozumların aktivasyonu ve tonusudur. Ereksiyon ve detümesans sırasında gerekli hemodinamik olaylar; kan akımındaki, intrakavernozal basınçtaki ve penis hacmindeki değişikliklerdir (Anderson ve ark, 1995; Azadzoi ve ark., 1995). Vasküler bir olay olan ereksiyonun, arteriyel ve korporal düz kaslardaki membran reseptörleri aracılığıyla otonomik sinir sistem tarafından yönlendirilmekte olduğu kabul edilir (Adaikan ve ark., 1983; Benson ve ark. 1980; Lerner ve ark. 1993). Normal ereksiyonda iki mekanizmanın birbiriyle bütünlük halinde olması gerekir. Bunlar; 1) kavernozaal arter ve düz kasların tam relaksasyonuyla, kavernoza cisimlerdeki sinüzoidal boşluklara kan akımının artması, 2) fibroelastik "tunica albuginea" tarafından komprese edilen,

emisser ve subtunikal venlerin kapanarak, kanın sinüzoidal cisimcikler içinde birikmesinin sağlanması (flap-valve). Penil ereksiyonun hem başlatılması, hem de devam ettirilebilmesi için artan kan akımına gereksinim vardır. Kavernöz cisimler içinde supradiastolik basınç yaratılması; trabeküler düz kas ve tunica abluginea arasındaki ‘‘flap-valve’’ mekanizmasının çalışabilmesine bağlıdır (Lue ve ark., 1983). Korporal düz kaslardaki relaksasyon, emisser venleri kapatacak derecede yeterli kan gelmesine neden olmalıdır. Detümesans, sempatik sinir uçlarından noradrenalin salgılanması ve postsinaptik  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu korporal düz kasların kontraksiyonuyla oluşur.

#### **1.4. Penil Ereksiyonun Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi**

Penis, hem otonomik (sempatik, parasempatik), hem de somatik (sensoriyal, motor) innervasyonu olan bir organdır. Parasempatik sinirler, omurluğun sakral 2., 3., 4., segmental seviyesinde intermediolateral hücrelerden orijin alırlar. Bu preganglionik parasempatik sinirler, pelvik pleksusta, hipogastrik pleksustan gelen sempatik sinirlerle birleşir. Bu pleksusdan çıkan dallar, rektum, mesane, prostat ve sfinkterleri innerve etmektedir. Penisini innerve eden dallarına ‘‘kavernöz sinir’’ adı verilir. Sempatik sinirler torakal 11-lomber 2, spinal segment seviyesinden başlayarak, preaortik pleksus ve abdominal zincirler yoluyla superior ve inferior hipogastrik pleksuslara ulaşır. Bu pleksusdan çıkan dallar, parasempatik sinirlerle birleşerek yukarıda da belirtildiği gibi kavernöz sinirleri oluştururlar. Deneysel hayvan çalışmalarında, pelvik pleksus ve kavernöz sinirlerin stimülasyonu ile ereksiyonun, hipogastrik pleksus veya sempatik köklerin uyarımıyla detumesansın oluşturulabildiği gösterilmiştir (Lue ve ark., 1992). Parasempatik nöral liflerin ereksiyondan sorumlu ana etken olduğu kabul edilir. İnsanlarda sakral 2 ön köklerin uyarılmasıyla deneklerin %60’ında penis hacminde artış olmaktadır. Kavernöz sinirlerin intraoperatif stimülasyonu ile da tumesans oluşturulabilmektedir (Lue ve ark., 1984). Sakral omurilik yaralanması olan bir çok hastada refleksojenik ereksiyonun kaybolmasına karşın psikojenik ereksiyon söz konusudur. Sakral parasempatik bölge primer ereksiyon merkezi olmasına karşın,

kaliteli bir ereksiyonun sağlanabilmesi için birçok merkezin bir arada çalışması gerekmektedir. Ereksiyon ve detümesansdan sorumlu nörotransmitterler günümüzde önemli ölçüde araştırılmaktadır. Asetilkolinin nikotinic reseptörlerle ganglionik stimülasyondan, muskarinik reseptörler aracılığıyla vasküler düz kas relaksasyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir. Asetilkolinin vasküler yapılarındaki endotel hücrelerini uyarması sonucu NO salgılanır ve düz kasları gevşetir (Giuliano ve ark., 1995). Endotel hücrelerden prostasiklin gibi, vazodilatörlerin ve endotelin gibi güçlü vazokonstriktörlerin de salgılandığı bilinmektedir. Kavernöz yapıda ve penil arterlerde, vasoaktif intestinal polipeptit (VIP) içeren sinir uçlarının bulunduğu belirlenmiştir (Steers ve ark., 1984). Calcitonin-gene-related peptide (CGRP) ve neuropeptide-Y (NPY) penil erektil dokuda varlığı gösterilen nörotransmitterlerdir (Stief ve ark., 1990. Kirkeby ve ark., 1991. Perachio ve ark., 1979). Somatomotor penil innervasyonun merkezi sakral, 2-4 segmentin ventral boynuzundaki 'onuf nükleusu'dur. Nervus pudentalis, pelvis ve perinenin çizgili kaslarını innerve eden efferent lifler ile penisten ve perine cildinden gelen afferent sensorial lifleri içeren miks tip bir sinirdir. Serebral kontrol değerlendirildiğinde, medial preoptik alana (MPOA) elektriksel stimülasyon uygulanıp ereksiyon oluşturulabilir (Perachio ve ark., 1979). MPOA'da dopamin, norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterler izole edilmiştir. Dopaminerjik ve adrenerjik reseptörler seksüel arzuyu arttırırken, serotinerjik reseptörlerin azalttığı gösterilmiştir.

### **1.5. Ereksiyondaki Hormonal Faktörler**

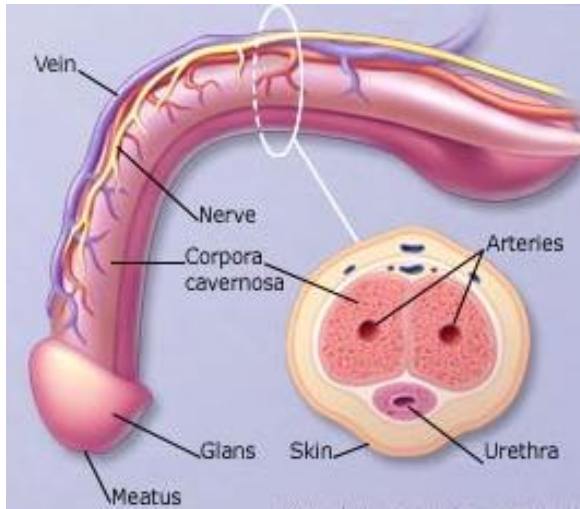
Erkeklerde normal seksüel gelişim ve onun sürdürülmesi için androjenik hormonlara gereksinim vardır. Seks hormonları, sinir sisteminin morfolojik değişikliklerinde önemli rol oynarlar. Hipotalamus ve limbik sistemde yer alan supraspinal nöronlar, omurilikteki sakral parasempatik nükleuslar ve penisin afferent sinirlerinin sonlandığı bölgelerde androjen reseptörlerinin bulunması, ereksiyon ve ejakülasyonun regülasyonunda androjenlerin etkili olabileceğini desteklemektedir (Mc Clure ve ark., 1988). Spontan ereksiyonları yönlendiren santral mekanizmaların androjen bağımlı

olduğu, eksternal erotik stimölasyonlara bağı mekanizmaların ise androjen yetersizliğinde de oluşabileceğı gösterilmiştir (Mc Clure ve ark., 1988). Yaşlanmayla birlikte, kan testesteron düzeyindeki düşüşe paralel olarak seksüel fonksiyonlarda ve libidoda azalma olabilmektedir.

### **1.6. Penis Düz Kas (Korpus Kavernosum) Fonksiyonu**

Erkek popülasyonda ED'nin daha etkili bir biçimde restore edilebilmesi için, normal ereksiyonu düzenleyen santral (serebral, spinal) ve lokal (düz kas, endotel) kontrol mekanizmaları konusunda detaylı bilgiler gerekmektedir. Korporal düz kasın, ereksiyon ve detümesansda penil kan akımını yönlendiren ana etken olduğu kabul edilmektedir. Primer lezyon primer düz kastan bağımsız olsa bile (nörojenik, vaskülojenik) korporal düz kas relaksasyonu ereksiyon için gerekli koşul olmaktadır (Chris ve ark., 1995). Eğer düz kas relaksasyonunda kritik seviyeye ulaşamazsa venöz çıkış tam olarak engellenemeyecek ve bunun sonucunda, yeterli ereksiyon oluşmayacaktır. Bugün, yeterli olmayan düz kas relaksasyonu ve bununla birlikte olan erektil kapasitedeki azalma "veno-oklüziv disfonksiyon" olarak değerlendirilmektedir (Ebbehoj ve ark.,1978). Veno-oklüziv disfonksiyon korporal yapı ve venlerdeki histopatolojik, farmakolojik ve biyokimyasal değişiklikler sonucu oluşabilmektedir (Lerner ve ark., 1993). Korpus kavernosum, düz kas hücreleri, interstisiyel matriks, kan damarları, kavernöz lümenler, non-miyelinize ve pre-terminal otonomik sinirlerden oluşmaktadır (Şekil 1.2). Ereksiyonda intrakavernozal basınç artımının sadece vasküler mekanizmalarla açıklanamıyacağı, düz kas tonusunda da etkisi olduğu öne sürülmüştür (Goldstein ve ark.,1982). Düz kas hücresi, birçok intrasitoplazmik kontraktıl filament ve bunların birleşme yerleri olan "dense" cisimciklerini içerir. Bu hücreler, aynı zamanda, ekstrasellüler matriksde yer alan bir çok elastik lif komponentini sekrete ettikleri gibi ekzositoz ve endositozda görev alan özelleşmiş membran vezikülleri de bulundurlar (Albert ve ark., 1982). Korporal dokunun %34'ünün düz kas, %65' nin ekstrasellüler matriks ve interstisiyel hücreler, %1.4'ünün endotel hücrelerinden oluştuğı saptanmıştır (Javtich ve ark., 1990). Düz kas hücresinin

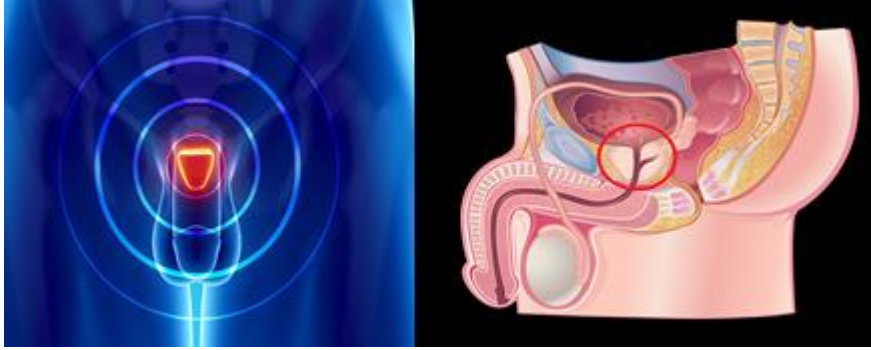
filamentleri kalın, ince ve ara formlardan oluşur; hem kasılmadan hem de hücrenin şeklinden sorumludurlar. Kalın filamentler miyosin içerirken, ince filamentler aktin, tropomyosin ve caldesmon içerirler (Hartshorne ve ark., 1980). Ara formdaki filamentleri öncelikli olarak “desmin” oluşturur ve hücresel iskeleti meydana getirir ve gücün dengeli dağılmasını sağlar. Hücresel iskelet mekanik sinyallerin, düz kas hücresinin nükleer matriksine geçişini de sağlar (Berner ve ark., 1981). Ereksiyonda önemli bir nokta olan, düz kas tonusunun ayarlanması, intrasellüler olaylarla, ekstrasellüler sinyaller arasındaki ilişkinin uygun bir düzenlenmesine bağlıdır. Sinaptik aralık,  $Ca^{+2}$  ve  $K^{+}$  kanalları tonusu düzenleyen ana etkenlerdir (Compos ve ark., 1993; Cho CK ve ark., 1994; Fan SF ve ark., 1995). Reseptörlere bağımlı veya bağımsız olarak intrasellüler  $Ca^{+2}$  düzeyinin artması kontraksiyonun başlaması için gereklidir. Ayrıca kontraksiyonun devamı için transmembranöz  $Ca^{+2}$  akışına gerek vardır. İntrasellüler  $K^{+}$  düzeyi, ekstrasellüler  $K^{+}$  düzeyinden çok fazla olduğu için,  $K^{+}$  kanallarının geçirgenliği; membran potansiyelinin oluşturulabilmesi için oldukça önemlidir. Çünkü sellüler eksitabilite ve kontraktiliteyi dolayısıyla tonusu etkilemektedir (Fan ve ark., 1995). Yaşla birlikte korporal düz kas tonusunun düzenlenmesinde kontraksiyon lehine, relaksasyon aleyhine değişiklikler olduğu belirtilmiştir (Anderson ve ark., 1995).



**Şekil 1.2.** Penisin yapısal anatomisi.

### 1.7. Prostat Bezi

Prostat, mesanenin hemen alt bölümünde bulunan, fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır (Şekil 1.3). Normal prostat yaklaşık 20g gelir ve aşağı yukarı 2.5 cm uzunluğundaki posterior üretrayı içerir.



**Şekil 1.3.** Prostatın yerleşim yeri.

Önden puboprostatik bağlar, altıyüzden ürojenital diyaframla desteklenir. Prostata arka yüzden giren ejakülatuar kanallar veru montanum içinden eğimli geçerek posterior üretraya çizgili eksternal üriner sfinkterin hemen proksimaline boşalır. Lowsley sınıflandırmasına göre, prostat anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere 5 lobdan ibarettir. McNeil'e (1972) göre prostatın periferik, santral, transizyonel, preprostatik sfinkterik zon ve bir anterior segmenti vardır. Prostatın içinden geçen üretra segmentine "prostatik üretra" denir. İç yüzeyi mesane boynuna doğru devam eden uzunlamasına kas tabakasıyla kaplıdır. Prostat bezi, mesanenin dış kaslarından gelen yoğun düz kas yapılanmasına sahiptir. Bu kas yapılanması, erkeklerde arka üretranın gerçek istemsiz düz kas sfinkterini oluşturur. Prostat adenomu orta veya dış yan loplardaki periüretral bezlerden gelişir. Buna karşın, posterior lop kanserleşme eğilimindedir. İleri yaşta BPH ve BPE'li, erkeklerde LUTS gelişir. Prostat hastalarının tanımlamaları, hastalığın değerlendirilmesinde ve tedaviden yararlanabilmesi için önemlidir. Yaş ile birlikte olan, BPE mesane çıkım obstrüksiyonuna neden olmaktadır (Silverman, 2004). Burada dikkat gerektiren noktalar, tüm BPH'lı hastalarda prostatik büyüme

olmaması ve tüm BPE'lilerde BOO meydana gelmemektedir. BPH histolojik bir rapor oluşturulmadan bilinmez. Öte yandan; BPH, BPE ve LUTS arasındaki bağlantı da oldukça komplekstir. Bunun nedeni ise, tüm BPE'li erkeklerde LUTS gelişmemektedir ve tüm LUTS'lu erkeklerde de BPE görülmemektedir. Burada, ciddi ve titiz bir tıbbi taramadan sonra, LUTS'un sebepleri, BPE/BPO'dan ayrı olarak belirtilmelidir. Bu değerlendirme, semptom skorlarını içermelidir (IPSS: iyi huylu 0-7; orta seviyede 8-19; ciddi 20-35). Fiziksel muayene, dijital rektal tetkik veya transrektal ultrason verilerini de kapsamalıdır. Dijital rektal tetkik, prostatın genel boyutunu, serum prostat spesifik antijen (PSA) testi prostat kanseri durumu hariç, prostat iltihabı ve diğer pelvik patolojilerini de değerlendirmede yardımcı olabilir. İdrar akış hızı testi, sadece BPO olasılığını belirtebilir. Fakat, idrar basıncına ilişkin testler ise, obstrüksiyon derecesini sınıflandırmada yararlı olabilir. Aynı zamanda mesane kontraksiyon basıncı düşüklüğü bağlı olarak düşük idrar akış hızı olan hastaları tesbit edebilmekte faydalı olabilir. Alt üriner sistemin endoskopik değerlendirilmesi ile obstrüksiyonun derecesi ve ciddiyeti, mesane boynunun açıklığı, üretrenin prostatik tıkanması ve ortalama prostat büyüklüğü konusunda yararlı bilgilere sahip olmak mümkündür. Buna ek olarak, üriner semptomlar, prostat büyüklüğü ve obstrüksiyonun ürodinamisi arasındaki bağlantı niteliği eksiliği birçok çalışmada belirtilmiştir (Abrams, 2001). LUTS'tan yakınan hastalarda prostat büyüklüğüne bağlı olan BOO'un azaltılması veya kaldırılması, medikal ve cerrahi yaklaşımlar arasındadır.

### **1.8. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)**

BPH, özellikle BPE ile ilgili histolojik durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. BPH, prostatın geçiş bölgesine veya periüretral alanına girdiği noktada lokalize olan ve aşırı büyümüş nodüllerle üretrayı çevreleyen stromal dokunun ilerleyen hiperplazisi ile karakterizedir. BPH, tek bir patolojik mekanizma ile açıklanamamaktadır ve yaşlanma sırasında birkaç olayın birlikte oluşması bunda etkili olabilmektedir. Hücresel aşamadaki değişimler, bazal hücre hiperplazisi ile

stromal ve epitelial yapıların artışı ile ilgilidir (Bostwick, 1992). Klinik BPH tanısı konulan erkeklerde, stromal ve epitel hiperplazi oranları oldukça değişkendir. İlk önce prostat hiperplazisi oluşur, sonra bunu prostat genişlemesi ve üretral obstrüksiyon izler (Şekil 1.4).



**Şekil 1.4.** Benign Prostat Hiperplazisi.

### **1.9. Benign Prostat Genişlemesi (Benign Prostatic Enlargement, BPE)**

BPE, prostat salgı bezinin büyümesini ifade eden ve genellikle BPH'a sebep olabilen bir terimdir. BPE'nin en düşük miktarının saptanması tam olarak belirlenmemesine karşın, bazı otoriteler 20 mL olarak kabul etmektedir. Histolojik BPH'sı olan erkeklerin yaklaşık %50'sinde, BPE gelişmektedir.

### **1.10. Benign Prostatik Obstrüksiyon (BPO)**

BPO, prostatik büyümeye bağlı olarak üretra genişliğinin giderek azalması olarak, tanımlanan ve bu yüzden hiperplaziyle ilişkili olan bir terimdir. BPE'nin %50'si, tahminen BOO ile bağlantılıdır (Abrams, 1999). Hem BPH, hem de LUTS bazı problemlere ve sonuçlara neden olabilir. Tek başına BPH semptomlar oluşturmaz. Ancak, BPH ile gelişen BPE ve BPO ciddi sorunlara neden olabilmektedir. LUTS ve ED ilişkisinde klinisyenler hastanın sadece bazı can sıkıcı semptomlarının olup olmadığına bakmalı ve büyüyen prostat bezi varlığının benign ve/veya obstrüksiyon meydana getirip getirmediğine göre karar vermelidirler.

### **1.11. Mesane Boşaltım Fonksiyonu**

Normal mesane fonksiyonu sırasında, mesane idrarla dolar, bu idrar depolanır ve sonra istemli bir şekilde boşaltılır. Mesane fonksiyonları, otonom ve somatik sinir sistemi tarafından yönetilir. Otonom sinir sistemi uyarısı adrenerjik, kolinerjik ve nitrejik sinirler tarafından modüle edilmektedir. İşeme sırasında mesaneye parasempatik uyarı artarken (düz kas kasılmasını başlatan) sempatik uyarı girişi (düz kas gevşemesini yöneten) azalmaktadır. Bu nitrejik uyarının mesaneye girmesi nörotransmitter adenozin 5'-trifosfat (ATP) gerektiren purinerjik nörotransmisyonu dayanan relaksasyonu oluşturur (Burnstock, 1977).

### **1.12. LUTS**

Prostat bezinin genişlemesi, üretral obstrüksiyona ve böylece spesifik olmayan LUTS'a neden olabilir. Bugüne dek, BPH'lı hastalarda, LUTS'un tek sebebi olarak mekanik mesane obstrüksiyonu gösteriliyordu. Ancak, yeni kabul edilen bir görüşe göre, bu koşul birçok sistemi gerektirmektedir ve LUTS üzerindeki klinik çalışmalar, semptomlara BPH dışındaki koşulların da neden olabileceğini kanıtlamıştır. İdrar

kesesinin kasılması, idrar tutamama ve diğer alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişki bulgunun ilk aşamalarını oluşturmaktadır.

LUTS basit olarak 2 gruba ayrılır. Bunlar, depolama ve boşaltım semptomlarını içerir. BPH, sık ve acil gece idrara çıkma ve idrar yapmada güçlük çekme ile karakterizedir ve bunların sonucunda LUTS'a neden olur (Girman ve ark., 1998; Emberton ve ark. 2003). Gece idrara çıkma, bazen yaşlılığın bir parçası olarak görülebilir. Bununla birlikte, idrar yaparken duraksama, gece idrarından farklı olarak daha çok dikkate alınması gereken bir patolojik semptomdur. İdrar yaparken duraksama, idrar kesesi kasının çıkış direncini aşmasıyla zaman içinde kendini gösteren, idrara başlarken gecikme hissidir (Chaikin ve Blaivas, 2000). Bu durum, zayıf idrar kesesi kasının da bir sonucu olabilir. Boşaltım (yavaş idrar akışı, aralıklılık, duraksama, lekeleme ve damlama) ve işeme sonrası semptomları (tam idrar yapmama hissi ve işeme sonrası damlama) BPE'ye bağlıdır; hastaların %50'si kadarında depolama semptomları (urinary incontinence: UI) meydana gelebilmekte ve bunlar, idrara çıkma sıklığı, acil idrara çıkma, gece idrarı, idrar tutamama gibi durumları içermektedir (Novara ve ark., 2007; de Groat, 2006).

Yaşlı bireyler, genel olarak; prostatik obstrüksiyon, aşırı aktif mesane (overactive bladder, OAB) semptomu (idrar kesesi kasının fazla çalışması sonucu), boşaltım sırasında idrar kesesinin düşük aktivitesi ve gece idrara çıkma gibi sorunlara maruz kalırlar. Bunlardan herhangi biri göreceli olarak yaygındır. 2002 yılında "International Continence Society (ICS)" alt üriner sistem fonksiyonunu yeniden tanımlamıştır ve OAB'yi acil (aniden, idrar yapmak için ertelenmesi imkansız zoraki istek), bazen idrar tutamama ve genellikle sık tekrarlayan idrar ve gece idrarı olarak tanımlamıştır (Schafer ve ark., 2002). OAB'si olan hastalarda cerrahi girişim yerine, medikal OAB'nin farmakolojik tedavisi genellikle merkezi veya sinir kontrol yollarına veya idrar kesesi kasına doğru yönlendirilmektedir (Mazzucco, 2001).

Prostat genişlemesinden dolayı, mesanenin boşaltılmasında, güçlük yaşayan hastalarda, gece idrarına çıkışta artış görülmektedir. Mesanenin tam boşaltılamaması, idrar kesesinin az çalışmasına işaret eder ve aktif mesaneye oranla tam olarak henüz anlaşılamamıştır. Bununla birlikte kronik olarak idrar tutan hastada bu iki durum da meydana gelebilir. İdrar kesesinin tembelliği; kasılmaların gücünün azalması, mesanenin boşaltım süresinin uzaması veya tamamen boşalmaması olarak tanımlanır.

Obstrüktif semptomlar (acil idrara çıkma, zayıf idrar akışı, aralıklarla işeme, idrar çıkışı sırasında zorlanma ve tam boşalmanın olmadığı hissi), BOO, idrar kesesi tembelliği veya rezidüel hacim tanısında pek güvenilir değildirler. İdrar kesesi tembelliği, tek başına tanımlanınca veya aktif idrar kesesi (kasılmaya zarar veren idrar kesesi hiperaktivitesi) gibi diğer mesane durumları ile ilişkilendirilince, durum çelişmekte ve tanım yetersiz kalmaktadır.

EPIC çalışması (Irwin ve ark., 2006), OAB ve UT'i içeren, 5 ülkedeki (Kanada, Almanya, İtalya, İsviçre ve İngiltere) kadınlar ve erkekler arasında yapılan, en geniş kapsamlı ve LUTS'un prevalansını rapor eden bir araştırmadır. Buna göre, 18 yaşından büyük milyonlarca erkekte, OAB ve UI semptomları görülebilmektedir. Depolama semptomlarının oluşma oranı, %5; boşaltım problemlerinin oranı %26 ve işeme sonrası semptomların oluşma oranı ise %17 olarak verilmektedir. Özellikle 60 yaşından büyük erkekler arasında, semptomların yaygınlığında artış görülmektedir. LUTS'un total görülme oranı % 63' dür. Bu çalışmada, depolama semptomlarının, boşaltım ve işeme sonrası semptomlardan daha sık olduğu da rapor edilmektedir. En çok görülen depolama semptomu, % 49 ile gece idrara çıkmadır, bunu % 10,8 ile acil idrara çıkma ihtiyacı takip etmektedir. Terminal damlama (%14) en çok görülen boşaltım semptomudur. Öte yandan, rezidüel mesane (%14) en sık rapor edilen işeme sonrası semptomudur. Gece idrara çıkma, her gecede bir veya daha fazla işeme yerine, iki veya daha fazla olarak tanımlanınca, gece idrara çıkma oranı % 21'e düşmektedir (Irwin ve ark., 2006).

### 1.13. Günümüzde LUTS/BPH Tedavisi

BPH'nın tedavisinde amaç, prostatik hücre yayılmasını engellemek ve/veya düz kas tonusundaki artışı azaltmaktır. BPH için günümüzde kullanılan ilaçlar, iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar, " *$\alpha$ 1-adrenerjik reseptör antagonistleri*" ve "*5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri*" dir. Öte yandan; BPO'ya bağlı LUTS'u tedavi etmek için fitoterapik alternatif tedavi de yeni gelişmekte olan bir tedavi yaklaşımıdır.  $\alpha$ 1-Adrenerjik reseptör antagonistlerinden, "*terazosin, doxazosin, alfuzosin ve tamsulosin*" en sık

reçetelere yazılan LUTS/BPO ilaçları arasındadır. Günümüzde,  $\alpha$ -redüktaz inhibitörü olarak iki ilaç kullanılmaktadır, bunlar: “*finasterid*” ve “*dutasterid*” dir. Fitoterapik alternatif tedaviler arasında, ‘*Serenoa repens*’ ekstraktı apoptozisi uyarmakta ve Qmax ve semptom skorlarını iyileştirmektedir. Testere palmiye ekstraktı IGF-sinyal yolağı üzerinde etkilidir, ve D-004 testosteronun uyardığı hiperplaziyi azaltmaktadır. Üzüm süspansiyonu obstrüksiyon patolojisinin ciddiyetini azaltmakta ve siyah çay androjenin uyardığı oksidatif strese karşı korumaktadır. ‘*Pygeum africanum*’ ekstraktı iskemia ve reperfüzyon hasarına karşı koruyan önemli bir ekstraktır ve prostat ağırlığında gerilemeye neden olmaktadır (Gur ve ark., 2008).

#### 1.14. LUTS/BPO ve ED’nin Tedavisi

Son 10 yılda, BPH ile ilişkili LUTS ve BPO terapisi için birkaç tane ilaç tedaviye eklenmiştir. BPO tedavisinin başarısı, seksüel fonksiyon üzerine yan etkisi az olan daha üroselektif yeni ilaçlar bulunmasına dayanmaktadır.

Daha önce de belirtildiği gibi, prostat bezi androjen bağımlıdır ve büyümesi ve fonksiyonu için testosteron gerektirmektedir. Androjeni vücutta azaltan tedavi veya  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörleri ile tedavide (testosteron veya DHT seviyelerini azaltması), hücrel proliferasyonu ve prostat hücresi ölümünü azaltır (Lepor, 2003). Bununla beraber,  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörleriyle tedavi, her hastada etkili değildir ve bazı yan etkileri vardır. LUTS/BPH’lı erkekler arasında yaygın günümüz ilaçları ile tedavi, ereksiyon ve ejakülasyon düzensizliklerine yol açmakta ve hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. EjD tedavisinin, ereksiyon veya ejakülasyon fonksiyonu üzerinde yararlı veya yan etkileri olduğu gösterilmiştir. Böylece LUTS semptomları, ED ve EjD tedavilerine bağlı hedefler olarak birlikte değerlendirilmelidirler.

#### 1.15. Günümüzdeki LUTS İle ED Gelişmesine İlişkin Teoriler

BPO, LUTS'a neden olmaktadır ve her iki durum da ED ile ilgilidir. Günümüzde bu hastalıkların nasıl birbirleriyle bağı olduğunu açıklayan dört ana teori ileri sürülmüştür. LUTS ve ED'nin birbiriyle ilişkisini açıklayan dört teori (McVary, 2005) şöyledir:

### **1 - NOS/NO/ siklik guanozin monofosfat (cGMP) teorisi**

BOO'lu hastaların prostat, mesane ve üretralarında NOS içeren sinirlerde azalma olduğu ve bunun NO azalmasına veya protein kinaz G (PKG) kaybına yol açarak ED'ye neden olduğu iddia edilmektedir.

### **2 - $\alpha$ 1-adrenoreseptör bağımlı sempatik hiperaktivite ve metabolik sendrom teorisi**

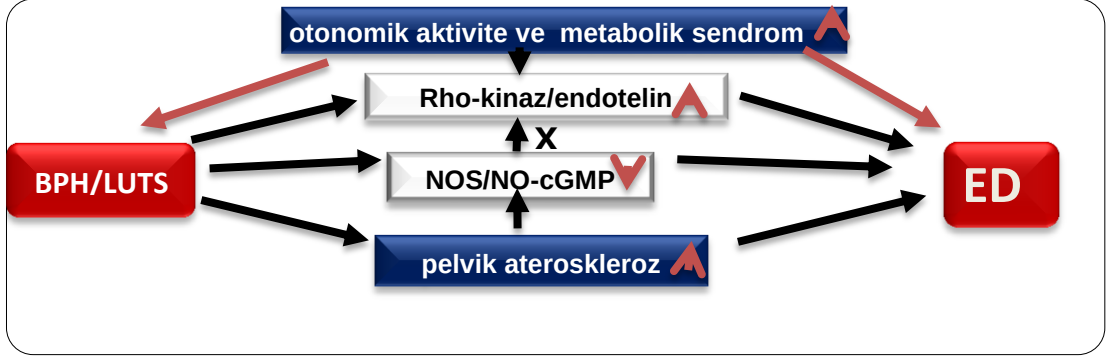
Buna teoriye göre, LUTS/BPH'ta artan sempatik hiperaktivite, ED/seksüel fonksiyon bozukluğunda rol oynuyor olabilir.

### **3 - Rho-kinaz aktivitesi/endotelin teorisi**

BPH'ta, BOO'da idrar kesesi kasında, korpus kavernosumda ve hipertansiyonda rezistans damarlar, artan Rho-kinaz aktivitesi ve değişen  $Ca^{2+}$  duyarlılığı göstermektedir. Diğer faktörlerin (örneğin, ET-1, anjiotensin II) aktivasyonu, LUTS/BPH'ın her ikisinde ve seksüel fonksiyon bozukluğunda artan düz kas aktivitesini ve Rho-kinaz'a bağlıdır. Artan Rho-kinaz aktivasyonu, LUTS ve seksüel fonksiyon bozukluğu arasında ortak bir bağlantı olabilir.

### **4 - Pelvik organların ateroskleroza ve iskemi teorisi**

İskemi, obstrüksiyon boşaltımın baş etiyolojik faktörüdür. Obstrüktif LUTS, ED ile bağlantılıdır ve bunun oluşumunun habercisidir. Ek olarak, aterosklerozun tetiklediği iskemi, otonom sinir sistemindeki hiperaktivite, NOS enziminin azalması ve Rho-kinaz aktivitesinin artmasıyla birlikte meydana gelebilir.



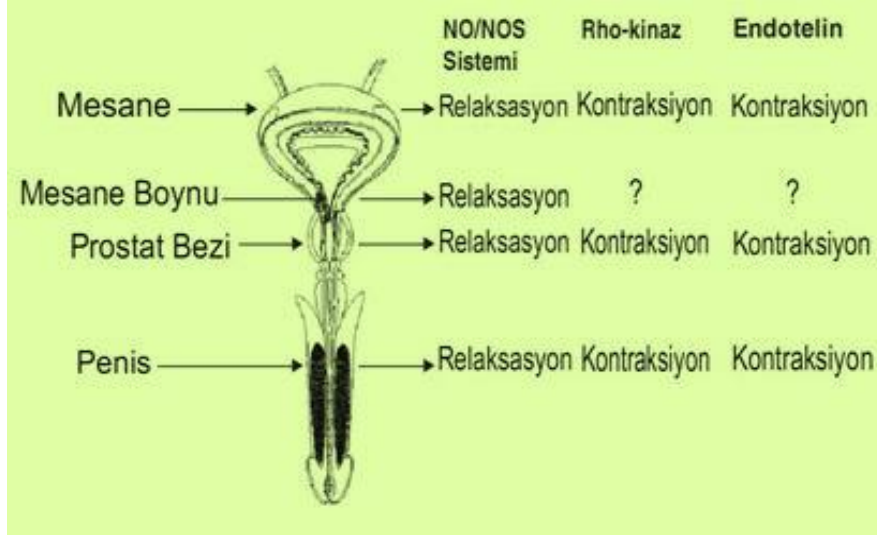
**Şekil 1.5.** BPH/LUTS ve ED ilişkisine ilişkin olarak ortaya atılan dört teori.

### 1.16. NOS / NO / cGMP Sistemi

NO, fizyolojik olarak düz kas gevşemesinde gerekli olan çok önemli bir bileşiktir. NOS teorisi, LUTS ve seksüel disfonksiyon arasındaki ilişkinin basit bir açıklaması olabilir. Prostat, idrar kesesi ve mesane boynu yoğun olarak, NOS içeren sinirlerle çevrilmiştir ve bunlar aktivasyon üzerinde gevşemeye neden olmaktadırlar (Şekil 1.5). Yeni bir teoriye göre, L-arjinin/NO/cGMP yolağının bozulması, üretral çıkışın gevşemesinin azalmasına, mesaneye afferent sinir aktivitesinin artışına ve idrar kesesi düz kasının fazla çalışmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, bu sinyal sistemin içindeki değişimin ilişkisi, fonksiyonu bozulan mesane ve gelişen LUTS insanda henüz araştırılmamıştır (Hedlund, 2005). İlginç olarak, Deng ve arkadaşları (Deng ve ark., 2004), terazosinin bir NO donörü olan sodyum nitroprusside (SNP) ile kombine kullanıldığında apoptozis oluşturduğunu göstermiştir. Klotz ve arkadaşları (Klotz ve ark., 1999) BPH'lı hastalarda organik nitratların kullanılmasının idrar yapma parametrelerini etkilediğini ileri sürmüştür. NO/cGMP/PKG detrusor kas tonusunu modüle etmekle beraber (Deka ve Brading, 2004), bu yolak bu kasta çok araştırılmamıştır. Ayrıca öteki yolaklarla (örneğin, cGMP yolağı) ile de araştırılması gerekmektedir. Obstrükte mesane üreteli, mesane boynu ve üretranın NO/cGMP yolağındaki değişiklikler, LUTS semptomlarını meydana getirmektedir. Prostat dokusunun otonomik sinir innervasyonunda NO'nun önemli bir rolü vardır. İnsan prostatında immunohistokimyasal deneylerde, salgı bezi epitelinde, fibromusküler

stromada ve kan damarlarında yoğun nitrerjik sinir dağılımının olduğu gösterilmiştir (Hedlund, 2005). Bir başka çalışma, obstrüktif BPH ile yapılan ve nitrerjik sinir dağılımının normal prostat dokusuna göre azaldığı kaydedilmiştir (Bloch ve ark., 1997). İlginç olarak, insan hiperplastik prostat geçiş bölgesinde, NOS/NO seviyelerinin azaldığı görülmüştür ve bu prostat düz kas gevşemesini değiştirmektedir (Şekil 1.5). Önceki bulgular, NOS geninin sıçan prostatında yaşla beraber azaldığını, insan hiperplastik prostatında geçiş bölgesinde NOS'un ve düz kas gevşemesinin azaldığını gösterilmiştir (Kedia ve ark., 2006).

Nöronal NO, korpus kovernosumun hızlı düz kas gevşemesinden sorumlu ana faktör olarak değerlendirilmektedir. Oysa; endotel NO ise düz kas gevşemesi için daha spesifiktir (Gradini ve ark., 1999). Penil dokunun patofizyolojisinde en fazla bu yolak etkilenir (Şekil 1.5).



**Şekil 1.6.** NO/NOS sisteminin, Rho-kinaz yolağının ve endotelinin, mesane, mesane boynu, prostat bezi ve penis üzerindeki fizyolojik etkileri (Gur ve ark.,2008).

Üriner sistemde azalan NOS/NO, prostatta yapısal değişikliklere ve LUTS'a neden olan üretral dirence ve mesane düz kas tonusunun artmasıyla düz kas hücresi

proliferasyonuna neden olmaktadır. Kavernosol düz kasın ve penis damarlarının gevşemesinde, NO önemli bir mediatördür. Bundan dolayı, NOS/NO/cGMP yolağına ilişkin uyarılma mekanizmalarının anlaşılması ve bu enzimler üzerinde etkili olan ilaçlara (örneğin, PDE-5 enzim inhibitörleri) ilişkin potansiyel tedavi yaklaşımları üzerinde durulmaktadır (Stothers ve ark., 2003). NOS/NO/cGMP yolağı üzerindeki yeni bulgular, korpus kavernosum düz kası ve idrar kesesi miyosit tonusunun ürospesifik tedavisinde değişikliklere de öncülük etmektedir.

### 1.17. Sempatik Sinir Sisteminin Aşırı Çalışması

Artan sempatik aktivite, LUTS ile ilişkilidir ve ED ile aralarında bağlantı vardır. Noradrenalin yaptığı  $\alpha$ -adrenerjik reseptör uyarımı sonucu, korpus kavernosum düz kasının gevşemesi engellemektedir. Sıçanlarda noradrenerjik stimülasyon ile değişen korpus kavernosum yanıtı ve artan düz kas tonusu ED ile doğrudan bağlantılıdır (Cellek, 2000). Spontan hipertansif sıçanlarda, otonomik hiperaktivite sonucu, prostat hiperplazisi, artan idrar yapma sıklığı, aşırı aktif mesane ve ED gelişen fizyolojik olaylardır (de Groat, 2006).

McConnell ve arkadaşları (McConnell ve ark., 2003), MTOPS çalışmasında, 38 erkek hastada sempatik sistem tonusu artışının (kan basıncında, kalp atımında, idrar ve serum katekolamin değişikliklerinden ölçüldüğü gibi), etkilediği bilinen faktörler kontrol edildiğinde bile (yaş, kütle beden indeksi, bel çevresi kalınlığı, C-peptit ve insülin derecesi ve fiziksel aktivite eksikliği), belirgin olarak LUTS ciddiyetinin değiştiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca diğer çalışmalar, sempatik hiperaktivitenin IPSS, BPH indeksi ve 'irrite edici skor (IPSS anketindeki soru 8)'e ve daha küçük prostat ve geçiş bölgesi hacmi ile bağlı olduğunu göstermektedir.

Pelvisteki sempatik sinir innervasyonundaki değişikliklerin, prostatın büyümesi ve farklılaşması üzerinde, önemli etkileri vardır (Ventura ve ark., 2002). Prostat, mesane boynu, üretra ve korpus kavernosum düz kasında, noradrenalin ve  $\alpha$ -adrenoreseptör bağımlı adrenerjik stimülasyonu ortak bir mekanizmayı oluşturmaktadır (Untergasser ve ark., 2005).

### 1.18. ET-1 ve Rho-Kinaz Aktivitesi

#### 1.18.1. ET-1

ET-1, mitojenik özelliklere sahip güçlü bir vazokonstrüktördür ve ETa ve ETb reseptörlerini uyararak fonksiyon gösterir ve BPH'a neden olan LUTS ile ilgili ED'nin patofizyolojisinde önemli rol oynayabilir. ET'lerin ayrıca erektile fonksiyonun düzenlenmesinde önemli olduğu kabul edilmektedir (Kim ve ark., 2002).

Literatürdeki bulgular, NO'nun korpus kavernosum üzerinde direkt gevşeme etkisi yaptığını ve ET-1'in ve  $\alpha$ -reseptör antagonistlerinin vazokonstrüktör etkilerini engellediğini göstermiştir (Wingard ve ark., 2001). Flippi ve arkadaşları (Filippi ve ark., 2003) penis dokusunda uzun süreli hipoksinin ET reseptörlerinin artması ve ilgili düzenleyici mekanizmaların uyarıldığını doğrulamaktadır. Sıçan korpus kavernosumunda, RhoA/Rho kinaz, ET-1 ve fenilefrin sinerjik olarak kontraksiyonuna aracılık etmektedirler (Wingard ve ark., 2003). İnsan korpus kavernosum düz kas hücreleri kültürlerinde proliferasyona ETa ve ETb reseptörleri aracılık etmektedir ve *c-myc* ve *c-fos* mRNA seviyelerinin artışıyla ilişkili  $Ca^{2+}$  akışına bağlı olarak değişmektedir (Andersson, 2004).

Normal prostatta, ET-1, prostat düz kas kontraksiyonuna aracılık eder ve proliferasyonunda önemli rol oynar (şekil 1.4). BPH, ET reseptörlerinin dağılımı bölgesel farklılık bakımından meydana getirmektedir (Teixeira ve ark., 2005). Merkez bölgesinde ana reseptör ETa alttipidir, salgı bezi stroması ve epitelde ETa ve ETb reseptörleri bulunmaktadır ve periferik bölgede ETb alttipi ana reseptördür. Periferik bölgede ETa reseptörleri salgı bezi epitelinde bulunmuştur. Bununla birlikte, her 2 reseptör alt tipi sadece stromada bulunmuştur (Teixeira ve ark., 2005). Reseptör alttipi dağılımındaki bu farklılıklar, BPH patogeneziyle ilişkili olabilir. ET-1,  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörün aracılık ettiği kontraktile yanıtları arttırmaktadır. Bu nedenle

BPH ile gelişen BOO'nun patogenezinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (Chang ve ark. 2005).

Domuz mesanesinin düz kas hücreleri üzerinde yapılan son çalışmalar, ET-1'in ve ET reseptörlerinin sayılarında artma olduğunu göstermiştir (Kajioka ve ark. 2004). ET-1 ve NO arasındaki dengesizliğin LUTS patogenezi ile bağlantılı olduğu hipotez edilmektedir. Önceki çalışmalar, ET reseptör antagonistlerinin mesane obstrüksiyonlu düz kas hücrelerinin hiperplazisini önlemede yararlı olduğunu önermektedir. Alt üriner sistemde ET reseptörlerinin aracılık ettiği bölgesel ve yaşa bağımlı olarak, farklı kontraktıl yanıtlar gözlemlenmiştir. Her iki ETa ve ETb reseptörleri düz kas katmanlarında arttığı bulunmuştur, ancak ETa alttipi öncelikli olarak bu dokularda kontraktıl yanıtları sağlamaktadır (Wada ve ark., 2000). İdrar kesesi, prostat ve korpus kavernosum düz kas hücrelerinde, ETa alttipi, baskın olan ET reseptör alttipidir.

#### 1.18.2. Endotelin Reseptör Antagonistleri

Ürogenital sistemde, ET reseptör antagonistlerine bağlı pek fazla sonuç bulunmamaktadır. Imajo ve arkadaşları (Imajo ve ark., 1997) preklinik çalışmalarında, ET-1'in prostatik üretral basınçtaki etkisini, ve selektif ETa reseptör antagonisti olan PD155080 kullanılarak karakterize etmişlerdir. ET-1'in kontraktıl etkileri, selektif ETa reseptör antagonistleri FR139317 (PD-147953) ve A-127722 tarafından engellenmektedir ve bu etkilere ETa reseptörünün aracılık ettiği ileri sürülmektedir (Wu-Wong ve ark. 1997). ET-1 reseptör antagonistleri, BE-18257B ve FR 139317, hem ET-1'in tetiklediği tansiyon artışı ve hem de ATP yanıtlarının artmasını, konsantrasyon bağımlı olarak bloke etmektedirler (Donoso ve ark., 1994). LU 302872, BPH tedavisi için yararlı olabilir (Raschack ve ark., 1998). ET antagonistleri, şimdiye dek, ED'nin klinik tedavisinde kullanılmamıştır. Pilot bir çalışmada, ETa reseptör antagonisti BMS-193884, kavernoza düz kasın relaksasyonunu (*in vitro*) kolaylaştırmış ve penis ereksiyonunun uzamasını (*in vivo*) sağlamıştır (Kim ve ark., 2002). ET antagonistlerinin, ED'li erkekleri etkili bir

şekilde tedavi etmek için korpus kavernosum düz kas tonusunun gevşemeye doğru değiştirmesi olası görünmektedir.

Birçok ET reseptör antagonisti ve birkaç ETa selektif veya selektif olmayan ETa/ETb antagonistleri (örneğin, bosentan, clazosentan, atrasentan veya ambrisentan) klinik testlerde kullanılmıştır (Vajkoczy ve ark., 2005; Michaelson ve ark., 2006).

### 1.18.3. Artmış RhoA/Rho-kinaz Aktivitesi ve Rho-Kinaz İnhibitörleri

Düz kastaki  $Ca^{2+}$  sensitivitesini düzenleyen esas mekanizma RhoA/Rho-kinaz yolağıdır ve artan intrasellüler  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu, düz kas kasılmasına neden olmaktadır. Örneğin, artan sempatik sinir sistemi aktivitesi durumunda, patolojik olgu öncelikle başlamakta ve diğer ajanlar durumun varlığını ve devamını sağlamaktadır. Rees ve arkadaşları (Rees ve ark., 2003), spesifik Rho-kinaz inhibitörü Y-27632'nin prostat striplerinde adrenerjik kontraksiyonu ve prostat düz kas hücresi proliferasyonunu engellediğini gözlemlemiştir.

Son çalışmalar, L tipi  $Ca^{2+}$  kanallarından  $Ca^{2+}$  akışının ve Rho-kinaz aktivasyonu ile miyozin hafif zincir fosfataz inhibisyonu yoluyla kontraktıl proteinlerin  $Ca^{2+}$  artan sensitivitesinin, idrar kesesinin muskarinik reseptör aktivasyonu için ana yolağın ortaya çıkmasına aracılık etmektedir (Andersson, 2004). Diğer taraftan, insan mesanesinde, karbakolün meydana getirdiği düz kas kontraksiyonu, sadece  $Ca^{2+}$  seviyesini arttırarak değil, ayrıca Rho-kinaz ve protein kinaz C bağımlı kontraktıl aracılardan  $Ca^{2+}$  sensitivitesini arttırmasıyla da oluşmaktadır (Takahashi ve ark., 2004). Normal sıçan mesanesinde  $M_3$  muskarinik reseptör alt tipi, normal mesane kontraksiyonuna aracılık etmektedir. Oysaki  $M_2$  reseptör alt tipi artan mesane kasılmasında esas rolü oynamaktadır (Andersson, 2004).

Artan Rho-kinaz aktivitesi, LUTS ve ED ile ilgili son çalışmalarda popülerlik kazanmıştır. RhoA/Rho-kinaz yolağının inhibe edilmesi, ED tedavisi için ilgi çekici bir hedef gibi görünmektedir (Bivalacqua ve ark., 2004). Artan Rho-kinaz

aktivasyonu artan ET aktivitesi ile ilişkilidir ve bu da ED ile LUTS arasında olası bir mekanizma olabilir. Miyozin fosforilasyonunun düzenlenmesindeki bir değişiklik, azalan idrar kesesi düz kasında aktin-miyozin etkileşimini ve kasılmayı düzenlemektedir (Andersson, 2004). Penil damar düz kasında  $Ca^{2+}$  duyarlılığına aracılık eden Rho-kinaz yolağı, NO sistemini azaltmaktadır (Bivalacqua ve ark., 2004). Son çalışmalar, Rho-kinaz inhibitörlerinin ED tedavisinde yararlı olduğunu kanıtlamaktadır (Teixeira ve ark., 2005).

Obstrükte tavşanlarda, Rho-kinaz/aktivitesi artmakta ve Rho-kinaz yolağının LUTS'la ilişkili ED patogenezinde gerekli olduğu öne sürülmektedir (Chang ve ark., 2005). Yeni bir çalışmada, Christ ve Andersson (Christ ve Andersson, 2007). Rho A/Rho-kinazın, alt üriner sistem düz kas hücresi tonusunun fizyolojik ve patofizyolojik düzenlenmesindeki önemini vurgulamıştır. Bu yüzden, Rho-kinaz inhibitörleri, LUTS tedavisi için potansiyel olarak ilgi çekici terapötik yaklaşımlardır.

### **1.19. Pelvik Organ Ateroskerozu ve İskemi**

Yaşlı erkeklerde, hipertansiyon, diabet, hiperkolesterolemi ve sigara içme gibi yaygın olan vasküler risk faktörleri, aterosklerozun BPH'nın etiyolojisindeki önemi vurgulanmaktadır. Ateroskleroz ve iskemiye bağlı vasküler hasar endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır ve bu ilerde ED'nin gelişmesine neden olmaktadır. Calvert ve arkadaşları (Calvert ve ark., 2002), mesanede iskemi-reperfüzyonda ET-1'in rolünü araştırmış ve ETa reseptör antagonistleri ile ön tedavinin iskemi reperfüzyon hasarını ve mikrovasküler bozuklukları azalttığını göstermişlerdir. Benzer olarak, kronik iskemi, stromal fibrozis ve mesane salgı bezi atropisinde artışa, prostat düz kas kasılmasında azalışa ve korpus kavernosumda fibroze neden olmaktadır. Prostatta nörojenik relaksasyonda bozulma, NO yolağını da içerir ve elastikiyetin kaybolması ve düz kas tonusunda artışla sonuçlanabilir (Calvert ve ark., 2002).

Damar hasarının kronik iskemiye neden olduğu ve ED ile bağlantılı LUTS/BPO patogeneze katkıda bulunduğu da düşünülmektedir. Pelvik hasarın tetiklediği aterosklerozis, tartışılan iskemik hasarın mekanizmalarına benzemektedir ve sempatik sinir sistemi hiperaktivitesine, NOS'un azalmasına ve Rho-kinaz aktivitesinin artmasına neden olmaktadır. Bu yüzden hipoksi, BPH patogeneze katkıda bulunan bir anahtar faktör olabilir.

Genel olarak, dokulara oksijen gönderilmesini sağlayarak hipoksiyi azaltmak, ateroskleroza kontrol etmede esas amaçtır ve bu LUTS/BPO ve ED tedavisinde yararlı olabilir. Hipoksinin temel moleküler ve hücrel nedenleri üzerindeki yapılacak araştırmalar, LUTS/BPO ve ED için yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesine yardımcı olacaktır.

#### **1.20. ED ile Gelişen LUTS/BPO'nun Kontrolünde Yeni Farmakoterapi**

Cinsellik, bireylerin kendilerini iyi hissetmesini sağlayan ve yaşam kalitelerini arttıran önemli unsurlardan biridir. Özellikle üriner sistem semptomları gösteren bir erkekte, seksüel bozuklukların olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. LUTS/BPO'lu hastalara seksüel aktivite ile ilgili sorular mutlaka sorulmalıdır. Günümüzde, bu konu ile ilgili anketler bunu değerlendirebilmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, geliştirilen 'Erkek Cinsel Sağlığı Anketi (MSHQ)' (Rosen ve ark., 2004) erkek seksüel fonksiyon boyutunu değerlendirmek için hazırlanmıştır ve bu anket ejakülasyon bileşenlerini, gecikmeyi, ejakülasyon hacmini ve gücünü detaylı olarak hesaplamaktadır. Bu değerlendirme, BPO'ya bağlı LUTS ile ilişkili seksüel semptomlar hakkındaki bilgilerimizi geliştirmektedir. Uygun tedavi biçimi seçilirken, klinisyenler yalnızca semptomlarda rahatlatıcı etki sağlamasını dikkate almamalı, ayrıca seksüel fonksiyonu ve potansiyel uzun dönem sonuçları (örneğin, akut üriner sistem retansiyonu) içeren hastaların yaşam kalitesini ve cerrahi müdahaleye olan ihtiyaçlarını da değerlendirmelidirler. İlerideki çalışmaların, LUTS ve ED arasındaki patofizyolojisiyle ilgili güncel bilgilere gereksinim bulunmaktadır.

Özet olarak, LUTS/BPO ile gelişen ED’de potansiyel önemli hedefler, damar sistemi, seks hormonları, düz kasın kasılma ve gevşeme yetenekleri ve genler, enzimler ve reseptörlerin yanında, NO sistem biyoyararlılığı araştırmalarını içermelidir. Prostat stromal ve salgı bezi dokusundaki proliferasyonu azaltan veya prostat düz kas tonusunu düşürebilen yeni tedaviler ileride araştırılacaktır. BPH/LUTS için, yeni tedaviler ED’li erkeklere yarar sağlayabilir. Böylece erkek cinsel sağlığı için, bu konuda araştırma ve klinik çalışmalar çok fazla gerekmektedir.

### 1.21. Hiperlipidemi ve ED

Hiperkolesterolemi, ateroskleroz gelişimine ve vasküler yapılarda çeşitli fonksiyonel değişikliklere yol açar (Kim ve ark., 1994; Yesilli ve ark., 2001). Peniste bu vasküler değişikliklerden etkilenir. Hiperkolesterolemi, peniste artmış oksidatif stres ve bozulmuş NO biyoyararlanımına bağlı olarak ED’nin gelişmesinde büyük bir risk faktörüdür (Fraga-Silva ve ark., 2014). Kolesterol yönünden zengin diyet ile beslenmenin inflamasyona ve oksidatif stres kaynaklı endotel bozulmaya yol açtığı kanıtlanmıştır (Rahman ve ark., 2007). Her nmol/l total kolesterol artışında ED riski 1.3 kat artmaktadır (Wei M ve ark., 1994). Ayrıca ED’si olup tanı konmamış hiperkolesterolemisi ve hipertrigliseridemisi olan hastalarda yüksek orandadır (Smith ve ark., 2007).

Klinik ve preklinik sonuçlar, hiperkolesteroleminin vasküler ED’nin gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu kanıtlamıştır (Gholami ve ark., 2003; Bal ve ark., 2007). Hiperkolesterolemik diyet ile oluşturulan penil vasküler dokuda bozulmuş endotel fonksiyonu ile oraya çıkan ED’nin patofizyolojinin incelenmek için hayvan modelleri geliştirilmiştir (Ryu ve ark., 2006; Xie ve ark., 2007). Hiperkolesterolemi, penise gelen kan akımının azalmasına, NO aracılı endotel relaksasyonun bozulmasına ve fibrosis gibi yapısal değişikliklere neden olmaktadır (Azadzoi ve ark., 1991; Yesilli ve ark., 2001). Hiperlipidemisinin neden olduğu ED, korpus kavernosumun endotel hücrelerinde relaksasyonun zarar görmesine bağlı olarak gelişmektedir (Kim ve ark., 1994). Endotel hasarın miktarı artıkça, endotel

çevresindeki vasküler düz kas hücrelerinin sayısı ve işlevindeki azalma daha belirgin hale gelir (Azadzo ve ark., 1992; Kim ve ark., 1994). Yüksek kolesterol diyetinin (1%) akut etkisi bile erektil fonksiyonu bozulmasına yeterli olmuştur. Eretil fonksiyondaki bu bozulma hiperlipideminin erken döneminde gösterilmiştir (Demir ve ark., 2010). Başka bir çalışmada da yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda bozulmuş lipid profilinin yanında ED de gözlenmiştir (Rhaman ve ark., 2007). Bir başka çalışmada, hiperkolesterolemik tavşanlarda eNOS aktivitesinde bozulmaya bağlı olarak korpus kavernosum düz kasında endotel merkezli relaksasyonun zarar gördüğü belirtilmiştir (Seo ve ark., 1999). Hiperlipidemik hayvan modellerinde nNOS pozitif sinir liflerinin ve endotel hücrelinin azaldığı bulunmuştur. Bu modeller ereksiyonu kontrol eden nöronal ve endotel mekanizmaların bozulduğunu kanıtlamıştır (Huang ve ark., 2010). Ayrıca yağ hücresi lezyonları, elastin kaybı, değişmiş adrenerejik uyarı, hücreler arası iletişim bozukluğu ve artmış Rho-kinase aktivitesi diyet ile aktive edilmiş hiperkolestrolemi modellerinde gösterilmiştir (Ryu ve ark., 2006). Yüksek kolesterol diyetine başlanmasından 4 hafta sonra korpus kavernosumda nNOS aktivitesinin değiştiği bulunmuştur (Xie ve ark., 2007). Hiperkolestrolemik sıçanlarda yapılan bir çalışmada da anjiyogenik faktörlerin ve onların downstream moleküllerinin ekspresyonunun, fosfo-AKT'nin AKT'ye oranının, fosfo-eNOS'un eNOS'a oranının, cGMP seviyesinin ve korpusta endotel miktarının azaldığı gösterilmiştir. Bu yollara bağlı olarak ereksiyon mekanizmasının bozulduğu kanıtlanmıştır (Ryu ve ark., 2006). Wang ve ark. % 0.5 kolesterol diyeti ile kavernal nNOS ve eNOS protein seviyelerinin 4 haftalık diyet ile değişmediğini, ancak 8 ve 16 hafta sonunda anlamlı bir düşüş gösterdiğini kanıtlamıştır. İlginç olarak; iNOS seviyelerinin belirgin olarak arttığını göstermişlerdir (Wang ve ark., 2006). Ayrıca, bazı çalışmalar anjiyogenik büyüme faktörlerinin değişikliklerini araştırmaya başlamıştır. Azadzo ve Wang, tavşanlarda % 0.5 kolesterol diyetinde penil dokuda vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) reseptör-2'nin başlangıçta arttığını daha sonra azaldığını göstermiştir (Azadzo, 2006; Wang ve ark., 2006). Başka bir çalışmada, sıçanlarda 3 aylık % 4 kolesterol diyeti sonunda ise, VEGF ve VEGF reseptör-2'nin penil dokuda ekspresyonunun azaldığı kanıtlanmıştır (Ryu ve ark.,

2006). Kolesterol içeriği, diyet süresinin ve havyan türlerinin birbirinden ayrı olması VEGF azalmasındaki farklılığı açıklayabilir (Xie ve ark., 2008).

## 1.22. Amaç

BPO'dan kaynaklanan LUTS ve ED arasındaki ilişki, son zamanlarda oldukça fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Hem BPO, hem de ED en fazla yaşlı erkeklerde görölmektedir ve iki durum da genel yaşam kalitesinde önemli ölçüde düşüşe neden olmaktadır. ED ile LUTS arasındaki bilinen epidemiyolojik bağlantıya karşın, bunun tamamen kabul edilebilmesi için "biyolojik olabilirlik" bulgularına gereksinim vardır.

Deney hayvanlarında mesanenin parsiyel olarak bağlanması, mesane çıkım obstrüksiyonuna (partial bladder outlet obstruction, PBOO) neden olmaktadır. PBOO penil erektile doku tonusunu arttırarak düz kasın relaksasyonunu zorlaştırmaktadır ve bu durumun ED'ye yol açabileceği önerilmektedir. Bu araştırmada amacımız, sıçanlarda oluşturulan PBOO'nun ve bunun derecesinin, erektile fonksiyonu ve buna ek olarak, yüksek yağlı diet ile beslenen sıçanlarda uygulanan PBOO derecesinin ED'yi nasıl etkilediğini araştırmaktır. Literatürde, henüz benzer bir çalışma bulunmamakta ve bu yüzden kombinasyon patolojileri bu alanda, ED'nin mekanizmalarını anlamak bakımından önemlidir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Kullanılan Gereçler

#### Malzemeler

- MAY recorder equipment computer system (Commat Ltd. Ankara)
- Veri Kayıt ve Analiz Sistemi (MP35 Biopac Student Lab Pro, Data Acquisition System)
- Işık mikroskobu (DM4000B and DFC 280 color digital camera system, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)
- Leica microtom (RM2125, RTS Wetzlar, Germany)
- %95 Oksijen, %5 karbondioksit gaz karışım tüpü
- Kaba terazi (Scaltec, SBA 61 Heiligenstadt, Germany)
- Hassas terazi (Scaltec, SBA 31 Heiligenstadt, Germany)
- Çeşitli hacimlerde otomatik pipetler (Eppendorf, Hamburg, Germany)
- Pipet uçları (Standart ve RNase free özellikte)
- pH metre (Mettler Toledo MP220)
- Derin dondurucu (-80 °C, JOUAN VXS 380)
- Likit nitrojen tankı
- Buz makinası (Hosizaki Ice Maker, Japan)
- Çeşitli cam ve plastik malzemeler (Standart ve DNase free özellikte)
- Güç kaynağı (SCIE-PLAS, England)
- Cerrahi makas ve pensler
- Çeşitli boyutlarda enjektörler
- Cerrahi flaster
- 4F ve 5F katater
- 3.0 krome kat-güt
- PE-240 tüp

## Kimyasal Maddeler

- Sıçan Yemi (Purina, Gebze)
- Dietileter (Riedel, ABD)
- Ketamin (Ketalar, Pfizer, Türkiye)
- Siprofloksasin (Ciproktan 200 mg/100 ml, Koçak Farma, Türkiye)
- Krebs çözeltisi; NaCl, 113 mmol/l; KCl, 4,7 mmol/l; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,4 mmol/l; NaHCO<sub>3</sub>, 16,3 mmol/l; MgSO<sub>4</sub>, 0,6 mmol/l; CaCl<sub>2</sub>, 2,5 mmol/l ve glukoz, 7,7 mmol/l
- KCl (potasyum klorür) (Merck, Germany)
- Absolü etanol (Riedel, 32221, Sigma-Aldrich, ABD)
- Rho-Kinaz inhibitörü (Y-27632, Sigma, St. Louis, ABD)
- Asetilkolin (Sigma, St. Louis, ABD)
- Fenilefrin (Sigma, St. Louis, ABD)
- Sodyum Nitroprussid (Sigma, St. Louis, ABD)
- Heparin (Nevparin 25000 IU, Mustafa Nevzat, Türkiye)
- İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu 1000 ml (İ.E. ULAGAY, İstanbul)
- Povidon İyot (İyoderm, Biosel, Türkiye)
- Formalin (Riedel-de Haen, Germany)
- Ksilen (Merck, Germany)
- Triton X-100
- nNOS Primer Rabbit Polyklonal Antibody (BD Biosciences Pharmingen, ABD)
- eNOS Primer Rabbit Polyklonal Antibody (BD Biosciences Pharmingen, ABD)
- ROCK-II Primer Rabbit Polyklonal Antibody (Sigma, St. Louis, ABD)
- Anti-Rabbit IgG (Biotin Conjugate) (Sigma, Germany)
- Seconder Antibody (Dako)
- Cholesterol Quantitation Kit (Sigma, St. Louis, ABD)

## 2.2. Deney Hayvanları

Çalışmamızda, erkek Sprague-Dawley sıçanlarda parsiyel mesane çıkım obstrüksiyon (PBOO) modeli oluşturulmuştur. Bunun için deney hayvanları 6 gruba ayrılmıştır:

- Grup 1:** Kontrol (sham-operasyonu yapılan) sıçanlar (n=20)
- Grup 2:** 5F kataterle PBOO yapılan 6 haftalık sıçanlar (n=20)
- Grup 3:** 4F kataterle PBOO yapılan 6 haftalık sıçanlar (n=20)
- Grup 4:** Kolesterol (5 mg/gün) ile beslenen sıçanlar (n=20)
- Grup 5:** 4F katater ile PBOO yapılan ve kolesterol (5 mg/gün) ile 6 hafta beslenen sıçanlar (n=20)
- Grup 6:** 5F katater ile PBOO yapılan ve kolesterol (5 mg/gün) ile 6 hafta beslenen sıçanlar (n=20).

Obstrüksiyonun oluşturulmasından sonra, her bir gruptaki deney hayvanları ayrı kafeslere yerleştirilmişlerdir. Sıcaklığı (22 +/- 1 °C) ve ışıklandırılması (07:00-19:00 saatleri arası aydınlık 19:00-07:00 saatleri arası karanlık) kontrol altında tutulan “Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi” nde barındırılmıştır. Bu çalışmanın yapılabilmesi için, “Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu” ndan izin alınmıştır.

Altı haftalık deney periyodundan sonra, deney hayvanlarının kesim sırasında beden ağırlıkları alınmış ve kesim sırasında kandaki kolesterol düzeyleri ölçülmüştür ve mg/mL olarak ifade edilmiştir.

### 2.3. Parsiyel Mesane Obstrüksiyonun oluşturulması

Ketamin (80-100 mg/kg i.p.) ve ksilazin (50 mg/kg) ile anestezi sonrasında 2 cm’lik bir orta hat kesimi alt abdominal duvar boyunca yapılmıştır ve altında yer alan kas ve subkutan doku grup 2, 3, 4, 5 ve 6’da pens yardımıyla hasarlanmadan açılmıştır. Prostatik üretra seminal kesecikleri, üreterleri ve kavernoza sinirleri dikkatle izole edilmiştir. Burada özellikle kesim işlemi ve ligatürün direk hasar oluşturmaması için penisin (kavernöz sinirin) uzağında işlemler yapılmıştır. Çalışmamızda, steril 4F ve

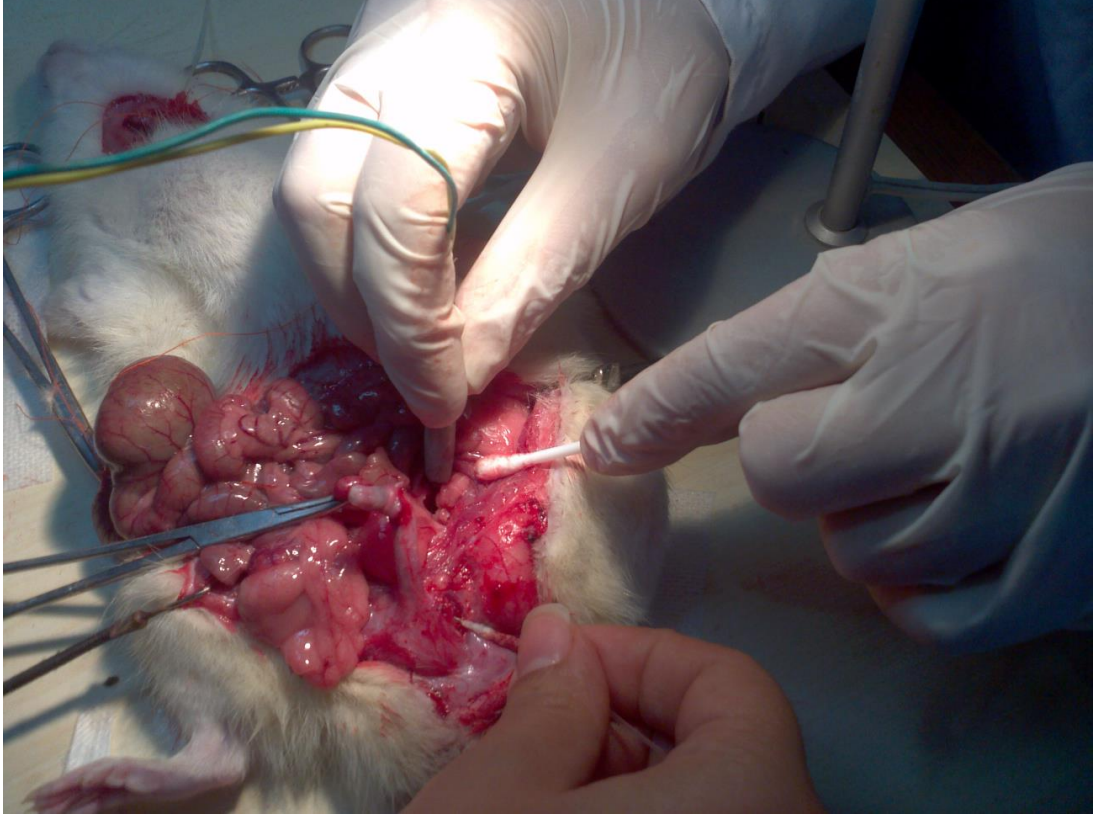
5F üretral kataterler ile prostatik üretra bağlanmıştır (Şekil 2.1). Daha sonra katater yavaşça çıkarılmıştır (Şekil 2.1) ve böylece prostatik üretra parsiyel obstrüksiyonlu PBOO-5F (hafif) ve PBOO-4F (orta) olması sağlanmıştır. Ancak obstrüksiyon veya operasyonun olası infeksiyonlarına karşı, her sıçana haftada bir kez olmak üzere siprofloksasin (antibiotik) injeksiyonu yapılmıştır.



**Şekil 2.1.** Deneysel olarak PBOO'nun oluşturulması.

#### **2.4. *In vivo* deneyler**

Tüm gruplardaki deney hayvanları, ksilazin ile anestezi edilmişlerdir. Erektile fonksiyonu ölçmek için her gruptaki sıçanların intrakavernozal basınçları (intracavernosal pressure, ICP) monitörize edilmiştir. Arteriyel kan basıncını (mean arterial pressure, MAP) ölçmek için karotid arteri hafifçe kesilerek, PE-240 tüp yardımıyla kanüle edilmiştir. 250 U/ml heparin içeren polietilen tüpe (PE-50) bağlı 25G iğne, penisin sağ krurasına yerleştirilmiştir ve bir basınç dönüştürücüsü ile sürekli ICP ölçülmüştür. Sağ major pelvik gangliyon ve kavernoza sinir tanımlandıktan sonra prostatın arkasından aşağı ilerleyerek paslanmaz çelik iki uçlu kanca elektrod yerleştirilmiştir. MAP ve ICP sürekli olarak basınç dönüştürücüsü ile ölçülmüştür. Kavernoza sinir, 2.5, 5 ve 7.5 V, 1.5 Hz, 30 ms sinyal genişliği olacak şekilde elektriksel olarak uyarılmıştır. Elektrik stimülasyonu ligatürden uzak bir uçta başlatılmıştır (Şekil 2.2). Çalışma sonunda, sıçanlar KCl injeksiyonu ile öldürülmüştür. Hayvanların korpus kavernosumları, *in vitro* deney için organ banyosuna asılmıştır. Penil dokular, -80 °C'de moleküler çalışmalarda kullanılmak üzere, hemen likit nitrojende dondurulmuştur.



**Şekil 2.2.** *In vivo* olarak kavernoza sinirinin uyarılması yoluyla intrakavernosal basıncın (ICP) ölçülmesi.

## 2.5. *In vitro* deneyler

İzometrik basıncı ölçmek için, her gruptaki sıçanlarda organ banyosu deneyleri yapılmıştır (Şekil 2.3). Anestezi sonrası, penis çıkarılmış, ve Krebs-bikarbonat solüsyonu içeren ( $m\mu = NaCl:118.1, KCl: 4.7, KH_2PO_4: 1.0, MgSO_4: 1.0, NaHCO_3: 25.0, CaCl_2: 2.5$  ve glukoz: 11.1) cam petriye konulmuş ve %95  $O_2$  - %5  $CO_2$  ile sürekli havalandırılmıştır. Kavernoza doku stripleri (1x 1x 9 mm boyutlarında), 1g dinlenme gerilimi altında, bir ucu elektrod tutucusuna, diğer ucu da güçlü dönüştürücüye bağlı bir tele bağlanmış şekilde, 20 ml'lik organ banyosuna monte edilmiştir. Dokular, 37 °C'de 60 dakika dengelenmeye bırakılmıştır. Mekanik aktiviteler "MAY recorder equipment computer system" (COMMAT, Ankara, Türkiye) kullanılarak kaydedilmiştir.

Dokular fenilefrin ile kastırıldıktan sonra ACh, sodyum nitroprusid (SNP), Rho-Kinaz inhibitörü Y-27632 ve elektriksel alan stimülasyonu (EFS, voltage 30 V, pulse duration 1ms, frequency 1-20 Hz) ile gevşeme yanıtları alınmıştır. Daha sonra, direkt EFS (1-40 Hz) ve fenilefrin doz-yanıt ile kontraktıl yanıtlar alınmıştır. Bu sırada, hayvanların mesaneleri, prostat ve çevre dokulardan temizlendikten sonra, mesane boynundan yapılan kesiyle çıkarılmıştır. Mesaneler, çevre bağ dokularından arındırılıp içleri tamamen boşaltıldıktan sonra tartılmıştır ve bu değerler kaydedilmiştir.



**Şekil 2.3.** *İn vitro* deneyler için kullanılan izole organ banyo sistemi.

## 2.6. İmmünohistokimyasal (IHC) deneyler

nNOS, eNOS, ve Rho-kinase proteinlerinin immünohistokimyasal lokalizasyonları için, kavernoza dokular, %5 formalin içinde dilue edilmiştir ve parafine gömülme işlemine kadar bekletilmiştir. Kesitler (8-10  $\mu$ m kalınlıkta) kesilerek lamblara yapıştırılmıştır. Kesitler ksilen içinde deparafinize edildikten sonra, alkol banyosunda hidrate edilmiştir (Şekil 2.4). Endojen peroksidaz, %3 hidrojen peroksid ile muamele edilmiştir ve nonspesifik IgG bağlanması normal sıçan serumu ile bloke

edilmiştir. Kesitler %0,1 Triton X-100 ile 20 dakika boyunca tedavi edilmiş, PBS içinde 5 dakika yıkanmış ve 1 saat oda sıcaklığında ‘primer rabbit polyclonal antibody’ ile 1:400 dilüsyonunda inkübe edilmiştir. Kesitler yıkanıp 30 dakika biotinlenmiş ‘seconder antibody ile inkübe edilmiştir. Daha sonra avidin-biotin konjugasyonu ‘horseradish peroksidaz’ ile inkübe edilmiştir ve 5 dakika boyama maddesi olan ‘diaminobenzidin’ ile muamele edilmiştir. Daha sonra hematoksinin karşıt boyama yapıldıktan sonra nNOS, eNOS ve Rho-kinaz pozitif olan hücreler koyu kahverengi olarak görülmüştür. Kesitler ışık mikroskopta incelenip renkli dijital kamera sistemi kullanılarak fotoğraflanmıştır.



**Şekil 2.4.** İmmunohistokimyasal boyama.

## **2.7. Masson’s Trichrome Boyama**

Doku örneklerindeki kollajen ve kas oranı, doku kesitlerinin “Masson’s Trichrome” metodu ile boyanmasıyla belirlenmiştir. Masson’s trichrome boyama tekniği ile ekstraselüler matriks (kollajen ve bağ doku elemanları) maviye, düz kas kırmızıya

boyanmaktadır. Kollajen ekstraselüler matriksin büyük bir kısmını oluşturduğu için, maviye boyanan bölgeler kollajen dokuyu temsil etmektedir. Slaytlar, 56 °C'ye getirilmiş renk sabitleştirici olan Bouin's solüsyonunda (Sigma Chemical Co., #HT10-1, St. Louis, MO) 15 dakika ya da oda sıcaklığında gece boyunca bekletilmişlerdir. Slaytlar daha sonra (18–26 °C)' de musluk suyu ile dolu 'coplin jar' içinde soğutulmuş ve akan musluk suyu altında yıkanarak sarı renk uzaklaştırılmıştır. Slaytlar, 5 dakika süresince Weigert demirli hematoksilen çalışma çözeltisi içinde boyandı ve daha sonra 5 dakika boyunca tekrar musluk suyuyla yıkanarak, dokular deiyonize su içerisinde durulanmıştır ve *Biebrich Scarlet-Asit fuksin* solüsyonu (Sigma Chemical #HT15-1) içinde 5 dakika bekletilmiştir. Daha sonra fosfotungustik/fosfomolibdik asit çalışma solüsyonunda (Sigma Chemical #HT15-3), mavi anilin solüsyonunda (Sigma Chemical #HT15-4) 5 dakika bekletilmiş ve daha sonra %1 asetik asitte 2 dakika süresince bekletilmiştir. Son olarak dokular yıkanmış ve alkolde dehidrate edilmiştir (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** 'Masson's Trichrome' Tekniği ile Boyanmış Slaytlar.

## 2.8. İstatistiksel Analiz

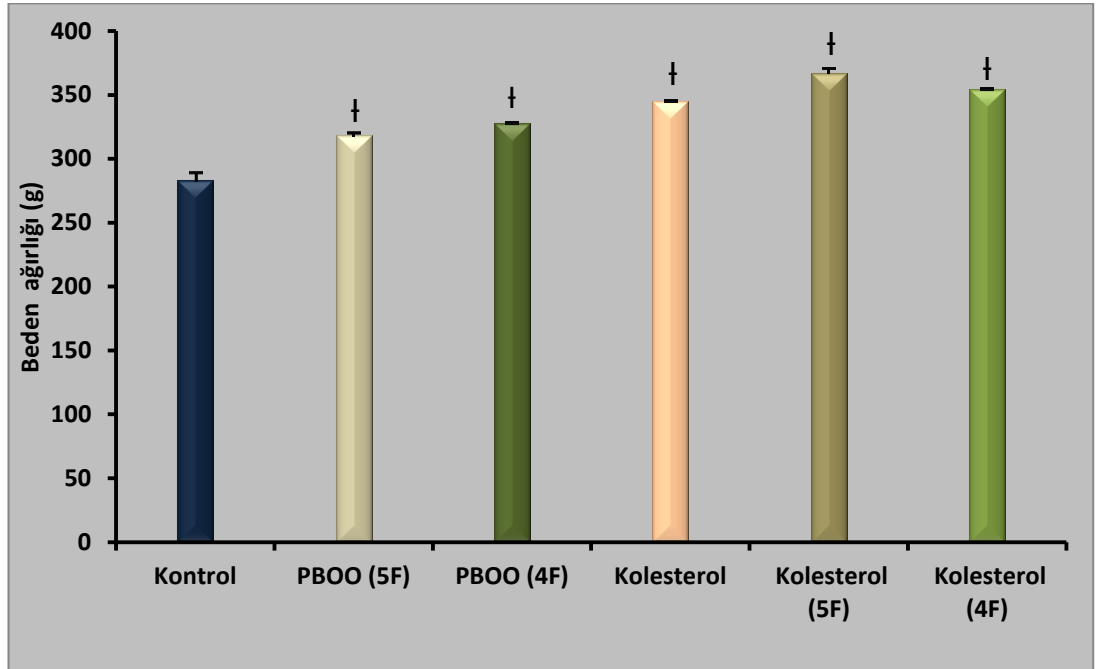
Kontrol, obstrükte (PBOO-5F, -4F) ve kombine gruplara ait deneysel verilerin istatistiksel analizinde ‘Student-t’ testi kullanılmıştır. Grupların kendi içlerindeki dağılımlarının karşılaştırılmasında ANOVA (Bonferroni post hoc) testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler ve grafiklerin yapılmasında ‘GraphPad InStat’ ve ‘Microsoft Office, Word ve Excel 2010’ programları kullanılmıştır.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Deney Hayvanlarının Beden Ağırlıkları ve Kolesterol Düzeyleri

Kontrol, PBOO (-5F, -4F), kolesterol ve kolesterol (PBOO-5F, -4F) gruplarına ait sıçanların beden ağırlıkları Şekil 3.1’de gösterilmiştir. Bulgularımıza göre, 6 haftalık PBOO-5F, PBOO-4F grubunda, beden ağırlıkları kontrol grubuna göre, PBOO-5F %12, PBOO-4F %15 artmıştır. Altı haftalık kolesterol tedavili %21, kolesterol-5F %29, kolesterol-4F %25 oranlarında artış görülmüştür.



**Şekil 3.1.** Deney gruplarına ait beden ağırlıkları (\*P<0,001 kontrole göre istatistiksel anlamlılık).

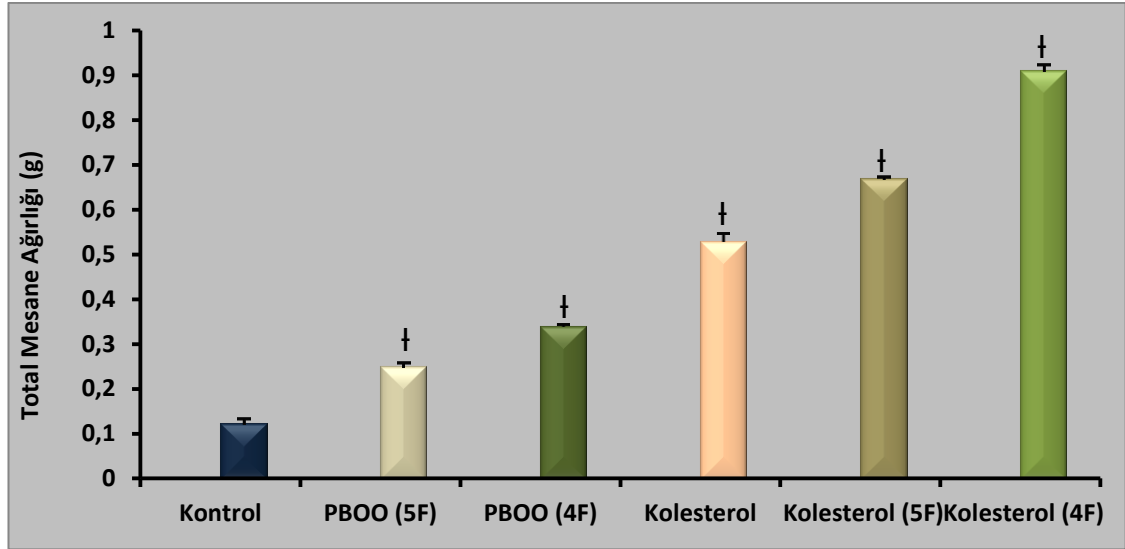
**Deney hayvanlarının kolesterol düzeyleri Tablo 1’de gösterilmiştir.** PBOO-5F ve PBOO-4F gruplarında kolesterol düzeylerinde kontrollere göre anlamlı olarak değişme gözlenmezken, kolesterol, kolesterol-5F ve kolesterol-4F gruplarında anlamlı olarak artış bulunmuştur.

**Tablo 1.** Deney hayvanlarından alınan kandaki total kolesterol değerleri ( $\dagger P < 0,001$  kontrole göre istatistiksel anlamlılık).

| Gruplar              | Total kolesterol (mg/mL) |
|----------------------|--------------------------|
| Kontrol              | $91.83 \pm 1.11$         |
| PBOO- 5F             | $92.6 \pm 0.50$          |
| PBOO- 4F             | $91.8 \pm 0.86$          |
| Kolesterol           | $110.6 \pm 2.33^{***}$   |
| PBOO-5F + kolesterol | $112.0 \pm 1.91^{***}$   |
| PBOO- 4F+ kolesterol | $111.0 \pm 1.87^{***}$   |

### 3.2. Total Mesane Ağırlıkları

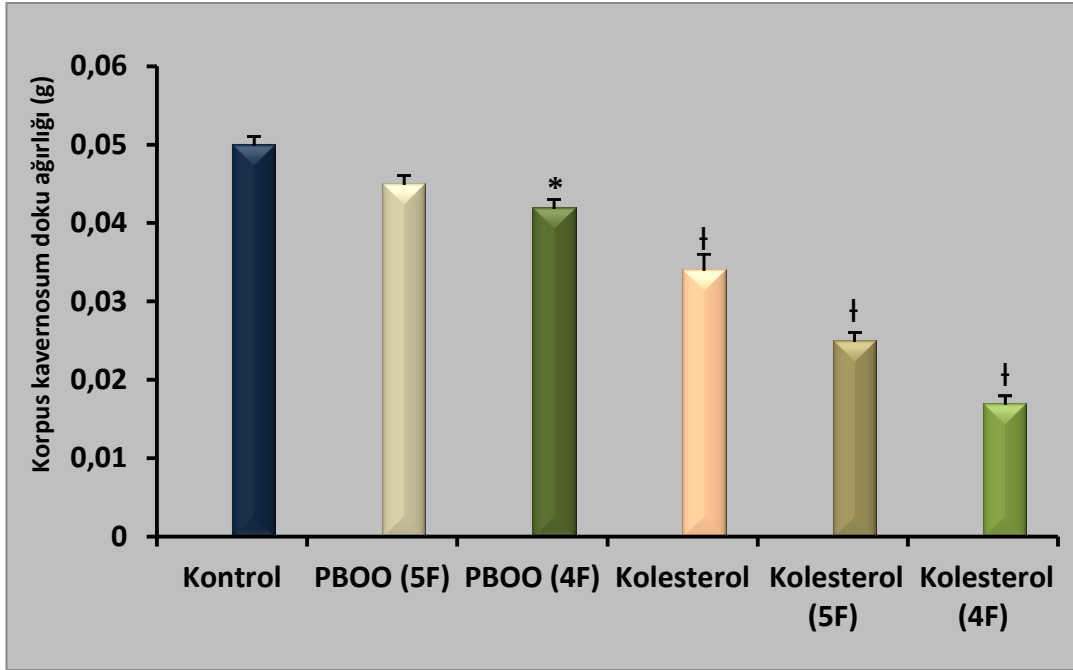
Kontrol, PBOO-5F, PBOO-4F, kolesterol, kolesterol-5F ve kolesterol-4F gruplarına ait sıçanların mesane ağırlıklarındaki değişiklikler, şekil 3.2’de gösterilmiştir. Bulgularımıza göre, mesane ağırlıkları 6 haftalık PBOO-5F grubunda iki kat, PBOO-4F’de 3 kat, kolesterol grubunda 4 kat, kolesterol-5F’de 9 kat, kolesterol-4F’de 7 kat kontrol grubuna göre artmıştır. Kolesterol-5F grubunda, PBOO-5F grubuna göre beden ağırlıkları 3 kat artmıştır. Kolesterol-4F grubunda, PBOO-4F grubuna göre beden ağırlıkları yine 3 kat artmıştır (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Tüm gruplardaki mesane ağırlıkları. Kontrole göre istatistiksel açıdan anlamlı artış görülmüştür ( $\dagger P < 0,001$  kontrole göre istatistiksel anlamlılık).

### 3.3. Korpus Kavernosum Ağırlıkları

Tüm grupların penil korpus kavernosum doku ağırlıklarında, kontrole göre PBOO-5F’de %10, PBOO-4F’de %16, kolesterol grubunda %32, kolesterol PBOO-5F’de %50, kolesterol PBOO-4F’de %66 oranlarında azalma gözlenmiştir (Şekil 3.3). Yalnızca, PBOO-5F grubunda kontrollere göre anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

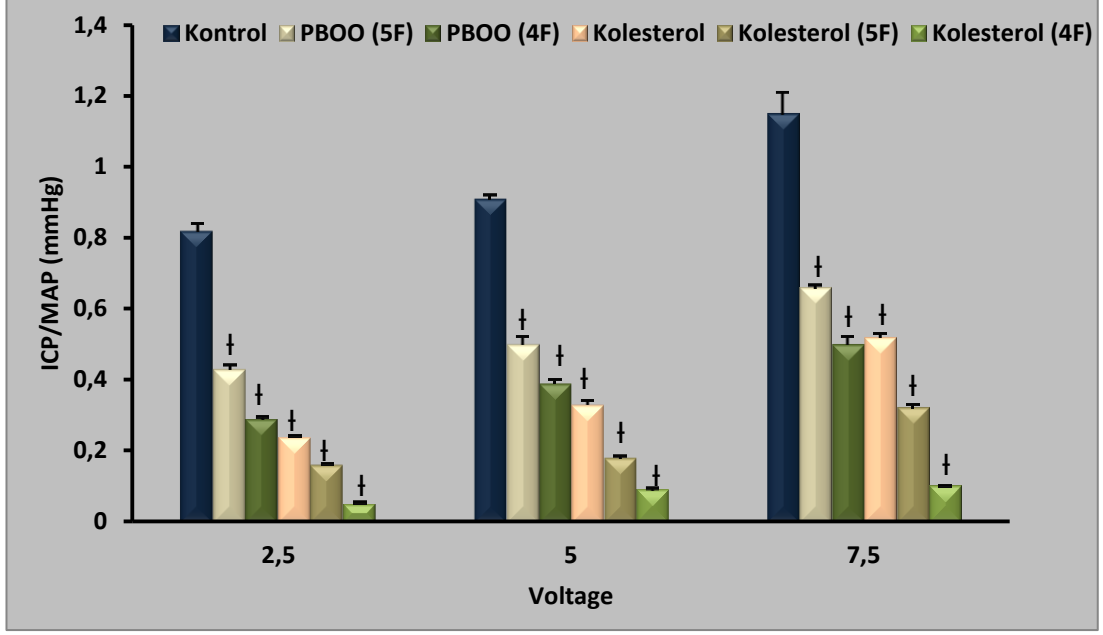


**Şekil 3.3:** Grupların korpus kavernosum doku ağırlıkları (\* $P<0,05$ , † $P<0,001$  kontrole göre istatistiksel anlamlılık).

### 3.4. *In vivo* ICP / MAP Sonuçları

Şekil 3.4'te görüldüğü gibi, *in vivo* kavernöz sinirlerin 2,5, 5 ve 7,5 V düzeylerinde elektriksel olarak uyarılmasına bağlı olarak, ICP/MAP'a ilişkin değerler alınmıştır. Voltaj düzeyi 7,5 V'de, PBOO-5F (% 42) ve 4F (% 57) gruplarında ölçülen ICP/MAP değerleri, belirgin bir şekilde kontrol değerlerine göre düşük bulunmuştur († $P<0.001$ ).

Öte yandan, kolesterol PBOO-5F (% 38,  $P<0.01$ ) ve PBOO-4F (% 81,  $P<0.001$ ) gruplarında ölçülen ICP/MAP değeri, belirgin bir şekilde kolesterol grubunun değerlerine göre düşük bulunmuştur (Şekil 3.4).

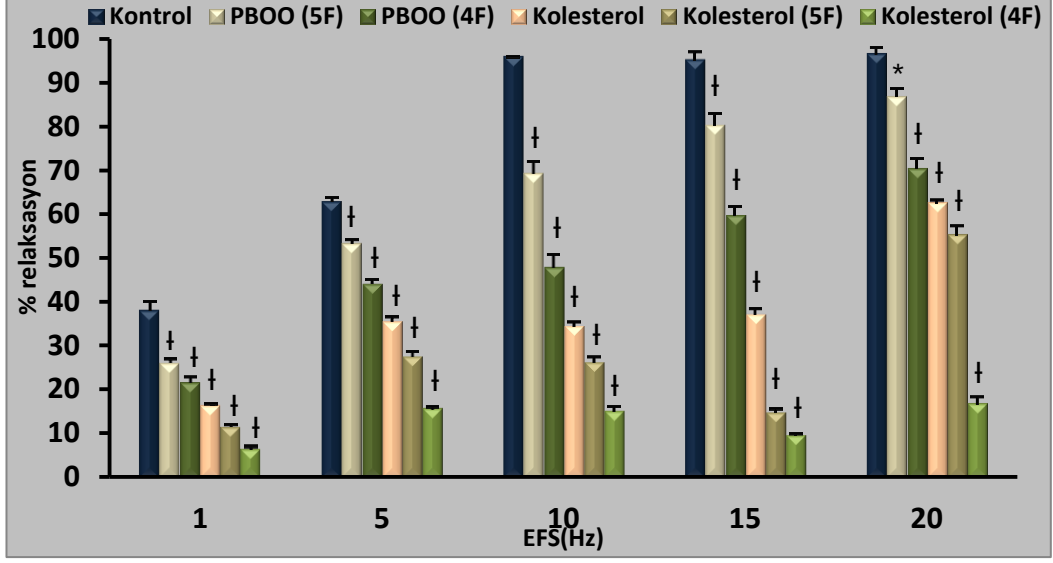


**Şekil 3.4.** Tüm deney gruplarında, *in vivo* deneyler sırasında alınan ICP/MAP yanıtları (†p<0.001 kontrole göre anlamlılık).

### 3.5. EFS ile Elde Edilen Gevşeme Yanıtları

Sıçan izole korpus kavernozum penil dokusunun, fenilefrin ( $10^{-5}$ M) ile prekontraksiyonundan sonra, EFS'ye (1-20 Hz) ilişkin gevşeme yanıtları, şekil 3.5'te gösterilmiştir (Şekil 3.5).

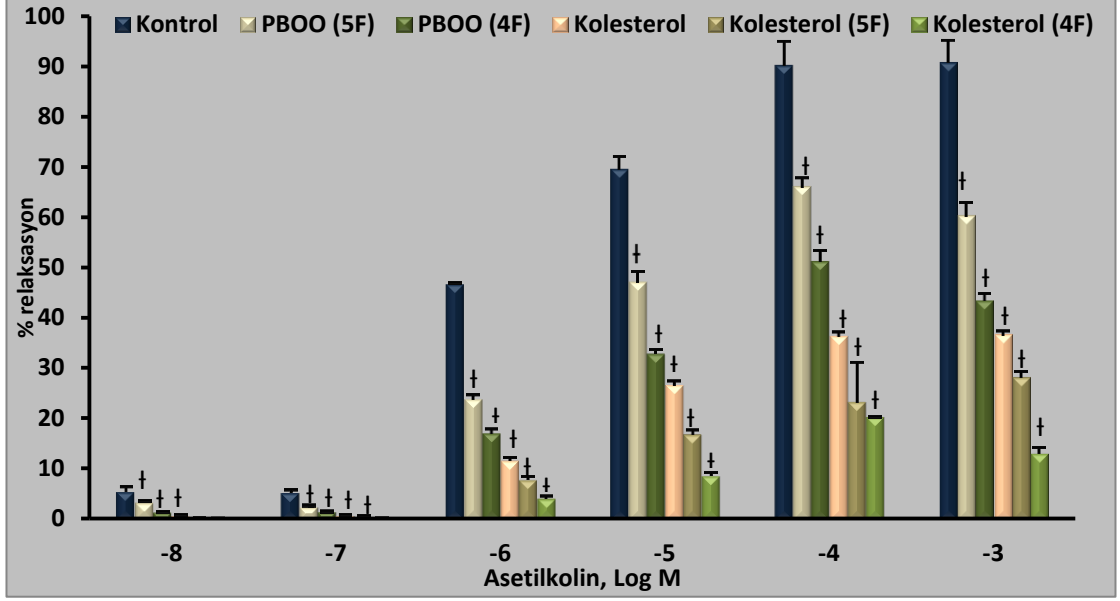
EFS'ye ait gevşeme yanıtları, 6 haftalık PBOO-5F ve 4F grubunda kontrole göre önemli ölçüde azalmıştır (Şekil 3.5). EFS gevşeme yanıtı, 20 Hz frekansta PBOO-5F'te %9,7 ( $p<0.05$ ), PBOO-4F'te %27, kolesterolde %35, kolesterol PBOO-5F'te %42, kolesterol PBOO-4F'te %83 ( $p<0.001$ ) oranlarında düşme gözlenmiştir (Şekil 3.6).



**Şekil 3.5.** Tüm gruplarından izole edilen korpus kavernosum düz kas dokusunun fenilefrin ile prekontraksiyondan sonra, EFS'ye ilişkin % gevşeme yanıtları (\*p<0.05, †p<0.001).

### 3.6. Asetilkolin (ACh) ile Elde Edilen Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum penil dokusunun, fenilefrin ( $10^{-5}M$ ) ile kastırılmasından sonrası ACh'e ( $10^{-8}$ - $10^{-3}M$ ) ait gevşeme doz-yanıtları, şekil 3.6'da görülmektedir. Bu bulgulara göre, PBOO-5F ve 4F, kolesterol PBOO-5F ve 4F'den alınan izole korpus kavernosum dokularında, ACh'ne ilişkin gevşeme yanıtlarında doza bağımlı anlamlı düşüşler gözlenmektedir ( $P<0.001$ , Şekil 3.6).



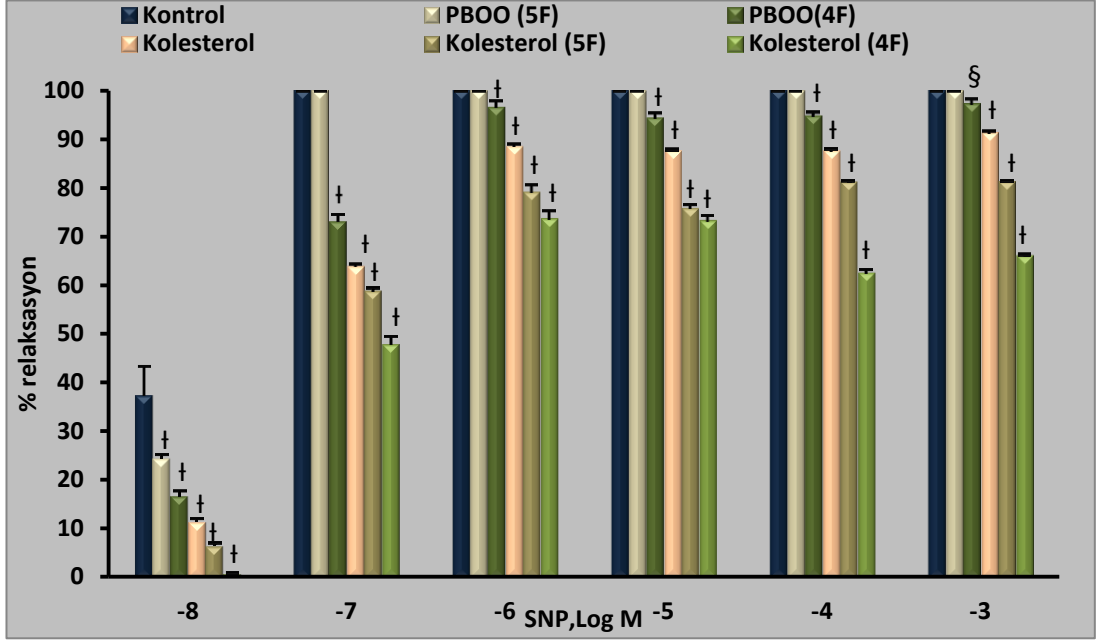
**Şekil 3.6.** Tüm gruplardan izole edilen korpus kavernosum düz kas dokusunun fenilefrin ile prekontraksiyondan sonra asetilkolin (ACh)'e ilişkin % gevşeme yanıtları ( $\dagger$   $p<0.001$ ).

ACh'in maksimum konsantrasyonunda ( $10^{-3}$  M), PBOO-5F grubunda %31, PBOO-4F'de %52, kolesterol grubunda %60, kolesterol PBOO-5F'de %69, kolesterol PBOO-4F'de %86 oranlarında düşme ( $p<0.001$ ) gözlenmiştir (Şekil 3.6).

Ayrıca 6 hafta kolesterol tedavili PBOO grubundaki ACh'e ilişkin gevşeme yanıtları, 6 hafta PBOO'ya göre, belirgin bir şekilde düşmüştür (Şekil 3.6). PBOO grubuna göre, ACh'e ilişkin gevşeme yanıtları, kolesterol grubunda %49, PBOO-5F'de %79 ve PBOO-4F'de %93 oranında azalmıştır.

### 3.7. SNP ile Elde Edilen Gevşeme Yanıtları

Fenilefrin ( $10^{-5}$  M) ile prekontraksiyondan sonra, izole korpus kavernosum dokularında, SNP'ye ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$  M) ilişkin gevşeme yanıtları alınmıştır. SNP'ye ilişkin maksimum konsantrasyonunda gevşeme yanıtları ( $10^{-3}$  M), PBOO-4F %3, kolesterol %9, kolesterol PBOO-5F %19, kolesterol PBOO-4F %34 oranlarında kontrolle karşılaştırıldığında düşme gözlenmiştir (Şekil 3.7).

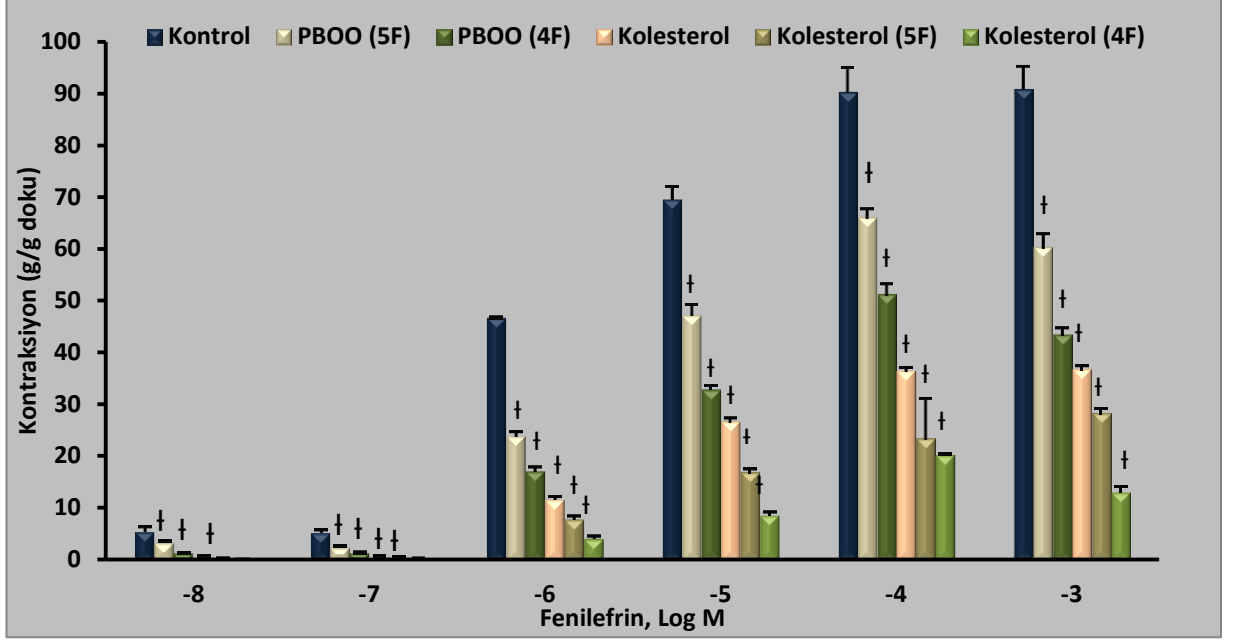


**Şekil 3.7.** Tüm gruplardan izole edilen korpus kavernosum düz kas dokusunun fenilefrin ile prekontraksiyonundan sonra SNP'ye ilişkin % gevşeme yanıtları. (§p<0.01, †p<0.001).

Bulgularımıza göre, yalnızca PBOO-5F grubunda kontrole göre anlamlı değişiklik bulunmamıştır (Şekil 3.7).

### 3.8. Fenilefrin ile Elde Edilen Kontraktil Yanıtlar

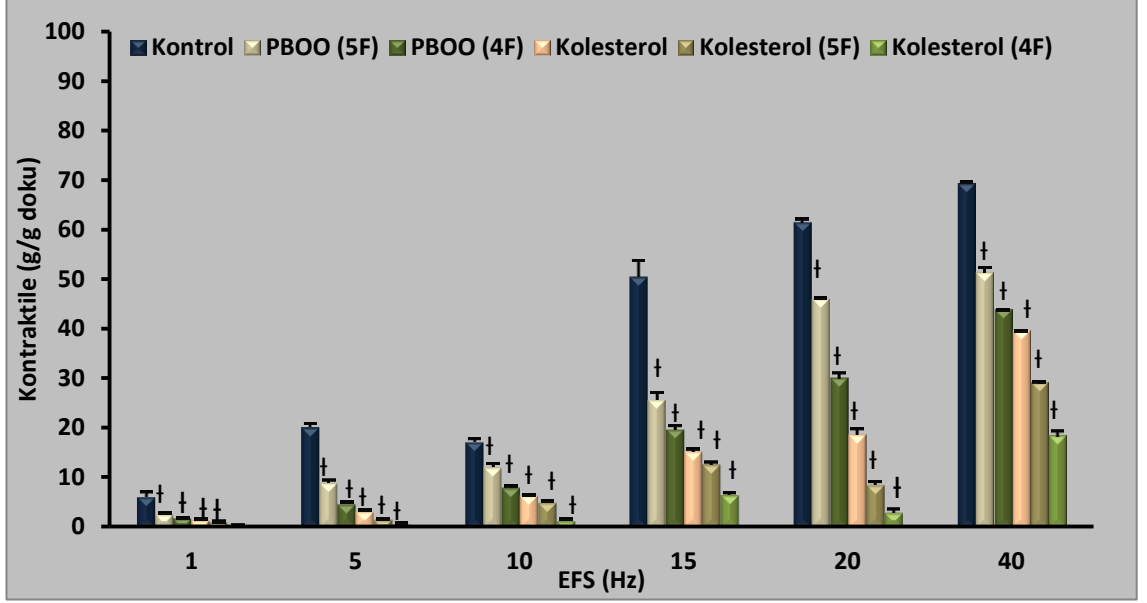
Tüm gruplardan alınan izole korpus kavernosum dokularında,  $\alpha_1$  adrenerjik agonisti fenilefrine ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$ M) ilişkin kontraktil yanıtlar, şekil 3.8'de gösterilmiştir. Bulgularımıza göre, 6 hafta PBOO-5F2de %34, PBOO-4F2de %52, kolesterol2de %60, kolesterol PBOO-5F %69 ve kolesterol PBOO-4F %86 oranlarında anlamlı olarak kontrole göre düşük bulunmuştur (Şekil 3.8).



**Şekil 3.8.** Tüm gruplardan izole edilen korpus kavernozum düz kas dokularında fenilefrin ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$  M)'e ilişkin doz-yanıt eğrileri ( $\dagger p < 0.001$  kontrole göre anlamlılık).

### 3.9. EFS ile Elde Edilen Direk Nörojenik Kontraktil Yanıtlar

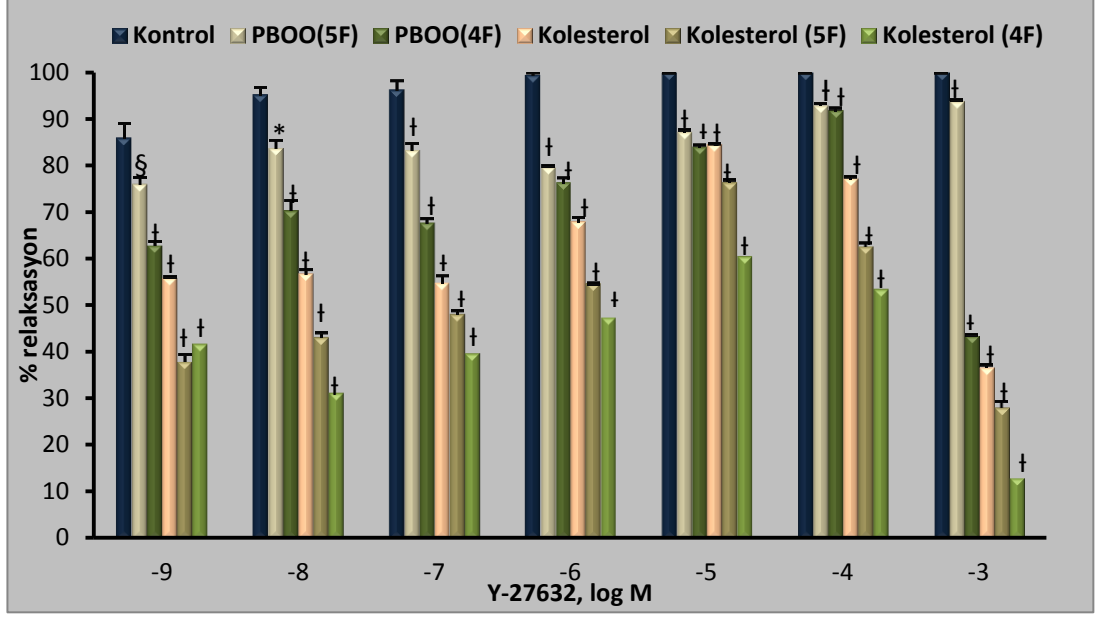
Tüm gruplarda, korpus kavernozum dokularında, EFS'nin (1-40 Hz frekansları arasında) direk nörojenik kontraktil yanıtları elde edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 6 haftalık PBOO gruplarından alınan dokularda nörojenik kontraktil yanıtlar düşük bulunmuştur (Şekil 3.9). Bu düşme, PBOO-5F'de %26, PBOO-4F grubunda %37, kolesterol grubunda %43, kolesterol PBOO-5F'de %58 ve kolesterol PBOO-4F'de %73 oranlarında gözlenmiştir (Şekil 3.9).



**Şekil 3.9.** Tüm gruplardan alınan korpus kavernosum dokularındaki EFS'ye ilişkin direk nörojenik kontraktıl yanıtlar (†p<0.001 kontrole göre anlamlılık).

### 3.10. İzole korpus kavernosum dokusunda Rho kinaz (ROCK-II) inhibitörü, Y-27632 ile elde edilen gevşeme yanıtları

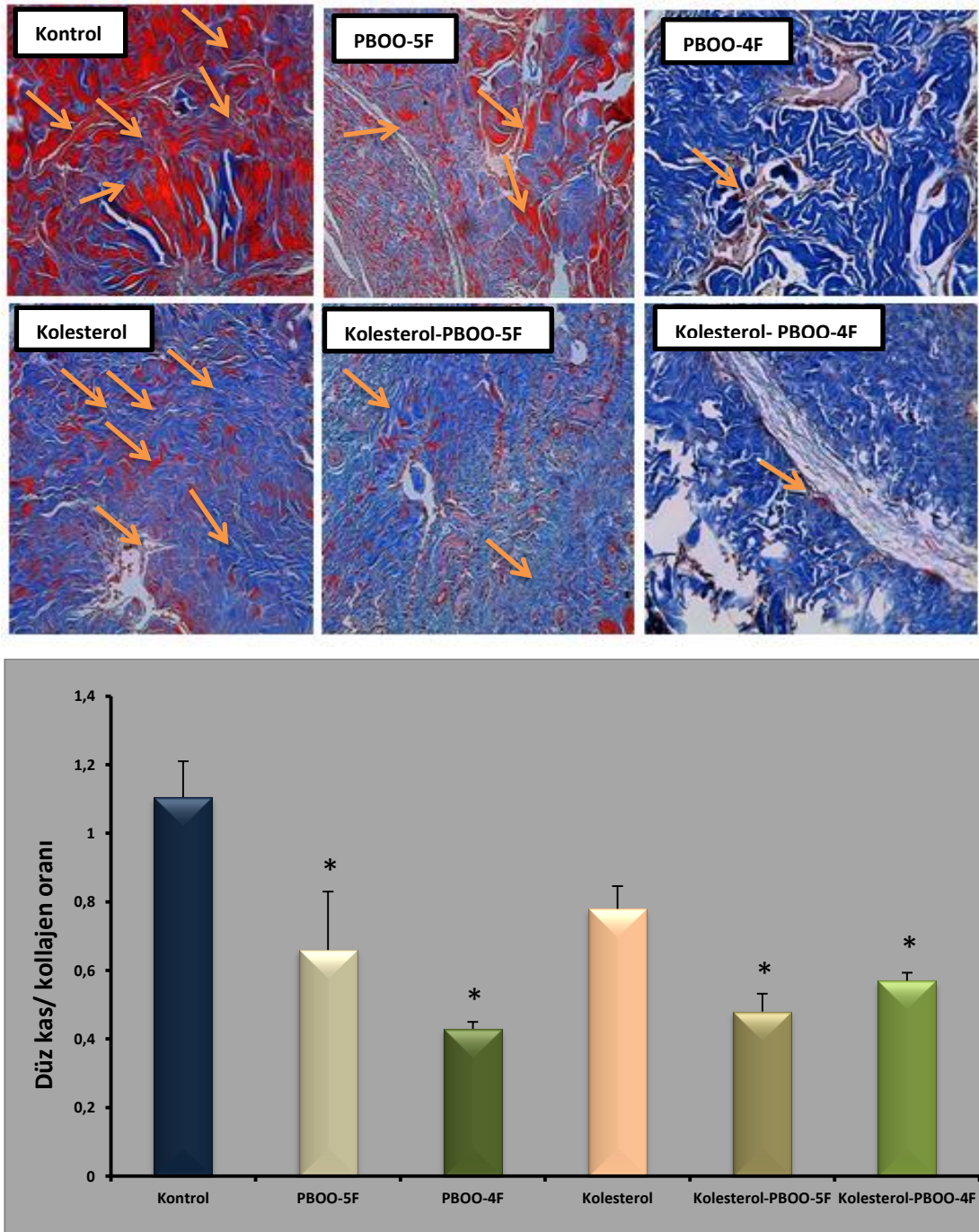
İzole korpus kavernozum penil dokusunun, fenilefrin ( $10^{-5}$ M) ile kastırılması sonrası Y-27632 ( $10^{-9}$ - $10^{-3}$ M) ait, gevşeme doz-yanıtları şekil 3.10'da görülmektedir. Bu bulgulara göre, PBOO-5F, PBOO-4F, kolesterol PBOO-5F, PBOO-4F'den alınan izole korpus kavernosum dokularında, Y-27632'e ilişkin gevşeme yanıtlarında doza bağımlı anlamlı düşüşler gözlenmektedir ( $P<0.001$ , Şekil 3.10). ROCK-II inhibitörü Y-27632'nin maksimum konsantrasyonunda  $10^{-3}$  M, PBOO-5F grubunda %6, PBOO-4F'de % 56, kolesterol grubunda % 63, kolesterol PBOO-5F grubunda % 72, kolesterol PBOO-4F'de % 87 oranlarında düşme gözlenmiştir (Şekil 3.10).



**Şekil 3.10.** Tüm gruplarından izole edilen korpus kavernosum düz kas dokusunun fenilefrin ile prekontraksiyondan sonra, Y-27632 ilişkin % gevşeme yanıtları (\*p<0.05, †p<0.001).

### 3.11. “Masson’s Trichrome” boyama

Bu boyama yöntemi, kavernosal dokuda düz kas liflerine kollajenin oranını tayin etmektedir. Çalışmamızda, düz kas hücresi (smooth muscle cell, SMC)/ kollajen oranı gruplar arasında (kolesterol grubu hariç) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde farklı bulunmuştur (Şekil 3.11).



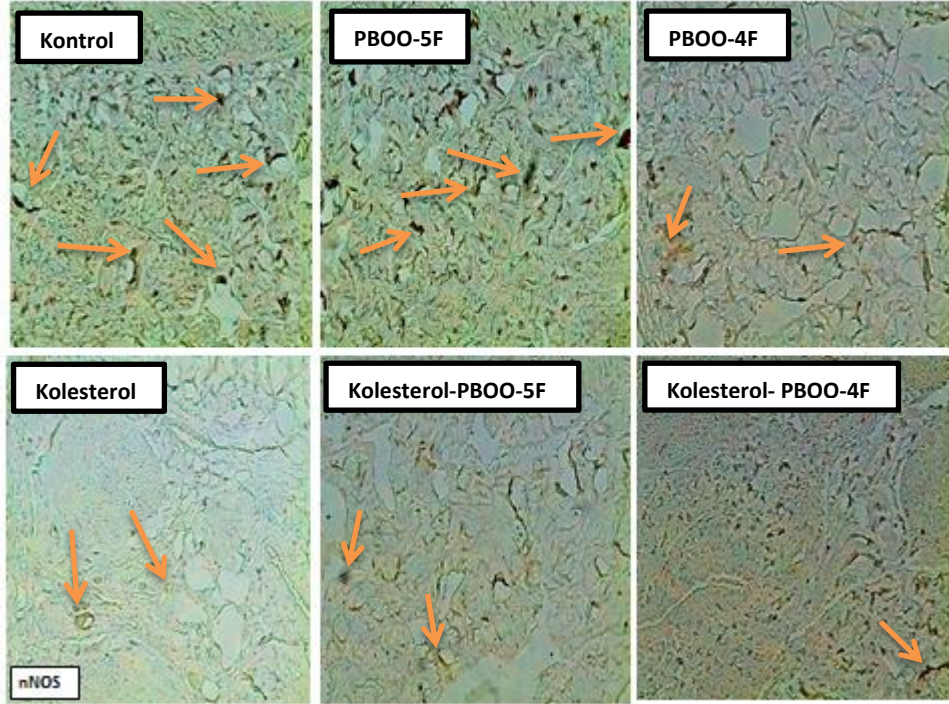
**Şekil 3.11.** Gruplardan alınan kavernöz dokularda “Masson Trichrome” ile düz kas (kırmızı) ve kollajen (mavi) boyanması (üst panel). Düz kas hücresi ve kollajen oranı alttaki grafikte gösterilmektedir (alt panel).

Şekil 3.11’de görüldüğü gibi, düz kas kırmızı ile ve kollajen (konnektif) dokular mavi ile boyanmaktadır. Düz kas /kollajen oranı alttaki bar grafikte gösterilmiştir. Mavi alanlar kontrollerle karşılaştırıldığında, PBOO gruplarında ve kombinasyon

gruplarında belirgin şekilde artmıştır. İlginç olarak düz kas/kollejen oranı kolesterol grubunda değişmemiş olarak bulunmuştur (Şekil 3.11).

### 3.12. İmmünohistokimyasal sonuçlar

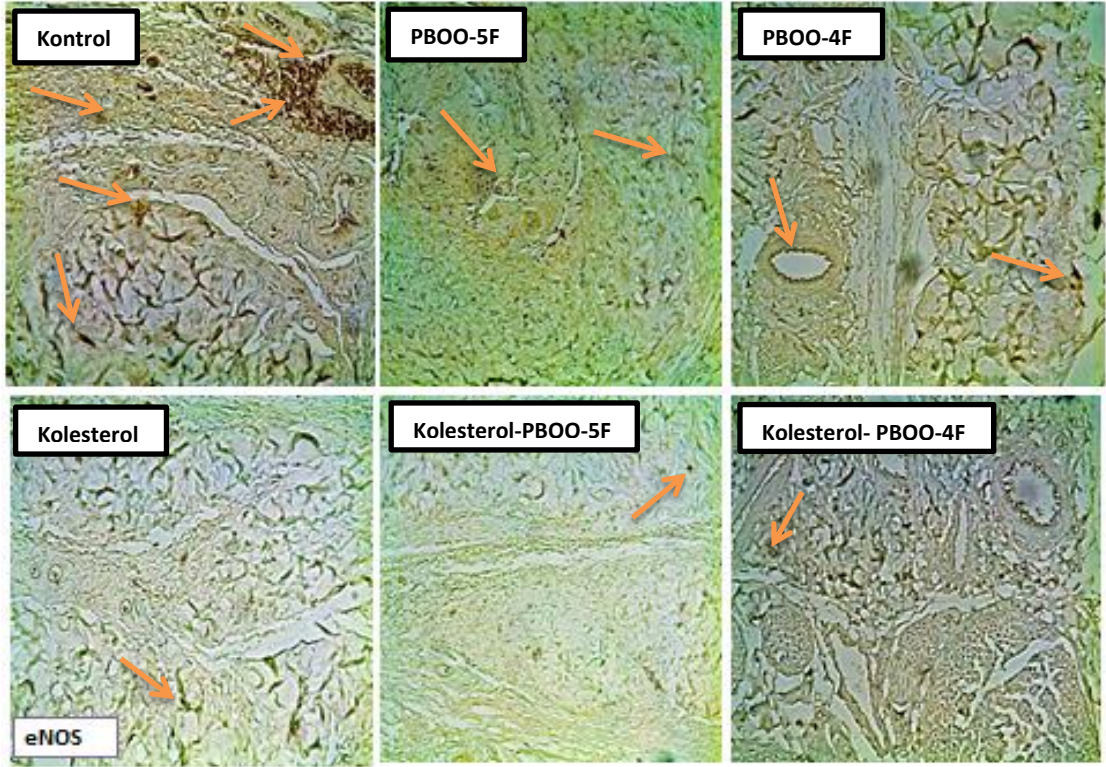
Şekil 3.12’de, gruplardan alınan korpus kavernosum düz kas hücrelerindeki nNOS proteinin lokalizasyonları gösterilmiştir. Bulgularımızda, 6 haftalık PBOO gruplarında, kontrole göre nNOS boyamasının yoğunluğunda önemli derecede bir düşüş gözlenmiştir (Şekil 3.12). Kombine patolojik durumlarda, 6 haftalık PBOO-5F ve -4F grubunda giderek azalan nNOS lokalizasyonlarını gözlenmiştir (Şekil 3.12).



**Şekil 3.12.** Deney hayvanlarının penil dokularından alınan kesitlerde, nNOS enzim proteinin immünohistokimyasal lokalizasyonu (x10).

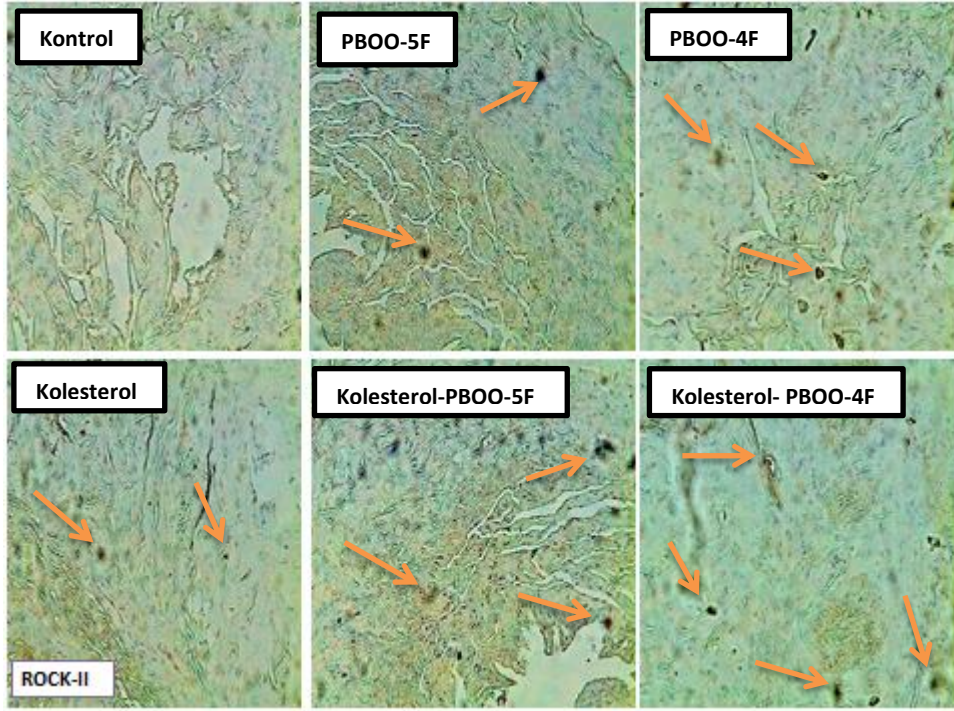
Şekil 3.13’te, gruplardan alınan korpus kavernosum düz kas hücrelerindeki eNOS proteinin lokalizasyonları gösterilmiştir. Bulgularımızda, 6 haftalık PBOO gruplarında kontrole göre, eNOS boyamasının yoğunluğunda önemli derecede bir

düşüş gözlenmiştir (Şekil 3.13). Kombine patolojik durumlarda, 6 haftalık PBOO-5F ve 4F grubunda giderek azalan eNOS şiddeti olduğu görülmektedir.



**Şekil 3.13.** Deney hayvanlarının penil dokularından alınan kesitlerde, eNOS enzim proteininin immünohistokimyasal lokalizasyonu (x10).

Şekil 3.14’te, gruplardan alınan korpus kavernosum düz kas hücrelerindeki ROCK-II proteinin lokalizasyonları gösterilmiştir. Bulgularımızda, 6 haftalık PBOO gruplarında, kontrole göre, ROCK -II boyamasının yoğunluğunda önemli derecede bir artış bulunmuştur (Şekil 3.14). Bu artma, patolojinin şiddetine göre giderek artmaktadır.



**Şekil 3.14.** Deney hayvanlarının penil dokularından alınan kesitlerde, ROCK-II enzim proteininin immünohistokimyasal lokalizasyonu (x10).

#### 4. TARTIŞMA

Yaşlı erkeklerde, BPH'dan kaynaklanan LUTS ile ED arasında, anlamlı bir ilişkinin olduğu epidemiyolojik bulgularla gösterilmektedir (Rosen ve ark., 2005). Prostat büyümesinin üretrada oluşturduğu darlıktan dolayı (yani BPO) gelişen LUTS'un erkeklerde seksüel disfonksiyona neden olduğunu ortaya koymaktadır. Mesanenin parsiyel olarak ligasyonu ile deney hayvanlarında oluşturulan PBOO modeli, insandaki BPO'ya oldukça benzemektedir. Bu çalışmada, sıçanlarda oluşturulan hafif (5F) ve orta (4F) derecede PBOO'nun ve hiperkolesterolemi ile birlikte PBOO'nun erektil fonksiyonu üzerindeki etkileri gözlenmiştir. Bulgularımıza göre, PBOO'nun ciddiyeti ve bu duruma hiperkolesteroleminin yüksek yağlı diet eklenmesi deneysel sıçan modelinde, erektil yanıtları giderek azaltmakta ve değişen oranlarda ED'ye neden olmaktadır.

Bulgularımıza göre, PBOO ve PBOO-kolesterol gruplarındaki sıçanların beden ağırlıkları anlamlı olarak kontrollere göre artmaktadır. Matsumoto ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada, PBOO sıçanların total beden ağırlıklarında kontrollere göre bir değişiklik bulunmamıştır. Öte yandan, Son ve ark. (2007) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolesterol grubunda beden ağırlığında anlamlı artış elde etmişlerdir.

Çalışmamızda, tüm gruplarındaki sıçanların total mesane ağırlıkları, kontrol gruplarına göre, PBOO ve kolesterol eklenen PBOO'lu gruplarında dereceli bir şekilde artış gözlenmiştir. PBOO modeli ile yapılan önceki birçok çalışma, mesane ağırlıklarının arttığını göstermektedir (Yuan ve ark., 2011, Gur ve ark., 2008).

Bulgularımıza göre, deney gruplarındaki sıçanların korpus kavernosum, (PBOO-5F hariç) ağırlıkları anlamlı olarak kontrollere göre düştüğü gözlemlenmiştir. Literatürde, penis korpus kavernosum ağırlıklarının PBOO'da ölçüldüğüne dair bir sonuç bulunmamaktadır.

ICP, penisin erektil kapasitesi bakımından önemli bir belirleyicidir (Goldstein ve ark., 1998). Anestezi altındaki sıçanlarda, penil ereksiyon, kavernoöz sinir stimülasyonu ile *in vivo* olarak ölçülebilmektedir. Çalışmamızda, sıçanlarda oluşturulan PBOO ve kolesterol- PBOO modellerinde, *in vivo* olarak kavernoza sinirin uyarılması ile elde edilen erektil yanıt (ICP) ve izole korpus kavernoza düz

kas dokularındaki EFS'ye ilişkin *in vitro* gevşetici yanıtlar kontrollere göre, giderek düşmektedir. Önceki çalışmalarda, PBOO yapılan sıçanların ICP/MAP değerlerinin kontrole göre önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (Gur ve ark., 2008). Bu durum, PBOO ile artan mesane ağırlığı ve/veya aşırı genişleme veya üretral ligatürle kavernozaal sinirlere yapılan sürekli basınç ile oluşan mesane değişkenleriyle ilgili olabilir. Yani ligasyon nedeni ile oluşan daralmanın yaptığı basınç, korpus kavernozaumun nitrerjik nöronal innervasyonunu ve iletimini bozabilir. Ayrıca oksijen yetmezliği ve iskemi moleküler değişime neden olabilir (Moon ve ark., 1999).

Çalışmamızda, kolesterol ile tedavi edilen, ICP/MAP değerleri düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, Ryu ve ark. (2006) erektil fonksiyonun kolesterol grubunda düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu grubun çalışmasına göre, hiperkolesterolemik sıçanların kavernozaal dokularında, anjiojenik faktörlerin ve öteki sinyal moleküllerin ekspresyonunun 'down-regülasyonu'nun ve azalan endotel içeriğinin erektil fonksiyonun hasarlanmasında, önemli rol oynayabileceği önerilmektedir. Gholami ve ark. (2003) yüksek yağlı diyetin nörolojik ve vasküler değişikliklerle birlikte gelişen, ED'ye sebep olduğunu göstermişlerdir. Bulgularımıza göre, PBOO'lu sıçanlarda hiperkolesteroleminin varlığı, tüm voltaj düzeylerinde, giderek azalan ICP/MAP değerlerini oluşturduğu bulunmuştur. Önceki çalışmalarda, ICP/MAP değerleri bakımından verilerimize benzer herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Çalışmamıza göre, PBOO ve ona eklenen hiperkolesterolemi ve bu durumların ciddiyetinin arttırılması, penil nöronal NO' in kullanılabilirliğini azaltmış olabilir ve bunun sonucu korpus kavernozaumun nitrerjik nörona bağımlı gevşemesi bozulmuş olabilir.

Bilindiği gibi, nitrerjik kavernozaal sinirlerden NO sentez ve salınımından sorumlu anahtar enzim, nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS)'dır. İmmünohistokimyasal (IHC) bulgularımıza göre, nNOS düzeylerinde azalmalar, kombine hastalıklar ve onların derecelerine göre, bu enzime ilişkin lokalizasyon şiddetlerinde azalmalar gözlenmiştir Malykhina ve ark. (2013) tarafından yapılan yeni bir çalışmada mesane boynunun obstruksiyonu PBOO grubunda nNOS düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdiği bulunmuştur. Benzer

şekilde, Gur ve ark. (2008) yaptıkları, IHC analizler sonrası, 6 haftalık PBOO gruplarında kontrollerle karşılaştırıldığında nNOS enzim düzeylerinde azalma göstermişlerdir. Benzer şekilde, oldukça yeni bir çalışmada nNOS enzim şiddeti kronik PBOO'lu grupta anlamlı olarak azalmıştır (Gur ve ark., 2014). Öte yandan, çalışmamızda PBOO'nun şiddeti ve kombine hiperkolesterolemi ile PBOO şiddeti, nNOS proteinin lokalizasyonunu giderek azaltmaktadır. Bunun dokunun kollejen artışı ile ilgili olmadığı söylenebilir. Çünkü kolesterol grubunda kollejen düzeylerinin değişmediği bulunmuştur. Seo ve ark. (1999) hiperkolesterolemik tavşanlarda, nNOS protein düzeylerini belirgin şekilde azaldığı bulmuşlardır. Fraga-Silva (2013) "Western tipi diyetle" 11 hafta boyunca beslenen farelerde, nNOS ekspresyonunun azaldığını bulmuşlardır. Önceki çalışmalarda, kombine gruba ilişkin olarak herhangi bir çalışmaya yayınlarda rastlanmamıştır. Ancak, PBOO modeli L-NAME ile hipertansiyon oluşturulan modelle kombine edildiğinde, nNOS pozitif nöronların sayısında kobay mesanesinde anlamlı azalmalar bulunmuştur (Hu ve ark., 2008). Böylece azalan erektile yanıtta sorumlu moleküler mekanizma nitretilik sinirlerin bulunduğı yerlerde olduğı farz edilen, nNOS proteinin azalan düzeyleri olabilir. Bunun yanında, mesane boynunun ligasyonu giriş bölümünde belirtildiğı gibi, iskemiye neden olabilir. Bu durum ve kolesterol gruplarında artan ateroskleroz nitretilik sinirlerin innervasyonunu değıştirebilir. Bu hipotezi destekler nitelikte, Azadzo ve arkadaşları (Azadzo ve ark., 2006) tarafından yapılan deneysel iskemi modelinde, IHC yöntemleri ile bulunan nNOS düzeylerindeki azalmanın, iskemiye ve onun süresine bağı olduğı gösterilmiştir. Öte yandan, ateroskleroz modelinde de benzer veriler elde edilmiş ve bunun ED'ye yol açtığı gösterilmiştir (Azadzo ve ark. 2004).

Gruplarımızdan PBOO'lu sıçanlarda, EFS'ye ilişkin gevşeme yanıtları önemli ölçüde azalmıştır. Yeni yapılan bir çalışmada, tavşanlarda 8 haftalık PBOO'nun, EFS gevşeme yanıtlarını azalttığını, 2 haftalık PBOO'nun ise kontrole göre anlamlı bir düşüş olmadığı kaydedilmiştir (Lin ve ark. 2008). Benzer şekilde, Ertemi ve ark. (2013) kronik PBOO'lu tavşanlarda, EFS ile oluşan relaksasyonun bozulduğunu göstermişlerdir. Yüksek yağlı diyet ve tip 2 diyabet kombinasyonlu sıçanlarda nitretilik korporal gevşeme yanıtları anlamlı olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (Chiou ve ark., 2010).

Öte yandan; bulgularımıza göre, NO donörü olan SNP'ye ilişkin gevşeme yanıtlarının, tüm gruplardan alınan, korpus kavernozum dokularından giderek ılımlı bir biçimde azalmaktadır. Bu, korpus kavernozum düz kasının giderek bozulduğunun ve gevşemeye yönelik karakteristiklerin azaldığının göstergesidir. Belki de azalan NO düzeyleri kasta azalan yanıtı verebilir.

Çalışmamıza göre, PBOO-5F, -4F ve kombinasyon grupları sıçanlarından izole edilen korpus kavernozum, düz kas dokularında, ACh'e ilişkin gevşeme yanıtlarında, belirgin azalma görülmüştür. Benzer bulgulara literatürde rastlanmamıştır. Bu azalma giderek azalan miktardadır. Bu bize endotelin hasarlandığını göstermektedir. Çalışmamıza göre, endotel hasarı PBOO'ye bağlı olarak gelişmekte ve buna yüksek yağlı diyetin eklenmesi ACh'e ilişkin yanıtları, daha da bozmaktadır ve bu durum PBOO ciddiyeti ile artmaktadır. Yani endotel hasarı, obstrüksiyon gibi tek bir indikasyon (PBOO) ile kolayca gelişebilmekte ve öteki indikasyonlarla hasarlanması çoğalmaktadır.

Sempatik sinir sistemi, anti-erektile mekanizmaları, yani penil detumesansını düzenlemektedir (Traish ve ark., 1995). Bu çalışmamızda, PBOO gruplarından izole edilen korpus kavernozum dokularındaki  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör agonisti, fenilefrine ilişkin kontraktile yanıt azalmaktadır. Kısmen patolojik durumların ciddiyetinin artması yanıtları giderek azaltmaktadır. Tavşanlarda yapılan benzer bir çalışmada, 8 haftalık PBOO sonrasında, fenilefrine karşı *in vitro* kontraktile yanıtlarda, 8 haftalık PBOO grubunun kontrole göre anlamlı bir düşüş olduğu ve 2 haftalık PBOO grubunun ise, 8 hafta PBOO'ya göre daha fazla kontraktile yanıt gösterdiği bulunmuştur (Lin ve ark., 2008). Bir diğer çalışmada, insandan alınan korpus kavernozum dokusunda fenilefrine ilişkin kontraktile yanıt, BPH/LUTS varlığında artarken, 6 haftalık PBOO'lu sıçanlarda azalan bir yanıt bulunmuştur (Demir ve ark., 2006). Fenilefrine kontraktile yanıt, aynı zamanda PBOO'nun şiddetine, ek patolojilerin ciddiyetine bağlı olabilir. Buna göre, oluşturulan obstrüksiyon nöronların denervasyonuna ya da iskemiye neden olabilir. ROCK-II inhibitörü, Y-27632 penisteki sempatik tonusu modüle ederek, normal ereksiyon için gerekli olan korporal düz kasın relaksasyonuna izin vermiş olabilir. Bulgularımıza göre, sempatik sistemin NA aracılı kontraktile yanıtları düşmesine karşın, Y-27632 maddesinin inhibisyon oluşturmaması beklenirdi. Ancak sonuçlarımız, bunun tersini ortaya

koymaktadır ve ROCK-II enzim inhibitörü de inhibisyon oluşturmaktadır. Bu hücrel  $Ca^{2+}$  duyarlı mekanizmaların arttığını, ancak reseptör düzeyinde buna yanıt alınamadığını gösterir. Bu bulgu, belki de ligasyonun ve aterosklerozun sempatik innervasyonun şiddetlenmesinin üzerine geçtiğini gösterebilir. Öte yandan, artan RhoA/ROCK sinyal yolağı bu kombine patolojilerde hasarlayıcı etkilere katkıda bulunabilir. Bu yolağın inhibisyonu, NO'nun bioyararlanımı korunması ve penil apoptozis oluşumunu engelleyebilir. Öte yandan, artan RhoA/Rho kinaz yolağı antieretil rol oynayabilir ve bu hayvan modellerinde azalan tip 5 fosfodiesteraz inhibitörüne yanıt azalmasına yardım edebilir. Gelecek çalışmalarda tedaviye Rho A/Rho-kinaz inhibitörü maddeler eklenebilir.

Görüldüğü gibi, PBOO, verilerimize göre, 6 haftalık dönemde, hem presinaptik (nörojenik sempatik stimülasyon), hem de postsinaptik ( $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör aracılı stimülasyon) kontraktıl yanıtlarda azalmaya neden olmaktadır. Bilindiğı gibi, direk nörojenik elektriksel uyarılma ile sempatik sinirlerden noradrenalin salınımına neden olmakta ve bu da izole penil dokuda kontraksiyona neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda sempatik sinir ucundan noradrenalin salınımında PBOO'nun şiddetli ve ek patolojinin dönemlerinde bir azalma meydana gelmektedir. Oysaki, bazı çalışmalar ya da teoriler sempatik aktivitenin artacağını ileri sürmektedirler (Gur ve Kadowitz, 2008). Öte yandan, semptomatik BPH'li erkeklerin artan sempatik tonusa yatkın oldukları da bulunmuştur (Traish ve ark., 1995). Bize göre, noradrenerjik sistemin nöronal ve reseptör düzeyindeki moleküler çalışmalarının gelecek çalışmalarda yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, PBOO ve yüksek yağlı diyet + PBOO şiddeti ile gelişen ED, giderek azalan pro-eretil, anti-eretil, nNOS, eNOS ve artan ROCK-II enzim lokalizasyonları gibi, fonksiyonel ve moleküler mekanizmaları kapsamı yönünden çok faktörlü gibi görünmektedir. PBOO ve kolesterol modelinin kombinasyonu, üretral ligasyon nedeni ile nitrerjik, adrenerjik ve parasempatik sinirlerde ve mesanenin tabanındaki damarlarda sürekli bir basınç var olabilir. Bu patolojiler ve PBOO darlık durumuna göre giderek bozulabilir. Bu durum, belki de kavernoza sinirlerin ve endotel hücrelerinin denervasyonuna ve iskemisine neden olabilir.

#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sıçanlarda oluşturulan PBOO modeli, onun şiddeti ve ona yüksek yağlı diyet eklenmesi, penil erektile dokusunda nitreerjik, parasempatik ve sempatik sinir ve reseptör düzeylerinde azalmaya, bunun sonucunda ED'yi giderek artırmaktadırlar. Azalan NO'ya ilişkin nitreerjik gevşeme ve sempatik sistemin kontraktile yanıtlarını ek patolojilerle daha da şiddetlenebildiğini göstermektedir. Bu modellerde gelişen ED'de büyük olasılıkla hem NO/cGMP inhibisyonuna giden nitreerjik yollarının ve parasempatik sistemin pro-erektile, hem de penil detumesansa aracılık eden sempatik sistemin anti-erektile mekanizmalarının bozulmasına bağlı olabilir. Teorilerden biri olan ateroskleroz yaklaşımının oluşmasına çalışmamız bulgularıda desteklemektedir. Sonuç olarak; bulgularımız, BPH/LUTS sonucu, ED gelişen hastalarda PBOO'ya bağlı ek patolojilerin olması hastaların daha fazla ve sıklıkla ED'den şikayet etmelerine yol açacaktır. Bu durumda, bu bireylerde çoklu tedavi biçimlerine gereksinim söz konusu olacaktır.

## ÖZET

### **Mesane Boynu Obstrüksiyonu (Hafif ve Orta Derecede) ve Hiperkolesterolemi Sonucu Gelişen Erektile Disfonksiyonun Altında Yatan Mekanizmalarının Araştırılması**

Benign prostat hiperplazi (BPH)'de, genellikle birlikte oluşan erektile disfonksiyon (ED) ve alt üriner sistem inflamasyonu (LUTS), 50 yaş üstü erkeklerde yaygın olarak görülmektedir. Bu ilişkinin en kuvvetli teorilerinden biri, pelvik kaynaklı aterosklerozdur.

Bu çalışmada, mesane boynunun ligasyonu ile (4F veya 5F kateter ile) oluşturulan "partial bladder outlet obstruction PBOO" un derecesini ve buna hiperkolesterolemik diet (HCD)'in eklenmesinin ED'ye etkisi araştırılmıştır. Sprague-Dawley erkek sıçanlar (n=96) 6 gruba ayrılmıştır; 1) sham-kontrol 2) PBOO-5F; 3) PBOO-4F; 4) HCD 5) HCD-PBOO-5F ve 6) HCD-PBOO- 4F. HCD grubu yüksek yağlı diyet beslenmişlerdir ve PBOO grubunun 6 hafta süreyle üretraları bağlanmıştır. Erektile yanıtlar, kavernosol sinir uyarımı yoluyla, intrakavernosol basınç (ICP)/ortalama arteriyel basınç (MAP) oranının değerlendirilmesiyle ölçülmüştür. Korpus kavernosum düz kas gevşeme ve kasılma özellikleri organ banyosunda değerlendirilmiştir. Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), endotel NOS (eNOS), Rho-kinaz (ROCK-II) için immünohistokimyasal boyama yapılmıştır ve doku kollajeni için Masson-Trichrome boyama tekniği kullanılmıştır.

Mesane ağırlığı, PBOO ve kombine gruplarda dereceli olarak artmış, HCD-PBOO (4F)'te en yüksek değere ulaşmıştır. Korpus kavernosum, kasılma ve gevşeme yanıtları, HCD'li PBOO'ya oranla azalmıştır. Rho-kinaz inhibitörü, Y-27632 (10 mM) fenilefrine ile elde edilen kontraktile yanıtları azaltmıştır. PBOO ve kombine gruplarda daha az nNOS, eNOS, daha yüksek Rho-kinaz ve kollajen lokalizasyonları gözlenmiştir.

PBOO, erektile yanıtı düşürerek, daha belirgin ED oluşumuna ve sonuçlarımıza göre; PBOO fonksiyonel ve moleküler değişikliklere, penil dokunun yeniden şekillenmesine, penil dokuda ekstrasellüler kollajen birikimine neden olmaktadır. Aterosklerozun kontrol altına alınması, tedavide faydalı olabilir ve bu LUTS ve ED'nin tedavisi için gelecekte yeni tedavilerin bulunması için katkıda bulunacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Erektile disfonksiyon, parsiyel mesane obstrüksiyonu, intrakavernosol basınç, ROCK-II, hiperkolesterolemi.

## SUMMARY

### **The Effect of Partial Bladder Outlet Obstruction (PBOO) Severity and Hypercholesterolemia on Erectile Function in Rats**

Erectile dysfunction (ED) and lower urinary tract symptoms (LUTS) caused by benign prostatic hyperplasia (BPH) are commonly coexist and very prevalent in men aged over 50 years. One of the leading theories of this interrelation is atherosclerosis-induced pelvic injury. We investigated the degree of partial bladder outlet obstruction (PBOO) induced by a ligation (with 5F or 4F catheter [c]) of the bladder neck and the role of atherosclerosis induced by hypercholesterolemic diet (HCD) on erectile function in rats.

A total of 96 Sprague-Dawley male rats were divided into 6 groups: 1) Sham-operated; 2) PBOO (5Fc); 3) PBOO (4Fc); 4) HCD 5)HCD-PBOO (5Fc) and 6) HCD-PBOO (4Fc). HCD groups were fed high fat diet and PBOO groups were subjected by ligation of the urethra for 6 wk. Erectile response was measured using cavernosal nerve stimulation by evaluating ratios of intracavernosal pressure (ICP)/mean arterial pressure (MAP). The relaxant and contractile properties of corpus cavernosum smooth muscle (CCSM) strips were evaluated in tissue baths. Immunohistochemical (IHC) staining for neuronal nitric oxide synthase (nNOS), endothelial NOS (eNOS), Rho-activated kinase (ROCK) and collagen deposition was performed.

The weight of bladder enhanced gradually in obstructed and combination groups and peaked in HCD-PBOO (4F). Relaxant and contractile responses of CCSM decreased depending on the severity of PBOO with HCD (Table). Rho-kinase inhibitor Y-27632 (10  $\mu$ M) inhibited peak and sustained contractile responses to phenylephrine in groups (Table). We found lower nNOS, eNOS, higher Rho-kinase and collagen expressions in PBOO and combined groups. The PBOO caused the more marked ED manifesting by considerable lowering of erectile response and the shift HCD in rats promoted.

Our results suggest that the PBOO causes the functional and molecular changes, penile remodeling, accumulation of extracellular collagen in penile tissue, which may become more stressed with the HCD. The management of atherosclerosis may be beneficial in the treatment and continued research are needed for PBOO with HCD and will undoubtedly contribute to the future development of novel therapies for LUTS and ED.

**Key Words:** Erectile dysfunction, partial bladder outlet obstruction, intracavernosal pressure, ROCK-II, hypercholesterolemia.

### KAYNAKLAR

- ABRAMS P. (1999). LUTS, BPH, BPE, BPO: a plea for the logical use of correct terms [editorial]. *Rev Urol*, **1**: 65
- ANDERSSON K.E. (2004). Detrusor contraction. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, **215**: S7-54
- AZADZOI KM, SAENZ DE TEJADA I (1991). Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol*, **146**: 238–240.
- AZADZOI KM, GOLDSTEIN I (1992). Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol*, **147**: 1675–1681
- AZADZOI KM (2006). Vasculogenic erectile dysfunction: beyond the haemodynamic changes. *BJU Int*, **97**: 11–6.
- BAL K, ODER M, SAHIN AS, KARATAS CT, DEMIR O, CAN E, GUMUŞ BH, OZER K, SAHIN O, ESEN AA (2007). Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology*, **69**: 356–360
- BIVALACQUA T.J., CHAMPION H.C., USTA M.F., CELLEK S., CHITALEY K., WEBB R.C., LEWIS R.L., MILLS T.M., HELLSTROM W.J., KADOWITZ P.J. (2004). RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **101**: 9121-6
- BLOCH W., KLOTZ T., LOCH C., SCHMIDT G., ENGELMANN U., ADDICKS K. (1997). Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate*, **33**: 1-8

BOSTWICK D.G. (1992). Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J Cell Biochem*, **16H**: 9-10

BRAUN M., WASSMER G., KLOTZ T., REIFENRATH B., MATHERS M., ENGELMANN U. (2000). Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res*, **12**: 305-11

BRAUN M.H., SOMMER F., HAUPT G., MATHERS M., REIFENRATH B., ENGELMANN U. (2003). Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'Aging Male' symptoms? Results of the 'Cologne Male Survey'. *Eur Urol*, **44**: 588-4

BURNSTOCK G. (1977). Cholinergic, adrenergic, and purinergic neuromuscular transmission: much to be done, from basic research through muscular transmission. *Fed Proc*, **36**: 2434-8

CALVERT R.C., MUMTAZ F.H., DASHWOOD M.R., KHAN M.A., MORGAN R.J., MIKHAILIDIS D.P., THOMPSON C.S. (2002). Reduction of endothelin-1 binding and inhibition of endothelin-1-mediated detrusor contraction by naftidrofuryl. *Clin Sci (Lond)*, **103 (Suppl. 48)**: 459-63

CELLEK S. (2000). Nitroergic-noradrenergic interaction in penile a new insight into erectile dysfunction. *Drugs Today (Barc)*, **36**: 135-46

CHAIKIN D.C., BLAIVAS J.G. (2000). Voiding dysfunction: definitions. *Curr Opin Urol*, **11**: 395-8

CHANG S., HYPOLITE J.A., ZDERIC S.A., WEIN A.J., CHACKO S., DISANTO M.E. (2005). Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **289**: R1124-30

- CHRIST G.J., ANDERSSON K.E. (2007). Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*, **26 (Suppl. 6)**: 948-54
- CHIOU W.F., LIU H.K., JUAN C.W. (2010) Abnormal protein expression in the corpus cavernosum impairs erectile function in type 2 diabetes. *BJU Int.* **105**:674-80
- DE GROAT W.C. (2006). Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol*, **147(Suppl. 2)**: S25-40
- DEKA D.K., BRADING A.F. (2004). Nitric oxide activates glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> channels in urinary bladder myocytes through a c-GMP-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol*, **492**: 13-9
- DEMIR O, MURAT N, SONER BC, DEMIR T, BAL E, CAN E, GIDENER S, ESEN AA (2010). Acute effects of hypercholesterolemic diet on erectile responses in rats. *Urol Int*, **85(1)**:112-7
- DENG C.H., CHEN H.R., QIU S.P., LIU J.Z., ZHENG K.L., MEI H. (2004). Effect of nitric oxide donor and alpha1-receptor antagonist on proliferation/apoptosis of hyperplastic prostatic stromal cells in vitro. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, **42**: 201-4
- DONOSO M.V., SALAS C., SEPULVEDA G., LEWIN J., FOURNIER A., HUIDOBRO -TORO J.P. (1994). Involvement of ETA receptors in the facilitation by endothelin-1 of non-adrenergic non-cholinergic transmission in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol*, **111**: 473-82
- EL-SAKKA A.I. (2006). Lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction: analysis of risk factors. *J Sex Med* , **3**: 144-9
- EMBERTON M., ANDRIÖLE G.L., DE LA ROSETTE J., DIAVAN B., HOEFNER K., VELA NAVARRETE R., NORDLING J., ROEHRBORN C., SCHULMAN C., TEILLAC P., TUBARO A., NICKEL J.C. (2003). Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology*, **61**: 267-73

- ERTEMI H, LAU D.H., MIKHAILIDIS D.P., MUMTAZ F.H., THOMPSON C.S.  
(2013) Angiotensin II increases corpus cavernosal contractility and oxidative stress in partial bladder outlet obstructed rabbits: relevance to erectile dysfunction. *J.Sex. Med.* **10**:1251-58
- FILIPPI S., MARINI M., VANNELLI G.B., CRESCIOLI C., GRANCHI S., VIGNOZZI L., LUCONI M., FERRUZZI P., MORELLI A., FORTI G., LEDDA F., MAGGI M. (2003). Effects of hypoxia on endothelin-1 sensitivity in the corpus cavernosum. *Mol Hum Reprod*, **9**: 765-74
- FRAGA-SILVA R.A., COSTA-FRAGA F.P., SAVERGNINI S.Q., DE SOUSA F.B., MONTECUCCO F., DA SILVA D., SINISTERRA R.D., MACH F., STERGIOPULOS N., DA SILVA R.F., SANTOS R.A. (2013) An oral formulation of angiotensin-(1-7) reverses corpus cavernosum damages induced by hypercholesterolemia. *J.Sex. Med.* **10**:2430-42
- GHOLAMI S.S., ROGERS R., CHANG J., HO H.C., GRAZZIOTTIN T, LIN C.S., LUE T.F. (2003) The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. *J Urol.* **169**:1577-81
- GIRMAN C.J., JACOBSEN S.J., TSUKAMOTO T., RICHARD F., GARRAWAY W.M., SAGNIER P.P., GUESS H.A., RHODES T., BOYLE P., LIEBER M.M. (1998). Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology*, **51**: 428-36
- GOLDENBERG S.L. (1997). Prostatism: nature of the symptoms. *Can J Urol*, **4** (Suppl. 1): 3-5
- GOLDSTEIN I., UDELSON D. (1998). Axial penile rigidity: determinants and relation to hemodynamic parameters. *Int J Impot Res*, 10(Suppl. 2): S28-33

GRADINI R., REALACCI M., GINEPRI A., NASO G., SANTANGELO C., CELA O., SALE P., BERARDI A., PETRANGELI E., GALLUCCI M., DI SILVERIO F., RUSSO M.A. (1999). Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology. *J Pathol*, **189**: 224-9

GUR S, KADOWITZ P.J., HELLSTROM W.J. (2008) Guide to drug therapy for lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic obstruction : implications for sexual dysfunction. *Drugs*, **68(2)**:209-29

GUR S, SIKKA S.C., CHANDRA S, KOKA P.S., AGRAWAL K.C., KADOWITZ P.J., HELLSTROM W.J. (2008) Alfuzosin attenuates erectile dysfunction in rats with partial bladder outlet obstruction. *BJU Int*. **102**:1651-57

GUR S., YURDAARMAGAN B., BAYATLI N., SIKKA S.C. (2014) Effect of short- and long-term sildenafil treatment on erectile dysfunction in rats with partial bladder outlet obstruction. *Neurourol.Urodyn*.

HEDLUND P. (2005). Nitric oxide/cGMP-mediated effects in the outflow region of the lower urinary tract-is there a basis for pharmacological targeting of cGMP? *World J Urol*, **23**: 362-7.

HU J, N.G. YK, CHIN C.M., LING E.A (2008) Effects of l-arginine and N(G)-nitro-l-arginine methyl ester treatments on expression of neuronal nitric oxide synthase in the guinea-pig bladder after partial bladder outlet obstruction. *Neuroscience* **151**:680-1.

HUANG YC, NING H, SHINDEL AW, FANDEL TM, LIN G, HARRAZ AM, LUE TF, LIN CS (2010). The effect of intracavernous injection of adipose tissue-derived stem cells on hyperlipidemia-associated erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med*, **7(Pt 1)**:1391–4000.

- IMAJO C., WALDEN P.D., SHAPIRO E., DOHERTY A.M., LEPOR H. (1997). Evaluation of the effect of endothelin-1 and characterization of the selective endothelin a receptor antagonist PD155080 in the prostate. *J Urol*, **158**: 253-7
- IRWIN D.E., MILSOM I., HUNSKAAR S., REILLY K., KOPP Z., HERSCHORN S., COYNE K., KELLEHER C., HAMPEL C., ARTIBANI W., ABRAMS P. (2006). Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, **50**: 1306-14; discussion 1314-15
- KAJIOKA S., NAKAYAMA S., MCCOY R., MCMURRAY G., ABE K., BRADING A.F. (2004). Inward current oscillation underlying tonic contraction caused via ETA receptors in pig detrusor smooth muscle. *Am J Physiol Renal Physiol*, **286**(1): F77-85
- KEDIA G., UCKERT S., SCHELLER F., CHIGOGIDZE T., MANAGADZE L., JONAS U., TRUSS M.C. (2006). In vitro functional responses of isolated normal human prostatic tissue to compounds interacting with the cyclic guanosine monophosphate pathway. *Urology*, **67**: 1292-7
- KIM N.N., DHIR V., AZADZOI K.M., TRAISH A.M., FLAHERTY E., GOLDSTEIN I. (2002). Pilot study of the endothelin-A receptor selective antagonist BMS-193884 for the treatment of erectile dysfunction. *J Androl*, **23**: 76-83.
- KIM JH, KLYACHKIN ML, SVENDSEN E, DAVIES MG, HAGEN PO, CARSON CC (1994). Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *J Urol*, **151**: 198-205

- KLOTZ T., MATHERS M.J., BLOCH W., NAYAL W., ENGELMANN U. (1999). Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol*, **31**: 335-41
- LAUMANN E.O., PAIK A., ROSEN R.C. (1999). Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*, **281**: 537-44
- LEPOR H. (2003). Landmark studies impacting the medical management of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* , **5 (Suppl. 5)**: S28-35
- LUE T.F. (2000). Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, **342**: 13-1802
- LUKACS B. (1999). Management of symptomatic BPH in France: who is and how? *Eur Urol*, **36 (Suppl. 3)**: 14-20.
- MALYKHINA AP, LEI Q, CHANG S, PAN XQ, VILLAMOR AN, SMITH AL, SEFTEL AD (2013) Bladder outlet obstruction triggers neural plasticity in sensory pathways and contributes to impaired sensitivity in erectile dysfunction. *Am. J Physiol.* **304**:R837-845
- MARTIN-MORALES A., SANCHEZ-CRUZ J.J., SAENZ DE TEJADA I., RODRIGUEZ-VELA L., JIMENEZ-CRUZ J.F., BURGOS-RODRIGUEZ R. (2001). Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol*, **166**: 569-5
- MATSUMOTO S, SHIMIZU N, HANAI T, UEMURA H, LEVIN R (2009) Bladder outlet obstruction accelerates bladder carcinogenesis. *BJU Int.* **103**:1436-1439
- MAZZUCCO R. (2001). American Urological Association: 96th Annual Meeting; 2001 Jun 2-7; Anaheim (CA). *IDrugs*, **4**: 892-5

MCCONNELL J.D., ROEHRBORN C.G., BAUTISTA O.M., ANDRIOLE G.L. Jr., DIXON C.M., KUSEK J.W., LEPOR H., MCVARY K.T., NYBERG L.M. Jr., CLARKE H.S., CRAWFORD E.D., DIOKNO A., FOLEY J.P., FOSTER H.E., JACOBS S.C., KAPLAN S.A., KREDER K.J., LIEBER M.M, LUICA M.S., MILLER G.J., MENON M., MILAM D.F., RAMSDELL J.W., SCHENKMAN N.S., SLAWIN K.M., SMITH J.A., MEDICAL THERAPY OF PROSTATIC SYMPTOMS (MTOPS) RESEARCH GROUP (2003). The long- term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, **349**: 2387-98

MCVARY K.T., FOLEY J., BAUTISTA O. (2003). The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia [abstract]. *J Urol*, **169 (Suppl. 322)**: A1252

MCVARY K.T. (2005). Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol*, **47**: 838-45

MICHAELSON M.D., KAUFMAN D.S., KANTOFF P., OH W.K., SMITH M.R. (2006). Randomized phase II study of atrasentan alone or in combination with zoledronic acid in men with metastatic prostate cancer. *Cancer*, **107**: 530-5

RAHMAN NU, PHONSOMBAT S, BOCHINSKI D, CARRION RE, NUNES L, LUE TF (2007). An animal model to study lower urinary tract and erectile dysfunction: The hyperlipidemic rat. *BJU Int*, **100**:658–63.

RASCHACK M., GOCK S., UNGER L., HAHN A., AMBERG W., JANSEN R., ALKEN P., WEBER A., HERGENRODER S. (1998). LU 302 872 and its racemate (LU 224 332) show balanced endothelin-A/B receptor affinity, high oral activity, and inhibit human prostate tissue contractions. *J Cardiovasc Pharmacol*, **31**: S241-4

- REES R.W., FOXWELL N.A., RALPH D.J., KELL P.D., MONCADA S., CELLEK S. (2003). Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. *J Urol*, **170 (6 Pt 1)**: 2517-22
- ROSEN R., CATANIA J., POLLACK L., ALTHOF S., O'LEARY M., SEFTEL A.D. (2004). Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): scale development and psychometric validation. *Urology*, **64**: 777-82
- ROSEN R.C., SEIDMAN S.N., MENZA M.A., SHABSIGH R., ROOSE S.P., TSENG L.I., ORAZEM J., SIEGEL R.L. (2004). Quality of life, mood, and sexual function: a path analytic model of treatment effects in men with erectile dysfunction and depressive symptoms. *Int J Impot Res*, **16**: 334-40
- ROSEN R.C., GIULIANO F., CARSON C.C. (2005). Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol*, **47**: 824-37
- RYU J.K., SHIN H.Y., SONG S.U., OH S.M., PIAO S., HAN J.Y., PARK K.W., SUH J.K. (2006) Downregulation of angiogenic factors and their downstream target molecules affects the deterioration of erectile function in a rat model of hypercholesterolemia. *Urology* **67**:1329-1334
- SCHAFER W., ABRAMS P., LIAO L., MATTIASSON A., PESCE F., SPANGBERG A., STERLING A.M., ZINNER N.R., VAN KERREBROEK P.;International Continence Society (2002). Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn*, **21**: 261-74

- SEO K.K., YUN H.Y., KIM H., KIM S.C. (1999) Involvement of endothelial nitric oxide synthase in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbit. *J Androl.* **20**:298-306
- SMITH NJ, SAK SC, BALDO O, EARDLEY I (2007). The prevalence of newly diagnosed hyperlipidaemia in men with erectile dysfunction. *BJU Int*, **100**: 357–61
- SILVERMAN W.M. (2004). "Alphabet soup" and the prostate: LUTS, BPH, BPE and BOO. *J Am Osteopath Assoc*, **104 (2 Suppl. 2)**: S1-4
- SON H, LEE S.L., PARK W.H., PARK K., PARK S., KANG M.S., KIM D.Y., KIM SW, PAICK JS (2007) New unstable bladder model in hypercholesterolemia rats. *Urology* **69**:186-190
- STOTHERS L., LAHER I., CHRIST G.T. (2003). A review of the L-arginine: nitric oxide: guanylate cyclase pathway as a mediator of lower urinary tract physiology and symptoms. *Can J Urol*, **10**: 1971-80
- TAKAHASHI R., NISHIMURA J., HIRANO K., SEKI N., NAITO S., KANAIDE H. (2004). Ca<sup>2+</sup> sensitization in contraction of human bladder smooth muscle. *J Urol*, **172**: 748-52
- TEIXEIRA C.E., YING Z., WEBB R.C. (2005). Proerectile effects of the Rho-kinase inhibitor (S)-(+)-2-methyl-1-[(4-methyl-5-isoquinol-1-yl)sulfonyl]homopiperazine (H-1152) in the rat penis. *J Pharmacol Exp Ther*, **315**: 155-62
- UNTERGASSER G., MADERSBACHER S., BERGER P. (2005). Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol*, **40 (3)**: 121-8

- VAJKOCZY P, MEYER B, WEIDAUER S, RAABE A., THOME C., RINGEL F., BREU V., SCHMIEDEK P. (2005). Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg*, **103**: 9-17
- VALLANCIEN G., EMBERTON M., HARVING N., VAN MOORSELAAR R.J.; ALF-ONE Study Group (2003). Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*, **169**: 2257-61
- VENTURA S., PENNEFATHER J., MITCHELSON F. (2002). Cholinergic innervation and function in the prostate gland. *Pharmacol Ther*, **94**:93-112
- WADA Y., LATIFPOUR J., SANEMATSU H., AFIATPOUR P., WANG Z., SAITO M., NISHI K., WEISS R.M. (2000). Age-related changes in contractile responses of rabbit lower urinary tract to endothelin. *J Urol*, **164**: 806-13
- WANG T., SOKER S., ATALA A., SIROKY MB., AZADZOI K.M. (2004). Alterations in angiogenic growth factors and neuronal nitric oxide synthase expression in chronic cavernosal ischemia. *Int J Impot Res*, **16**: 403–11
- WEI M, MACERA CA., DAVIS DR., HORNUNG CA., NANKIN HR, BLAIR SN (1994). Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol*, **140**: 930–937
- WINGARD C.J., LEWIS R., MILLS T.M. (2001). Erection and NO override the vasoconstrictive effect of alpha-adrenergic stimulation in the rat penile vasculature. *Int J Impot Res*, **13**: 212-20

- WINGARD C.J., HUSAIN S., WILLIAMS J., JAMES S. (2003). RhoA-Rho kinase mediates synergistic ET-1 and phenylephrine contraction of rat corpus cavernosum. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **285**: R1145-52
- WU-WONG J.R., CHIOU W.J., SAEED B., MAGNUSON S.R., DAYTON B.D., NG S.C., OPGENORTH T.J. (1997). Endothelin receptor in benign prostatic hyperplastic cells: binding and functional studies. *Recept Signal Transduct*, **7**: 165-75
- XIE D, ODRONIC SI, WU F, PIPPEN AM, DONATUCCI CF, ANNEX BH (2007). A mouse model of hypercholesterolemia-induced erectile dysfunction. *J Sex Med*, **4(Pt 1)**:898–907.
- XIE D, ANNEX BH, DONATUCCI CF. (2008) Growth factors for therapeutic angiogenesis in hypercholesterolemic erectile dysfunction. *Asian J Androl.*, **10(1)**:23-7.
- YESILLI C, YAMAN O, ANAFARTA K (2001). Effect of experimental hypercholesterolemia on cavernosal structures. *Urology*, **57**: 1184–1188.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Nur BAYATLI

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Kerkük, 13-06-1981

**Uyruğu:** Türkiye Cumhuriyeti ve IRAK

**Medeni:** Evli

**Adres:** Gazi Mah. Şenol CAD. Alkut SOK. NO:16/5 Yenimahalle- ANKARA

**Telefon:** +90-542 8413358

**Email:** [noorahmad06@yahoo.com](mailto:noorahmad06@yahoo.com)

### **Öğrenim Durumu:**

**Lise:** Kerkük Kız Lisesi

**Fakülte:** Bağdat Eczacılık Fakültesi

**Dokora:** Başlangıç Tarihi 2008-

**Yabancı Dil:** İngilizce- Arapça- Türkçe

### **Görevler:**

| <b>Görev Ünvanı</b>                     | <b>Görev Yeri</b>       | <b>Yılı</b> |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------------|
| Eczacı                                  | Alnoor Eczanesi         | 1997-2000   |
| Uluslararası Hasta Hizmetleri Sorumlusu | Özel TOBB ETÜ Hastanesi | 2012-       |

## YAYINLAR

- 1-Gur S, Yurdaarmagan B, Bayatli N, Sikka SC (2014) Effect of short- and long-term sildenafil treatment on erectile dysfunction in rats with partial bladder outlet obstruction. Neurourology and urodynamics, 2014, Oct 18.
- 2- Ozgur-Akdemir A, Demirturk K, Karabakan M, Volkan-Oztekin C, Abdulkadir NA, Cetinkaya M, Gur S, Hellstrom WJ (2011) Imatinib mesylate (Gleevec) as protein-tyrosine kinase inhibitor elicits smooth muscle relaxation in isolated human prostatic tissue. Urology 78:968 e961-966
- 3- Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA, Kartal M, Karabakan M, Akdemir AO, Gokkaya CS, Cetinkaya M (2014) Analysis of pomegranate juice components in rat corpora cavernosal relaxation. Int. J. Impot. Res. 26:45-50
- 4- Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA, Lokman U, Akdemir AO, Cetinkaya M, Hellstrom WJ (2012) Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. J Sex Med 9:1773-1781
- 5- Un O, Yilmaz D, Bayatli N, Kaya E, Gur S (2014) L-arginine and tetrahydrobiopterin, but not sodium nitrite partially restored erectile dysfunction in aged rats. The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male 17:248-255
- 6- Yilmaz D, Bayatli N, Un O, Kadowitz PJ, Sikka SC, Gur S (2014) The effect of intracavernosal avanafil, a newer phosphodiesterase-5 inhibitor, on neonatal type 2 diabetic rats with erectile dysfunction. Urology 83:508 e507-512

## POSTER

- 1-Bayatli N, Un O, Gur S, Yilmaz D. L-arginine and tetrahydrobiopterin, but not sodium nitrite restored erectile dysfunction in aged rats. JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE 11, Pages: 4-4 J. Sex. Med. Volume: 11, Pages: 4-4 , Supplement: 1, Special Issue: SI
- 2-Gur S, Yilmaz D, Nur Bayatlı, Un O. Novel Phosphodiesterase-5 Inhibitor avanafil Restored the rectile dysfunction in the neonatal- non-insulin dependent (Type 2) Diabetic rats. Diabetes 585-P. 73rd Scientific Sessions, June 21-25, 2013- Chicago, IL.
- 3-Gur S, Bayatlı N, Yilmaz D. The effect of partial bladder outlet obstruction (PBOO) severity and hypercholesterolemia on erectile function in rats. American Urological Association Meeting, May 15-19, 2015.

**ORAL SUNUM**

- 1-Gur S, Kaya E, Bastaskın, Onal E, Yilmaz D, Bayatlı N. Effects of a selective alpha-1a adrenoceptor antagonist silodoin treatment on erectile dysfunction of rats with partial bladder outlet obstruction. 20.th Annual Fall Scientific Meeting of SMSNA, Nov 20-23,2014, Eden Roc, Miami Beach, Miami, FL.