

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ANTİFİBROTİK AJAN NİNTEDANİBİN SIÇANLARDA
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN PRİAPİZM MODELİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Gökhan ÇEKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Reha GİRGIN

ZONGULDAK

2020

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ANTİFİBROTİK AJAN NİNTEDANİBİN SIÇANLARDA
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN PRİAPİZM MODELİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Gökhan ÇEKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Reha GİRGİN

*Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (BAP NO: 2019-81588590-01).*

ZONGULDAK

2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, iyi bir hekim ve iyi bir insan olmak için kendilerini rol model olarak takip ettiğim, uzmanlık eğitimim sonrasında da her an yanımda olacaklarını bildiğim başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN olmak üzere, sayın Prof. Dr. Bülent AKDUMAN, tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Reha GİRĞİN ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Önder ÇİNAR hocalarıma;

Tezimi birlikte hazırladığımız Patoloji anabilim dalından sayın Dr. Öğr. Üyesi Esin KAYMAZ, Fizyoloji anabilim dalından sayın Dr. Öğr. Üyesi İnci TURAN ve Salih ERDEM'e;

Tezimin istatistiksel hesaplamalarını yürüten Halk Sağlığı anabilim dalından Dr. Ayşegül EKEMEN'e;

Deneyler sırasında yardımlarını esirgemeyen veteriner hekim Osman CENGİL'e;

Birlikte çalışmaktan büyük kıvanç duyduğum her zaman desteklerini yanımda hissettiğim kıdemlilerim Op. Dr. Okan YAVUZALP ve Op. Dr. E. Denizhan DEMİRKİRAN'a;

Kendileriyle çok güzel çalışma dönemlerimin geçtiği, halen uzmanlık eğitimlerine başarılı bir şekilde devam etmekte olan Dr. Kamil ERDEM, Dr. Ferhat ÖNAL, Dr. Onur ÖZYAMAN, Dr. İlyas YAZ, Dr. Berk TURAN ve Dr. Ali CAN'a;

Yıllardır birlikte çalıştığım, desteklerini her zaman hissettiğim, asistanlık hayatımda önemli bir yer tutan poliklinik, servis ve ameliyathanedeki hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, kısacık ömründe benim dünyaya gelmeme vesile olan, ebedi rol modelim rahmetli babam İsmail ÇEKER'e, bana hem annelik hem babalık yapmış olan, tüm sıkıntılarımıza rağmen bu zorlu hayatta dimdik durmayı bana öğreten sevgili annem Zahide ÇEKER'e;

Bana her an yaşama sevinci veren, ilham kaynağım, biricik kızım Zeynep Cemre ÇEKER'e ve desteğini her zaman hissettiğim değerli eşim Meral ÇEKER'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

04 / 2020

Dr. Gökhan ÇEKER

ÖZET

Gökhan Çeker, Antifibrotik Ajan Nintedanibin Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Priapizm Modeli Üzerine Etkileri, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020

Giriş: Priapizm cinsel uyarıdan bağımsız olarak gelişen süre olarak 4 saati aşan istemsiz ereksiyon halidir. Ürolojik acil müdahale gerektiren, penise düşük kan akımıyla karakterize olan iskemik priapizm klinikte en sık karşılaşılan priapizm türüdür. İskemik priapizm gelişmesi durumunda doku hipoksisi ve asidoz gelişir ve progresif olarak şiddeti zamanla artar. Acil ürolojik müdahale yapılmaz ise penil düz kaslarda nekroz ve daha sonrasında ise fibrozis gelişir. Fibrozis süreci sonrası kişide erektil fonksiyonlarda azalma görülmektedir. Düşük molekül ağırlıklı üçlü Tirozin kinaz inhibitörü olan Nintedanib, idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) gelişiminde etkili Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) reseptörlerinin sinyal aktarımını inhibe eder. Bu özelliklerinden dolayı IPF tedavisinde kullanılmaktadır.

Amaç: Çalışmamızda; penil düz kas nekrozu ve sonrasında fibroze ilerleyen priapizmin sıçan modeli oluşturulup, pulmoner fibrozis tedavisinde etkili sonuçlar elde edilen nintedanibin priapizm sonrası oluşan fibrozis sürecine etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Wistar albino türü erkek sıçanlarda yapıldı. Deneysel priapizm modeli oluşturuldu. Çalışma beş gruptan oluştu. Her grupta on iki sıçan ile çalışıldı. Her grupta elektriksel stimülasyon (4 volt) ile 60 saniye süreyle ereksiyon modeli oluşturulup intrakavernozal basınçlar ölçülürken eşzamanlı olarak karotis içi kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Kontrol grubunda; sadece penektomi yapıldı, kavernosal doku histopatolojik olarak incelendi. Patoloji grubunda; 1 saatlik iskemik priapizm sonrasında penektomi yapıldı ve kavernosal doku incelendi. Tedavisiz patoloji grubunda; 1 saatlik iskemik priapizm sonrasında 6 hafta süreyle tedavisiz takip edildi ve sakrifiye edildi. Çalışma grubunda 1 saatlik iskemik priapizm sonrasında oral Nintedanib 60 mg/kg/gün dozunda günde 2 doz şeklinde verildi ve 6 hafta sonra sakrifiye edildi. İlaç kontrolü grubunda; priapizm modeli oluşturulmadan oral Nintedanib 60 mg/kg/gün dozunda günde 2 doz şeklinde verildi ve 6 hafta sonra

sakrifiye edildi. Kavernoza dokular immunohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle değerlendirildi.

Sonuç: Patolojik kesitler, elektrofizyoloji, ELISA ve Spektrofotometre sonuçları birlikte değerlendirildiğinde Nintedanibin priapizm sonrası gelişen fibrozisi arttırdığı ve ereksiyon kusuruna yol açtığı tespit edildi. Bu etkisini özellikle VEGFR-2 inhibisyonu yapması nedeniyle gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Akciğer için antifibrotik olan Nintedanib'in kavernoza dokulardaki iskemi öyküsü varlığında penil dokular için profibrotik, normal şartlarda ise profibrotik olmamasına rağmen intrakavernoza basıncı düşürerek ereksiyon kusuruna yol açabileceği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: İskemik Priapizm, Nintedanib, Penil Fibrozis, Priapizm, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü-2

ABSTRACT

Gökhan Çeker, The Effects of Antifibrotic Agent Nintedanib on Experimental Priapism Model in Rats, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Urology, Zonguldak, 2020

Introduction: Priapism is an involuntary erection that exceeds more than 4 hours without sexual stimulation. Ischemic priapism which requires urological emergency intervention is characterized by low blood flow to the penis and is the most common type of priapism. In the event of ischemic priapism, tissue hypoxia and acidosis occur and progressively increase by the time. If immediate urological intervention is not performed, necrosis and fibrosis develops in the penile smooth muscles. After the fibrosis process, a decrease in erectile functions start to develop. Nintedanib, a low molecular weight triple tyrosine kinase inhibitor, inhibits the signaling of the Fibroblast Growth Factor (FGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) receptors, which are effective in the development of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). It is used in the treatment of IPF due to these characteristics.

Purpose: In our study, the rat model of priapism which progresses to penile smooth muscle necrosis and subsequent fibrosis was created and the effects of nintedanib which had effective results in the treatment of pulmonary fibrosis has been studied on the fibrosis process after priapism.

Material and Method: The study was performed in Wistar albino type male rats. Experimental priapism model was created. The study consisted of five groups. Twelve rats were studied in each group. In each group, an erection model was created for 60 seconds with electrical stimulation (4 volts) and intracavernosal pressures were measured, while intra-carotid blood pressure monitoring was performed simultaneously. In the control group; only penectomy were performed, cavernosal tissue were examined histopathologically. In the pathology group; after 1 hour of ischemic priapism penectomy were performed and cavernosal tissue were examined. In the untreated pathology group, after 1 hour of ischemic priapism, rats were followed 6 weeks without treatment and were sacrificed. In the study group, after 1 hour of ischemic priapism, oral Nintedanib was given a dose of 60 mg/kg/day

in the form of 2 doses per day and were sacrificed after 6 weeks. In the drug control group; oral Nintedanib were administered at a dose of 60 mg / kg / day in the form of 2 doses, without priapism, and were sacrificed after 6 weeks. Cavernosal tissues were evaluated by immunohistochemical and biochemical methods.

Conclusion: When the results of pathological sections, electrophysiology, ELISA and Spectrophotometer were evaluated together, it was found that Nintedanib increased fibrosis after priapism and caused an erection defect. It is thought that this effect is especially due to the inhibition of VEGFR-2. Nintedanib, which is antifibrotic for the lung, was found to be profibrotic for penile tissues in the presence of a history of ischemia in cavernous tissues, and in normal conditions, it may decrease intracavernosal pressure and cause an erection defect.

Key Words: Ischemic Priapism, Nintedanib, Penile Fibrosis, Priapism, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
TABLO DİZİNİ	xiv
ŞEKİL DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Penil Anatomi	3
2.2.1. Corpus Cavernosum.....	4
2.2.2. Corpus Spongiosum	4
2.2.3. Penisin Fasyaları	4
2.2.4. Penil Vasküler Anatomi	5
2.2.4.1. Penisin Arterleri	5
2.2.4.2. Penisin venleri.....	6
2.2.4.3. Penisin lenfatikleri	7
2.2.5. Penisin innervasyonu	7
2.2.5.1. Somatosensoryal uyarım	8
2.2.5.2. Otonomik uyarım	8
2.3. Ereksiyon Fizyolojisi	9
2.3.1. Ereksiyon Hemodinamiği Ve Mekanizması	10
2.3.2. Ereksiyonun Periferik Mekanizmasının Moleküler İncelenmesi	12
2.3.3. Detümesansın Periferik Mekanizmasının Moleküler İncelenmesi	13
2.3.4. Ereksiyon- Detümesans Mekanizmasının Santral Kontrolünde Görevli Mediatörler.....	13
2.3.4.1. Dopamin.....	14
2.3.4.2. Serotonin	14
2.3.4.3. Norepinefrin	14

2.3.4.4. Gama Amino Bütirik Asid (GABA)	14
2.3.4.5. Oksitosin	14
2.3.4.6. Opioidler	15
2.3.4.7. Prolaktin	15
2.3.4.8. Nitrik oksit (NO)	15
2.3.4.9. ACTH ve İlişkili Peptidler	15
2.4. Priapizm	15
2.4.1. Priapizmin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi	15
2.4.2. İskemik Priapizm (Düşük Akımlı Priapizm).....	16
2.4.3. İskemik Olmayan Priapizm (Yüksek Akımlı Priapizm)	17
2.4.4. Tekrarlayıcı Priapizm (Rekürren, Stuttering Priapizm)	18
2.4.5. Priapizm nedenleri	18
2.4.5.1. İlaçlar.....	18
2.4.5.2. Hematolojik nedenler	19
2.4.5.3. Metabolik Bozukluklar.....	19
2.4.5.4. Travma	20
2.4.5.5. Tümörler (lokal infiltrasyon veya metastatik).....	20
2.4.5.6. Nörolojik Hastalıklar.....	20
2.4.5.7. Enfeksiyöz nedenler	20
2.4.6. Priapizmlili Hastaya Yaklaşım ve Tanı Koyma	21
2.4.7. Priapizmlili hastanın tedavisi	22
2.4.8. Uzamış İskemik Priapizm Sonrası gelişen Profibrotik - Antifibrotik Süreçler	24
2.5. Nintedanib	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Deney Hayvanları ve İskemik Priapizm Modeli	28
3.2. Deneyler Esnasında Kullanılan Anestezik Ajanlar	30
3.3. Ereksiyonun Sağlanması ve Priapizmin Oluşturulması	30
3.4. Elektrofizyolojik Basınç Ölçüm Çalışması (Elektriksel Saha Uyarımı).....	31
3.5. Kavernozal Dokuların Toplanması	35
3.6. Dokuların ELISA Testi İle Değerlendirilmesi	35
3.6.1. Fosfat tampon solüsyonu hazırlanması	35

3.6.2. Doku homejanatlarının hazırlanması	35
3.6.3. Süperoksid Dismutaz (SOD) tayini.....	35
3.6.4. bFGF tayini	36
3.6.5. VEGFR-2 tayini	36
3.6.6. PDGFR- β tayini	37
3.7. Dokuların Spektrofotometre ile Değerlendirilmesi.....	37
3.7.1. Malondialadehid (MDA) tayini	37
3.7.2. Glutasyon (GSH) tayini	38
3.8. Dokuların Patolojik Olarak Değerlendirilmesi	38
3.8.1. Doku Fiksasyonu.....	38
3.8.2. Masson Trikrom Boyası ile Fibrozis Tayini	39
3.8.3. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	41
3.8.3.1. VEGFR-2 tayini	42
3.8.3.2. PDGFR- β tayini	43
3.8.3.3. FGF-1 tayini	45
3.9. İstatistikte Kullanılan Yöntemler	46
3.10. Çalışılan Kitlerin Özellikleri	46
3.10.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Reseptörü-2 (VEGFR-2)	46
3.10.2. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktör Reseptörü Beta (PDGFR- β).....	47
3.10.3. Asidik Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-1, aFGF) ve Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-2, bFGF)	47
4. BULGULAR	49
4.1. Elektrofizyolojik, Biyokimyasal ve Patolojik Yöntemlerden Elde Edilen Genel Veriler.....	49
4.1.1. Tüm Grupların Genel Verileri.....	49
4.1.2. 1. Grubun (Kontrol Grubu) Genel Verileri	50
4.1.3. 2. Grubun (Patoloji Grubu) Genel Verileri	51
4.1.4. 3. Grubun (Tedavisiz Patoloji Grubu) Genel Verileri.....	52
4.1.5. 4. Grubun (Çalışma Grubu) Genel Verileri.....	53
4.1.6. 5. Grubun (İlaç Kontrolü Grubu) Genel Verileri	54
4.2. Elektrofizyolojik Yöntemlerden Elde Edilen Genel Veriler	55
4.3. Patolojik Yöntemlerden Elde Edilen Genel Veriler.....	58

4.4. Biyokimyasal Yöntemlerden Elde Edilen Genel Veriler	62
4.5. Korelasyonlar	67
4.6. Karşılaştırmalı Grup Analizleri.....	68
4.6.1. Grup 1 ve Grup 5 Karşılaştırması	68
4.6.2. Grup 3 ve Grup 4 Karşılaştırması	69
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
7. KAYNAKLAR	82
8. EKLER.....	100
Ek 1: Etik Kurul Onayı	100



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
5-HT	Serotonin
AUA	America Üroloji Birliği
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
EAA	Etki Altında Kalan Alan
EAU	Avrupa Üroloji Birliği
EFS	Elektriksel Saha Uyarımı
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FGF-1 (aFGF)	Fibroblast Büyüme Faktörü-1 (Asidik Fibroblast Büyüme Faktörü)
FGF-2 (bFGF)	Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü)
FGFR	Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörü
GSH	İndirgenmiş Glutatyon
H&E	Hemotoksilen Eozin
ICP	İntrakavernozal Basınç
ICP Mean	Ortalama İntrakavernozal Basınç
ICP Max.	Maksimum İntrakavernozal Basınç
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
İPF (IPF)	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
MDA	Malondialdehid
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OAKB	Ortalama Arteryel Kan basıncı
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PDGFR- β	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü Beta
SOD	Süperoksit Dismutaz
VEGF	Vasküler Entotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR-2	Vasküler Entotelyal Büyüme Faktör Reseptörü-2



TABLO DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Priapizm tedavi algoritması	24
2	Tüm Deneklerin Verileri	49
3	Kontrol Grubunun Verileri	50
4	Patoloji Grubunun Verileri	51
5	Tedavisiz Patoloji Grubunun Verileri	52
6	Çalışma Grubunun Verileri	53
7	İlaç Kontrolü Grubunun Verileri	54
8	Elektrofizyolojik Çalışma Verileri	55
9	Grupların Elektrofizyolojik Çalışma Ortalama Verileri ve p Değerleri	56
10	Tüm Deneklerin İmmünohistokimyasal Olarak VEGFR-2 Boyanma Dereceleri	58
11	Tüm Deneklerin İmmünohistokimyasal Olarak PDGFR- β Boyanma Dereceleri	59
12	Tüm Deneklerin İmmünohistokimyasal Olarak FGF-1 Boyanma Dereceleri	59
13	Tüm Deneklerin Masson-Trikrom İle Boyanmasına Göre Fibrozis Dereceleri	60
14	Grupların Patolojik Boyanma Derecelerinin Ortalama Değerleri ve p Değerleri	60
15	Tüm Deneklerin ELISA ile VEGFR-2 Değerlendirmesi (ng/mL)	62
16	Tüm Deneklerin ELISA ile PDGFR- β Değerlendirmesi (pg/mL)	62
17	Tüm Deneklerin ELISA ile FGF-2 Değerlendirmesi (pg/mL)	63

18	Tüm Deneklerin ELISA ile SOD Değerlendirmesi (ng/mL)	63
19	Tüm Deneklerin Spektrofotometre ile MDA değerlendirmesi (nmol/g)	64
20	Tüm Deneklerin Spektrofotometre ile GSH değerlendirmesi (μmol/g)	64
21	Grupların Biyokimyasal Analizlerinin Ortalama Değerleri ve p Değerleri	65
22	Grup 1 ve 5 Arasındaki Elektrofizyolojik Çalışma Verilerinin Karşılaştırılması	68
23	Grup 1 ve 5 Arasındaki Biyokimyasal Çalışma Verilerinin Karşılaştırılması	68
24	Grup 1 ve 5 Arasındaki Patolojik Verilerin Karşılaştırılması	69
25	Grup 3 ve 4 Arasındaki Elektrofizyolojik Çalışma Verilerinin Karşılaştırılması	69
26	Grup 3 ve 4 Arasındaki Biyokimyasal Çalışma Verilerinin Karşılaştırılması	69
27	Grup 3 ve 4 Arasındaki Patolojik Verilerin Karşılaştırılması	70
28	Rat penil düz kas hücre kültüründe iNOS ile indüklenen NO sentezi üzerine etkinliği araştırılan PDGF etkinliği.	76

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Toprağın bereketi tanrısı Priapus	2
2	A, B: Penisin aksiyel kesit anatomisi	3
3	Korporal yapılar, damarlar, sinirler ve penil fasyalar içeren penis kesiti	5
4	Penisin arteriyel beslenmesi	6
5	Penil venöz drenaj	7
6	Penil Nöroanatomi	8
7	Flask haldeki korpus kavernosum ve vasküler yapıların şematik çizimi	9
8	Ereksiyon halindeki korpus kavernosum ve vasküler yapıların şematik çizimi	11
9	Nöroendokrin neoplazmlarında tirozin kinaz aracılı sinyalleşmede yer alan ligandların, reseptörlerin ve çoklu hedefli tirozin kinaz inhibitörleri axitinib, kabozantinib, famitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, sorafenib ve sulfatinib hedeflerinin basitleştirilmiş şeması	25
10	A, B: İskemik priapizm modeli uygulanmış olan rat penisleri	31
11	Ratta elektriksel saha modeli ve eş zamanlı karotis içi basınç ölçümünün şematik çizimi	32
12	Elektriksel saha uyarımı ve eş zamanlı karotis içi basınç ölçümü grafiği	33
13	Elektriksel saha uyarımı ve eş zamanlı karotis içi basınç ölçüm modeli	34
14	H&E boyası ile rat penil dokusuna ait transvers kesit (H&Ex25)	39
15	Trikrom boyası ile boyalı rat penil dokunun genel görünümü (x25)	40
16	Trikrom boyası ile penil fibrozisin değerlendirilmesi	41

17	Korpus kavernosol dokuda sinüzoidal trabeküllerde ve damar endotellerindeki boyanma yoğunluğuna göre VEGFR-2'nin değerlendirilmesi	43
18	Kavernosal dokuda PDGFR-β'nin değerlendirilmesi	44
19	Kavernozal dokularda FGF-1'in değerlendirilmesi	45



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Priapizm cinsel uyarı olmaksızın gelişen 4 saati aşan istemsiz ereksiyon halidir. Penise düşük kan akımıyla karakterize olan ürolojik acil müdahale gerektiren iskemik priapizm klinikte en sık karşılaşılan priapizm türüdür. Ayrıca nadiren görülen 2 farklı priapizm çeşidi daha bulunmaktadır: Yüksek kan akımıyla karakterize olan non-iskemik priapizm ve rekürren ataklarla seyreden tekrarlayıcı priapizm. İskemik priapizm gerçekleşmesi durumunda doku hipoksisi ve asidoz gelişir ve sonrasında progresif olarak şiddeti artmaya başlar. Acil olarak ürolojik müdahale yapılmazsa penil düz kaslarda nekroz ve sonrasında ise fibrozis gelişebilir. Fibrozis süreci sonrası kişinin erektile fonksiyonlarda azalma görülebilmektedir. Fibrozis süreci başlamadan yapılan müdahaleler erektile disfonksiyona karşı koruyucudur.

Penil fibrozis ve diğer organların fibrozisini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde fibrozis sürecinde birçok biyomolekülün yer aldığı görülmüştür. Düşük molekül ağırlıklı üçlü Tirozin kinaz inhibitörü olan Nintedanib (BIBF 1120) idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) hastalığının gelişiminde etkili Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ve Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) reseptörlerini ayrıca Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) reseptörlerinin sinyal aktarımını inhibe eder (1). Nintedanib molekülünün anjiogenez inhibitörü ve antifibrotik özellikleri sebebiyle idiyopatik pulmoner fibrozis, malign plevral mezotelyoma, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, karsinoid tümörlerde ve metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılabileceği ispat edilmiştir (2).

Çalışmamızda; ratlarda penil düz kas nekrozu ve daha sonra fibroze doğru ilerleyen iskemik priapizm modeli oluşturulup, pulmoner fibrozis tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilen nintedanib verildi. Priapizm sonrası oluşan fibrotik sürece nintedanibin etkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Yunan mitolojik dönemine ait eserlerde ve tarihi Mısır dönemine ait yazıtlarda Priapizm ve Priapus isimleri geçmektedir. Priapizm ismi eski Yunanlılarda bereket tanrısı olarak geçmektedir. Bunun sebebi ise şöyledir: Dionysos ve Afrodit'in birlikteliğini haber alan Zeus'un karısı Hera, Afrodit'in karnındaki çocuğa lanet etmiştir. Bebek doğduğunda şekilsiz ve çirkin vücutlu olarak doğmuş ve mütemadiyen erekte olan ve kendi boyu kadar uzunluğu olan penis ile doğmuştur. Afrodit çocuğunun görüntüsünden dolayı mahcubiyet hissetmiş ve onu bugün Lapseki olarak bilinen muhitte bir tarlaya terk etmiştir. Ömrü tarlalarda geçen Priapus'un, tıpkı kendisi gibi toprakla büyüyen ve yetişen her varlığa bereket ve güç verdiğine inanılmıştır. Bu özelliği onu "Bereket Tanrısı" yapmış ve çok büyük olan penisinin güç sembolü olduğuna inanılmıştır (3)(4).

Antik Mısır Ebers papirüslerinde priapizm tedavisi ile ilgili reçeteler ve genel bilgiler mevcuttur (4).

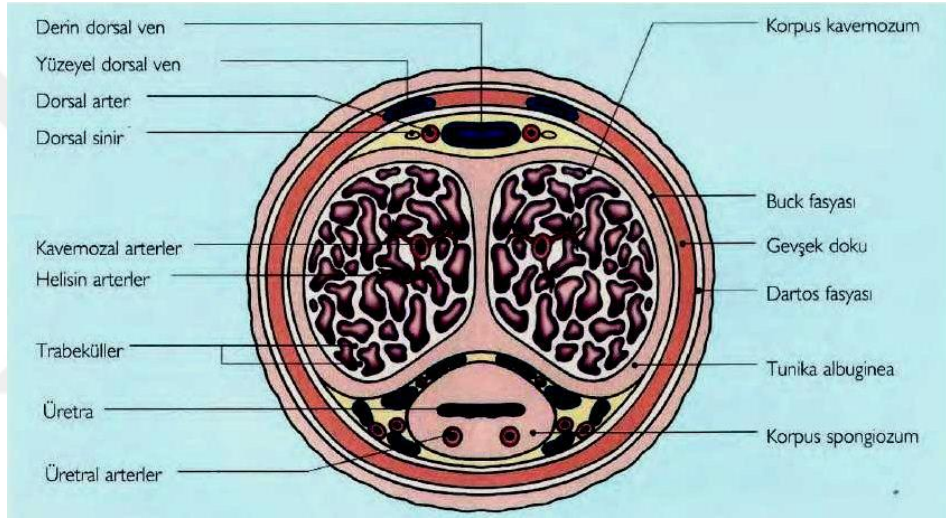
Priapizm tanımı tıbbi literatürde ilk defa 1616 yılında Petraens tarafından "Gonorrhoea, Satyriasis et Priapisme" başlıklı makalede ifade edilmiştir (5). Priapizm ile ilgili ilk İngilizce literatür ise 1845'te Tripe tarafından yayınlanmıştır (6).



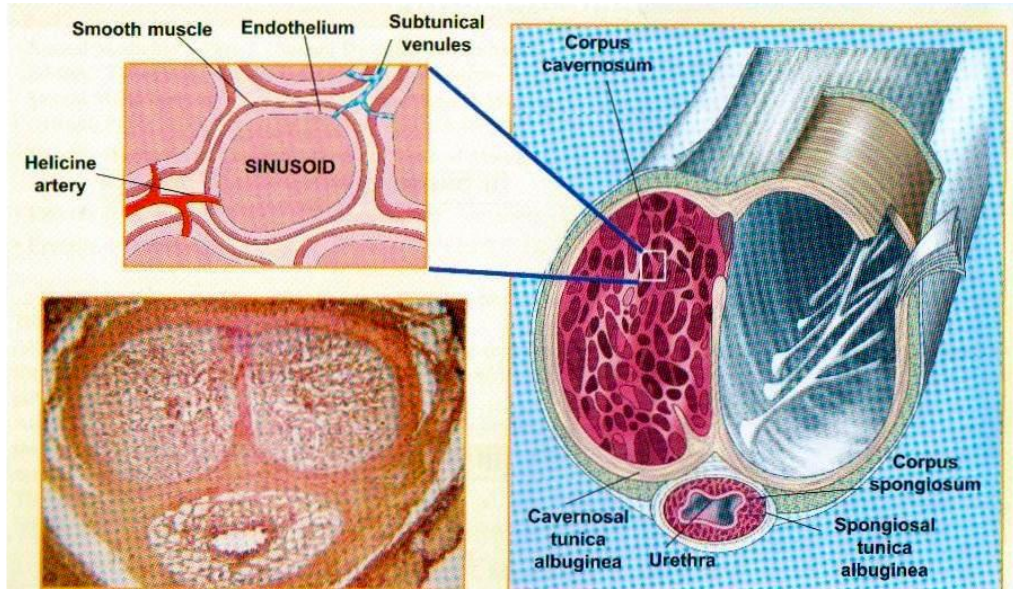
Şekil 1: Toprağın bereketi tanrısı Priapus (7)

2.2. Penil Anatomi

Penis, içerisinde üretra olan 1 adet corpus spongiosum, corpus spongiosumun superiorunda bulunan 2 adet corpus cavernosumdan ve bu corpusları çevreleyen fasialardan oluşmaktadır. Penis radiksi perineye süperfisial bir poş içerisinde fiksedir. Corpus cavernosumlar bir çift olup distal bölgede birbirine bitişiktir. Simfizis pubis altında ayrılarak iki adet krus meydana getirmektedir. Corpus spongiosum distalde genişleyerek glans penis olarak devam eder ve penisin en distalini oluşturur.



A



B

Şekil 2: A, B: Penisin aksiyel kesit anatomisi (8)

2.2.1. Corpus Cavernosum

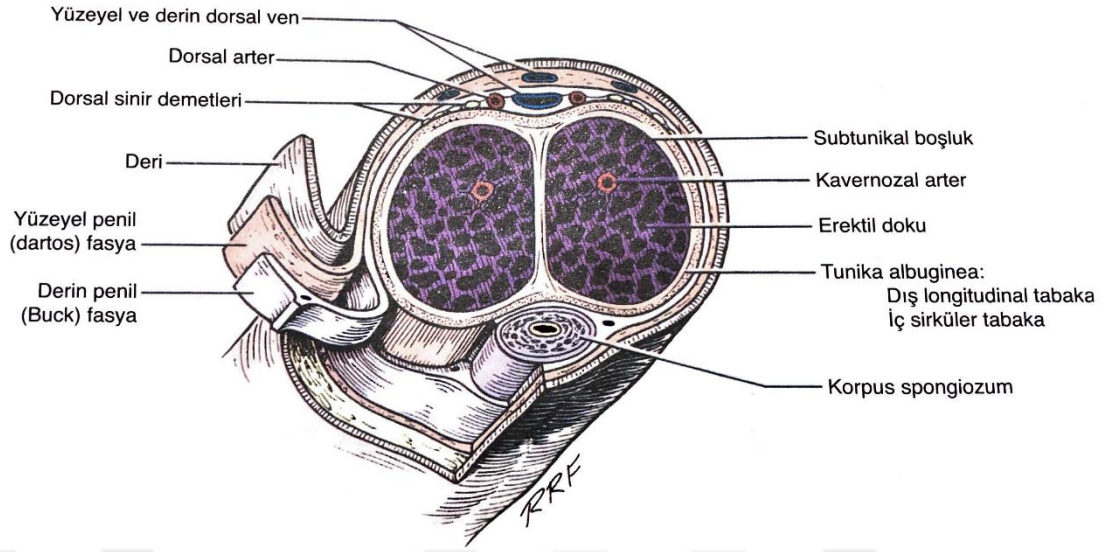
Penil ereksiyondan sorumlu ana yapılar kavernöz cisimlerdir. Corpus cavernosumlar iki adet olup, pubik kemiğin altında iki ayrı krus şeklindeyken distalde birbirine yapışık olarak ilerler. Her bir krus, iskion pubisteki tuberositas iskii üzerine yapışiktır. Corpus cavernosumları fikse eden ikinci yapı ligamentum suspensoryumdur. Simfizis pubis ile kavernöz cisimler arasında bulunur. Flask haldeki penis ereksiyon haline gelirken corpus cavernosumda çok fazla sayıda bulunan sinüzoidler kanla dolar. Endotel ile döşeli olan sinüzoidler, gevşek bağ dokusu ve düz kas trabekülleri ile çevrilidir, nörojenik uyaranlara duyarlı kontraktıl yapılarıdır (Şekil 2). İki korpus kavernozaı ayıran septumdaki fenestrasyonlar karşılıklı sinüzoidler arasında kan geçişini sağlar (9).

2.2.2. Corpus Spongiosum

Penis ventral yüzde bulunan yapıdır. Üretranın distal üçte ikilik kısmını çevreler ve distalde glans penisi oluşturarak sonlanır. Penisin erektıl fonksiyonuna belirgin bir desteği bulunmamaktadır (10).

2.2.3. Penisin Fasyaları

Buck fasyası; kavernöz ve spongioz cisimleri sarar. **Penisin derin fasyası** olarak bilinir. Buck fasyasından oluşan fibröz yapıdaki bir septum corpus kavernosumları korpus spongiosumdan ayırır. Her korpus kavernozaı Buck fasyasının altında, **tunika albuginea** olarak isimlendirilen fibröz bir tabakayla sarılıdır. Dolayısıyla korpus kavernosumların arasında Buck fasyası yoktur, tunika albuginea katmanıyla birbirinden ayrılmışlardır. İki korpus kavernosum arasındaki septum tamamen kapalı değildir, bazı kısımlarında fenestrasyonlar vardır (11). Corpus spongiosumda tunika incedir, glansta ise tunika yoktur. Penis, Buck fasyasının üzerinde içten dışa doğru sırasıyla; çok ince bir tabaka olan **penisin yüzeysel fasyası** olarak bilinen **Dartos fasyasıyla**, gevşek cilt altı dokusuyla ve deri ile kaplıdır.



Şekil 3: Korporal yapılar, damarlar, sinirler ve penil fasyalar içeren penis kesiti (12)

2.2.4. Penil Vasküler Anatomi

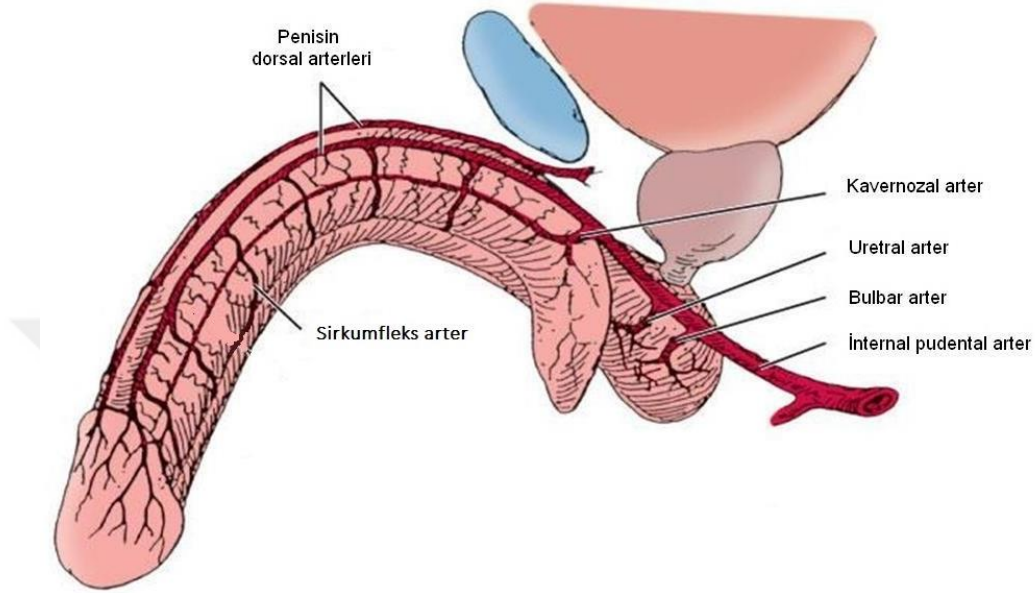
2.2.4.1. Penisin Arterleri

Penisin ereksiyonunu sağlayan yapılar olan kavernal dokuların arteriyel beslenmesinin ana kaynağı internal pudental arterdir. İnternal pudental arter ligamentum sakrospinale ile ligamentum sakrotuberale arasından geçtikten sonra perineal arter dalını verir sonrasında penil arter olarak devam eder. Penil arter Alcock kanalında ilerleyip penis köküne gelmeden Bulböz arter ve Üretral arter dallarını verir. Penis kökü düzeyinde Cavernosal ve Dorsal penil arter dallarını verir.

Bulböz arter ve üretral arter üretra, corpus spongiosum ve glansı besler (11). Kavernal arter penisin hilumunda korpus kavernalarının orta kısmına yakın bir alandan kavernal yapıyı deler. Ereksiyondan sorumlu ana arterdir. Sonrasında Kavernal sinüslerin kanlanması için düz ve helisin arter dallarını vererek sonlanır.

Dorsal penil arter pubis ile penil crusların arasında ilerleyip penil dorsal yüzeyde Buck fasyası içerisinde derin dorsal venin iki yanında seyreder. Lateralinde ise dorsal sinir demetleri bulunur. Temel olarak penil cildi ve glans penisin kanlanmasını sağlar.

Kavernosal ve dorsal arterlerden çıkan dallar arasından sıklıkla anastomozlar görülür. Bare ve ark. yaptığı bir çalışmada penil vaskülarizasyonda dallanma farklıları, anastomoz çeşitlilikleri az denemeyecek kadar fazla miktarda görülmüştür (13).

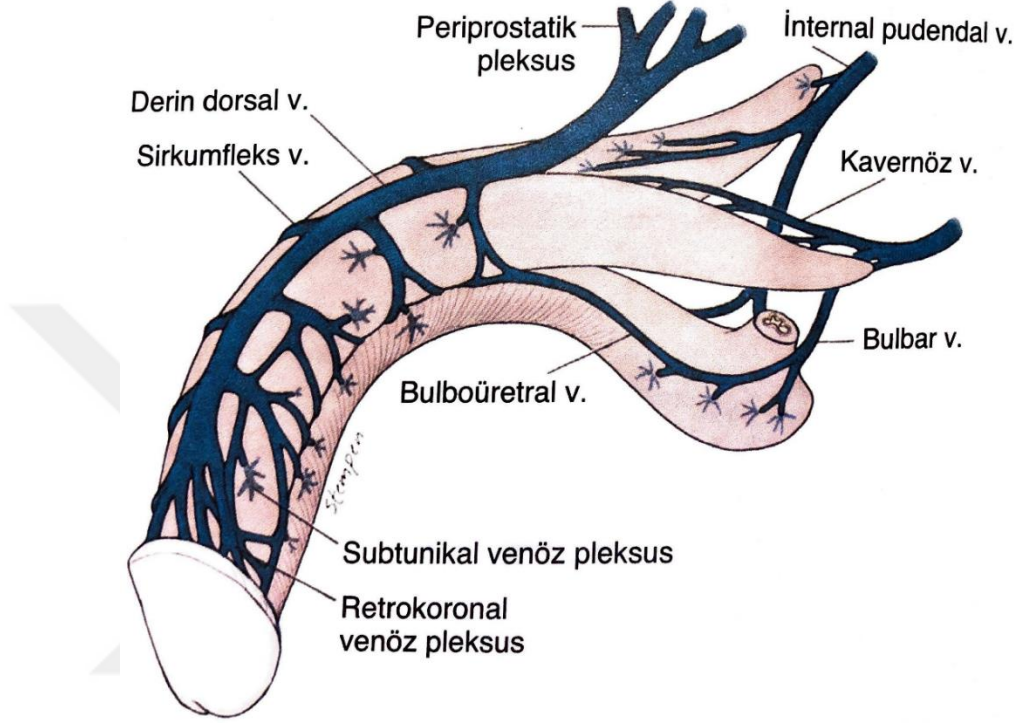


Şekil 4: Penisin arteryel beslenmesi (14)

2.2.4.2. Penisin venleri

Penisin arteryel beslenmesi gibi venöz dönüşü de zengin damar ağına sahiptir. Peniste venöz drenaj derin, orta seviye ve yüzeysel olmak üzere 3 seviyeden gerçekleşir. Prepüsyumun ve glansın periferik kısmının venöz drenajı yüzeysel dorsal vene olur ve bu ven de vena pudenda eksternalise drene olur. Korpus kavernosumlarından ve korpus spongiosumdan köken alan sirkumfleks venler penis shaftının 1/3 proksimal kesiminin sonunda derin dorsal vene drene olmaktadır. Penis shaftının sadece distal 2/3'lük kesiminde bulunan bu venlerin sayısı 3 ile 10 arasında değişmektedir. Glansın taban kısmında multipl venöz dallar toplanarak derin dorsal veni oluşturur ve penisin asıl venöz drenajını sağlayan bu damar korpus kavernosumların superiorunda bulunan olukta seyrederek (15). Proximale doğru ilerleyip preprostatik venöz pleksusa drene olur. Penisin proksimal 1/3'lük kısmında sayıları 2 ile 5 arasında değişmekte olan kavernoöz venleri oluşturmak üzere emisser

venler dorsomedial yüzeyde birleşirler. Kavernoza venler internal pudental vene drene olmaktadır. Penisin yüzeyel kısmının venöz kanı eksternal pudental venler aracılığıyla eksternal iliak vene drene olur. Kavernoza yapıların venöz kanı preprostatik pleksus ve internal venler aracılığıyla internal iliak vene olur.



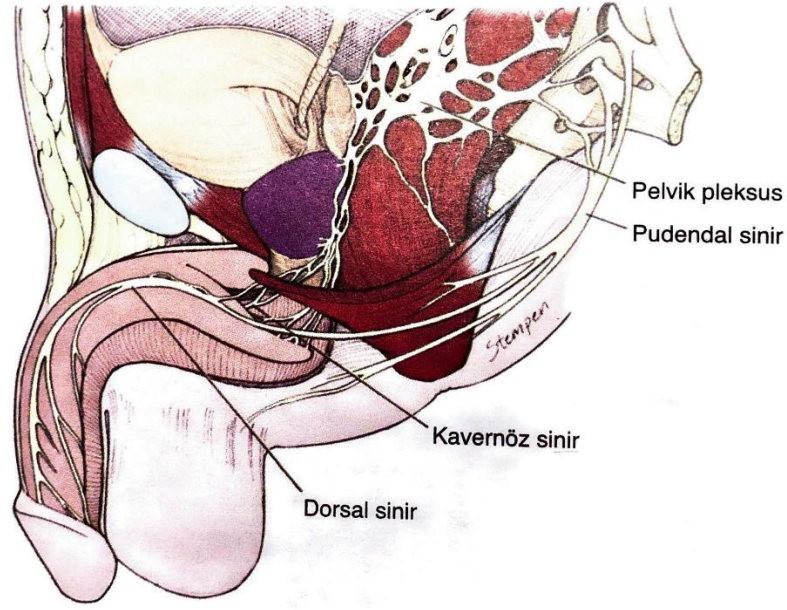
Şekil 5: Penil venöz drenaj (16)

2.2.4.3. Penisin lenfatikleri

Penisin lenfatik drenajı inguinal lenf nodlarına olmaktadır. İnguinal lenf nodları fasya lata tarafından derin ve yüzeyel şeklinde ikiye ayrılır (17). Penil cildin lenfatik drenajı yüzeyel inguinal lenf nodlarına, glans penisin lenfatik drenajı direk olarak derin inguinal lenf nodlarına olmaktadır. Yüzeyel lenf nodlarının bir bölümü de derin inguinal lenf nodlarına açılır (18).

2.2.5. Penisin innervasyonu

Penisin innervasyonu vasküler yapısındaki zenginliğe benzer zenginlikte olup hem otonomik hem de somatik sinir ağlarıyla sağlanır.



Şekil 6: Penil Nöroanatomi (19)

2.2.5.1. Somatosensoryal uyarım

Somatosensoryal uyarım spinal medullada S2-S4 duysal nukleuslardan kaynaklanan Pudental sinir aracılığıyla gerçekleşir. Pudental sinir, anteriordan posteriora doğru sırasıyla penisin dorsal siniri, perineal sinir ve inferior rektal sinir olmak üzere 3 ayrı dala ayrılır. Penisin dorsal yüzünün duysal innervasyonunu Dorsal Sinir sağlar. Penisin ventral yüzünün duysal innervasyonunu Perineal Sinir sağlar. Glansın duysal innervasyonunu Perineal Sinir ve Dorsal Sinir sağlar. Penis kökünün cildinin duysal innervasyonunu ilioinguinal sinir sağlar.

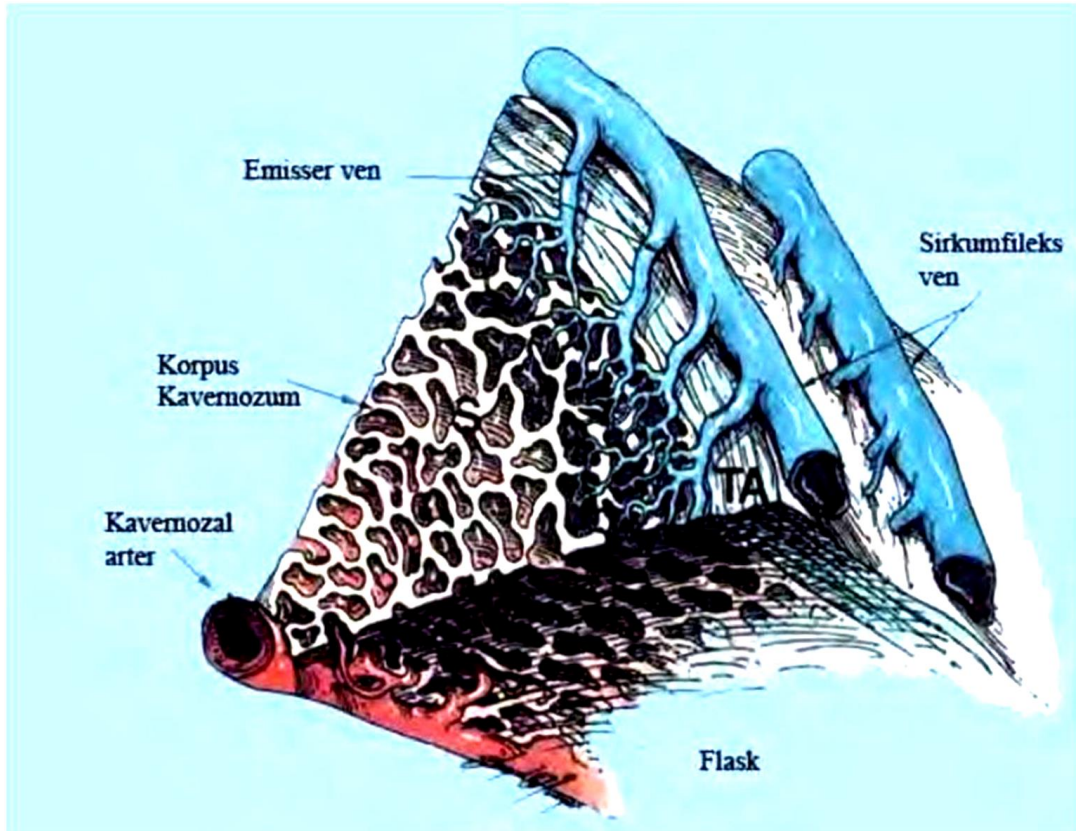
2.2.5.2. Otonomik uyarım

Pudental sinirin somatik lifleri olduğu gibi otonomik lifleri de mevcuttur. Otonom liflerin sempatik ve parasempatik olmak üzere 2 farklı uyarım özelliği olan dalları vardır. Sempatik lifler T11-L2 seviyesinde spinal segmentlerden çıkarlar. Bu lifler aortik bifurkasyon altında superior hipogastrik pleksusu oluşturur. Bu pleksustaki sempatik dallar pelvise doğru yönelir rektuma yakın seviyede, S2-S4 ten sempatik ve parasempatik lifler olarak pelvik pleksusu (inferior hipogastrik pleksus) oluşturur.

Pelvik plessustan çıkan dallar prostatik lojda prostatik pleksusu oluşturur. Bu pleksusutan çıkan sinirler ise kavernosol sinir olarak adlandırılır. Kavernosol sinir korpus kavernosumların dorsomedialinden kavernosumların içerisine girmektedir.

2.3. Ereksiyon Fizyolojisi

Penil ereksiyon, seksüel ya da taktıl uyarılar neticesinde sinir sistemi (merkezi, spinal ve periferik) ve vasküler endotel, kavernöz arterioller, venüller, sinüzoidal düz kasların birbiriyle olan karmaşık etkileşimleri sonucu gerçekleşir (20). Penis flask halde iken, düz kaslar orta derecede kontraksiyonda bulunur, böylelikle kavernosumlara metabolik etkinlik için gerekli düşük orandaki arteriyel akım sağlanmış olur. Sattar ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre bu düzeyde parsiyel oksijen basıncı yaklaşık 35 mmHg'dır (21). Flask peniste sinüzoidler ve tunika albuginea arasında seyreden venüllere kompresyon uygulanmadığı için venöz drenaj rahatça olmaktadır.

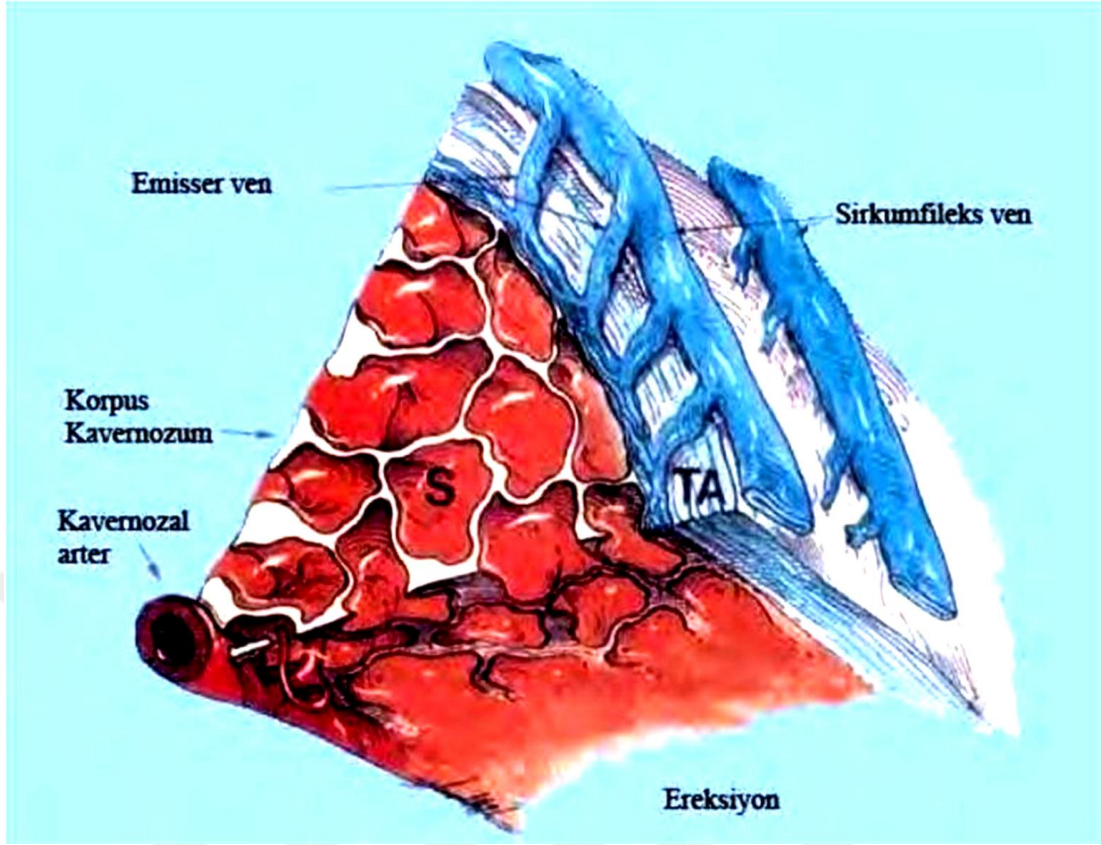


Şekil 7: Flask haldeki korpus kavernosum ve vasküler yapıların şematik çizimi (8)

2.3.1. Ereksiyon Hemodinamiği Ve Mekanizması

Sinüzoidal gevşeme, arteryel dilatasyon ve subtunikal venöz kompresyonu kapsayan **Ereksiyon hemodinamiği ve mekanizması** aşağıdaki sıra ile gerçekleşir.

- 1- Seksüel uyarı ile kavernosal düz kasların gevşemesini sağlayacak olan nörotransmitter salınımı kavernosal sinir uçlarında gerçekleşir.
- 2- Arter ve arteriol dilatasyon ile kavernosal kan akımı artar (Penisin boyu uzaması sebebiyle intrakavernozal basınç artmamıştır)(22).
- 3- Sinüzoidal düz kaslar gevşediği için sinüzoidlerin içerisine rahatlıkla kan hapsolür.
- 4- Subtunikal venöz pleksus, tunika albuginea ve periferel sinüzoidler arasında kompresyona uğrar ve böylelikle venöz dönüş yavaşlar.
- 5- Tunika albuginea maksimum gerilme kapasitesine ulaştığında iç sirküler ve dış longitudinal tabaka arasındaki emisser venlerin oklüzyonu ile venöz dönüş en düşük seviyeye geriler.
- 6- Yaklaşık 90 mm Hg düzeyine kadar çıkan oksijen basıncı ve yaklaşık 100 mm Hg düzeyine kadar çıkan intrakavernozal basıncın etkisi ile penis ereksiyon halini alır (Tam ereksiyon fazı)
- 7- Basıncın daha da artmasını (100 mm Hg'nın birkaç katı) sağlayan iskiokavernöz kas kasılması gerçekleşir. Bu fazda penise kan akımı ve venöz drenaj olmaz, priapizmin kısa fizyolojik bir örneği gerçekleşmiş olur (23). (Rijid ereksiyon fazı)



Şekil 8: Ereksiyon halindeki korpus kavernozum ve vasküler yapıların şematik çizimi (8) (TA: Tunika albuginea, S: sinüzoid)

Penil ereksiyon psikojenik, noktürnal ve refleks olmak üzere üç tip olarak incelenebilir: (24, 25)

- 1- **Psikojenik ereksiyon;** odyovizüel bir cinsel uyarıcı veya fantezi sonucu üst merkezlerden gelen impulsların **spinal ereksiyon merkezlerini (T11-L2 ve S2-S4)** uyarmasıyla gerçekleşir.
- 2- **Noktürnal ereksiyon;** cinsel uyarıcıyla uzun süre karşılaşmadığı zamanlarda erektil fonksiyonun korunmasına katkı sağlar. Penil atrofinin önüne geçilmiş olur. Uygun REM evresinde gerçekleşir. REM döneminin merkezi pontin yer alan formasyon retikülerdir. Bu evrede lateral pontin tegmentumunda bulunan kolinerjik nöronlar aktive durumda iken lokus sereleusta bulunan adrenerjik nöronlar ile midbrain rafede bulunan serotonerjik nöronlar inaktiftir. Noktürnal ereksiyon mekanizmasında bu aktivasyon dağılımının

katkısı olabilir. Lateral preoptik area bölgesinin ratlardaki nokturnal penil tūmesansı kontrol edildiđi gösterilmiřtir (26).

- 3- Refleks ereksiyon;** genital organların taktıl uyarımıyla gerçekleşir. Glans, korpus kavernosum ve penis derisindeki duyusal reseptörlerden impulslar dorsal ve pudental nöronlar aracılığı ile spinal ereksiyon merkezlerine ulaşır. Bir kısım uyarılar duyusal algılanımı sağlamak amacıyla asendan olarak ilerlerken bir kısım uyarılar da otonomik yolakları aktive ederek kavernoza sinire penil ereksiyon sağlaması için gerekli olan uyarıyı gōndertirler.

Penil ereksiyonun ve ereksiyon sonlanımının yani detūmesansın oluřumunda birçok biyomolekölün iřlevi vardır. Nitrik oksidin tūmesansta, bunu yıkan enzim olan Fosfodiesteraz-5 in da detūmesansta en etkili biyomoleküller olduđu tespit edilmiřtir (27). Detūmesans durumunun sūrdürölmesinde ana molekül periferik salınımlı Norepinefrin'dir (28).

2.3.2. Ereksiyonun Periferik Mekanizmasının Moleköl İncelenmesi (28)

Kavernosal sinirde kolinerjik liflerin uyarılmasıyla yine kavernosal sinirin içinde bulunan adrenerjik lifler presinaptik alanda inhibe olur. Asetilkolin, sinir ve endotel hücresinden Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) salınımını uyarır. NOS'ın 3 farklı izoformu bulunmaktadır. Kavernöz korpuslarda NOS'ın 3 tipi de bulunmakta olup, ereksiyon başlamasından nNOS, sūrdürölabilmesinden ise eNOS sorumlu tutulmaktadır. Ereksiyonda en önemli NOS; eNOS'tur çünkü arteriyel vazodilatasyonu sağlamaktadır.

Tip 1 NOS: nNOS (Nöronal NOS)

Tip 2 NOS: iNOS (İndüklenebilir NOS), makrofajlardan ve immün hücrelerden salınmaktadır.

Tip 3 NOS: eNOS (Endotelyal NOS)

NOS; L-Arginin'i L-Sitrülin'e ve NO'e dönüřtürür. Oksijen bađlımlı tapkimedir, gerçekleřmesi için oksijen gerekmektedir. Bu sūrete meydana gelen NO difüzyonla hücre içine girer ve buradaki reseptörü olan özünebilir Guanilil Siklaz'a bađlanıp onu aktive eder. Bu enzimin aktivasyonuyla Guanozin Tri Fosfat'tan

Guanozin Monofosfat (cGMP) oluşur. cGMP Protein Kinaz-G ile kompleks oluşturup, endoplazmik retikulumdan Kalsiyum sekstrasyonu yaparken, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder. Bu aşamada potasyum kanallarını açıp membranın hiperpolarizasyonunu sağlar. Hücre içi kalsiyumun azalması sonucunda Miyozin Hafif Zincir Kinaz enzimi inhibe olur. Bu inhibisyonla birlikte miyozin köprüleri aktinden ayrılır ve düz kas gevşemeye başlar.

Ereksiyonda cGMP yolağı dışında temeli adenilil siklaz aktivasyonuna ve buna bağlı düz kas gevşemesi ile sonuçlanan bir yolak daha vardır. Hem yıkımı ile meydana gelen CO'un damarlar üzerine gevşetici etkisiyle ortaya çıkan Hem Oksijenaz / CO sistemi üzerinden ereksiyona katkı sağlayan bir yolak daha mevcuttur (29).

2.3.3. Detümesansın Periferik Mekanizmasının Moleküler İncelenmesi

Kavernosal düz kaslarda ve penil arterlerde adrenerjik sisteme ait alfa ve beta reseptörler bulunur. Alfa reseptör sayısı beta reseptörlerden 10 kat fazladır ve kasılmadan sorumludur. Detümesansta ana etkili mediatör Norepinerindir. Ayrıca Endotelin, Prostaglandin F2 alfa, Tromboksan A2 de kasılmada görev alabilmektedir. Kasılma evresinde GTPaz RhoA, Rho-Kinaz'ı aktive eder. Bu aktivasyonla Myozin Fosfataz'ı inaktive olur. Böylece Miyozin fosfataz, Myozin hafif zincirini fosforile edemediği için düz kas tonusu artar. Detümesansta; NO salınımının kesilmesi, kavernozal dokuda cGMP'i parçalayan PDE-5 ve emisyon aşamasındaki sempatik aktivitenin de sorumluluğu vardır.

2.3.4. Ereksiyon- Detümesans Mekanizmasının Santral Kontrolünde Görevli Mediatörler

Ereksiyonun santral kontrolü ile ilgili mekanizmalardaki bilgilerimizin çoğunluğu hayvan deneyi çalışmalarına dayanmaktadır. Pek çok aracı mediatörün görev aldığı spinal ve supraspinal yolların varlığı söz konusudur. Paraventriküler nükleus (PVN), Medial Preoptik alan, Periakuaduktal gri bölge, Medial Amigdala ve Ventrel tegmentum beyindeki seksüel fonksiyonla ilintili bölgelerdir (30).

2.3.4.1. Dopamin

5 farklı reseptörü bulunmaktadır. D1 reseptör uyarımı ereksiyon aktivasyonunda, D2 reseptör uyarımı seminal emisyon aktivasyonunda etkilidir (30). Melis ve ark. yaptığı bir çalışmada dopaminerjik nöronlar paraventriküler nükleus bölgesindeki oksitosinerjik nöronların aktivasyonunu sağlayarak da ereksiyona katkıda bulunur (31). Danjou ve ark. yaptığı bir çalışmada erkeklerde cinsel istekten bağımsız olarak Apomorfin'in; D1 ve D2 reseptörlerini aktive edip ereksiyon oluşturduğu bulunmuştur (32).

2.3.4.2. Serotonin

7 farklı tipte Serotonin reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlerin de birçok subtipi bulunmaktadır. Ereksiyon mekanizmasına kimi subtipler aktivasyon kimisi de inhibisyon yaparak katılırlar. Genel olarak Serotonin (5-HT)'in cinsel dürtü üzerinde inhibitör bir etkisinin olduğu bilinir (33). 5HT-2C reseptörlerinin aktivasyonu ereksiyona yol açarken, 5 HT-1A reseptörlerinin aktivasyonu ile erektile aktive inhibe olmakta ve süreç ejakülasyon üzerine provake olmaktadır (30).

2.3.4.3. Norepinefrin

Santral etkili Norepinerin, periferik etkisinin aksine cinsel fonksiyonlar üzerine olumlu etki yapmaktadır. Clark ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada santral alfa 2 adrenerjik agonist olan Yohimbinin cinsel aktiviteyi arttığı tespit edilmiştir (34).

2.3.4.4. Gama Amino Bütirik Asid (GABA)

Ereksiyon üzerine inhibitör etkili.

2.3.4.5. Oksitosin

Hayvan çalışmalarında ereksiyon üzerine pozitif etkili olduğu gösterilmiştir.

2.3.4.6. Opioidler

Ereksiyon üzerine inhibitör etkili, bu etkisinin kaynağı oksitosinerjik transmisyon üzerine inhibitör etkiye sahip olduğunun düşünülmesidir (35).

2.3.4.7. Prolaktin

Hiperprolaktineminin erektıl fonksiyon üzerine olumsuz etkisi vardır (36).

2.3.4.8. Nitrik oksit (NO)

Ratlarda yapılan çalışmalarda ereksiyon üzerine olumlu etkileri tespit edilmiştir (30).

2.3.4.9. ACTH ve İlişkili Peptidler

İnsan ve rat çalışmalarında proerektıl etkili olduğu tespit edilmiştir (30).

Bu araçılar dışında çeşitli eksitatör ve inihibitör aminoasitler ve biyomoleküller de santral erektıl fonksiyona etki etmektedir.

2.4. Priapizm

Priapizm, cinsel istek ve uyarıdan ilişkisiz olarak 4 saati aşan istenmeyen ereksiyon halidir. Penil tūmesans, rijidite ve detūmesans mekanizmalarının regūlasyonundaki anormalliklerden kaynaklanır (37).

2.4.1. Priapizmin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi (38)

Priapizm geçmiş dönemlerde nadiren görūlmesine karşın erektıl disfonksiyonun etyolojisine yönelik yapılan penil renkli dopler ultrasonun kullanım sıklığının artması ve erektıl disfonksiyon tedavisinde kullanılan oral, intraūretral ve intrakavernozal medikasyonların çeşidi ve kullanım oranının artmasıyla birlikte görūlme sıklığı

artmaktadır. Priapizm tüm erkekler değerlendirildiğinde ortalama 100.000’de 1,5 oranında görülürken, 40 yaşından büyüklerde 100.000’de 2,9 oranında görülür. Priapizm sıklıkla seksüel aktif erkeklerde görülmesine karşın, çocukluk çağında da görülebilmektedir. Görülme insidansı 2 farklı yaş grubunda sıktır. En sık 20-50 yaş arasında görülmekte daha sonra 5-10 yaş aralığında görülmektedir. Erişkin döneminde sıklıkla farmakolojik ajan uygulanmasına bağlı görülürken çocukluk döneminde en sık orak hücreli anemi olmak üzere hiperviskoziteye sebep olan malignite, hematolojik sebepler veya başka nedenler kaynaklı görülmektedir. EAU 2019 kılavuzuna göre çocukluk çağında görülmesi durumunda altta yatan sebebin aydınlatılması açısından hastalar muhakkak değerlendirilmelidir (39). Erkeklerdeki penil priapizm benzeri bir çeşit klinik olan klitoral priapizm kadınlarda nadiren görülebilmektedir. Hematolojik, nörolojik hastalıklara sekonder veya ilaç reaksiyonu olarak görülebilmektedir (40). Çok nadir olmakla birlikte yenidoğan döneminde de görülebilmektedir.(41)

Priapizm etyolojisine göre primer veya idiyopatik ve sekonder olarak sınıflandırılır. Patofizyolojisine göre iskemik priapizm (düşük akımlı priapizm) ve iskemik olmayan priapizm (yüksek akımlı priapizm) olarak sınıflandırılır. Oluş sebebine göre spontan priapizm (idiyopatik) ve iyatrojenik priapizm olarak sınıflandırılabilir. Tekrarlama sıklığına göre de tekrarlayan ve tekrarlamayan priapizm şeklinde sınıflandırılabilir. Birçok merkez tarafından kabul edilen görüşe göre kabaca 3 başlık altında sınıflandırma gerçekleştirilir. (42)

- 1- İskemik priapizm (düşük akımlı)
- 2- İskemik olmayan priapizm (yüksek akımlı)
- 3- Tekrarlayıcı (rekürren, stuttering) priapizm

2.4.2. İskemik Priapizm (Düşük Akımlı Priapizm)

En sık görülen priapizm türüdür. Korpus kavernosumlardan venöz drenajın sağlanamaması veya çok azalmasına bağlı olarak oluşan kalıcı ereksiyon durumudur. Bu venooklüsif düşük akımlı tablo meydana geldiği zaman oksijensiz kanın kavernöz dokuda birikimi sonucu kavernöz dokularda iskemi ve süreç daha da ilerlerse erektile

disfonksiyona yol açan fibrozis tablosu meydana gelmektedir. İlk olarak venöz tıkanıklık ve sonra arteriyel girişlerin sonlanması ile kavernozaal düz kaslarda kompartman sendromuna benzer bir tablo oluşur (37). Bu priapizm türünde meydana gelen doku iskemisi ve düz kas hipoksisi nedeniyle ağrı görülmektedir. Histolojik çalışmalar iskemik priapizmin patolojisini tariflemiştir. 12. saatin bitiminde kavernozaal kesitlere bakıldığında interstisyel ödem ve dokuda kalınlık artışı, 24. saatin bitiminde bazal membran etkilenir ve sinuzoidal endotelyuma trombosit adezyonu başlar, sinuzoidal endotelyum yıkıma doğru ilerler. 48 saat sonra sinuzoidal boşluklarda fibroblast benzeri hücrelerin dönüşümü ve proliferasyonu ve trombüsler nedeniyle kavernozaal düz kas nekrozu gerçekleşmeye başlar. İskemik priapizm ürolojik acil müdahale gerektirir (43).

2.4.3. İskemik Olmayan Priapizm (Yüksek Akımlı Priapizm)

İskemik priapizme kıyasla daha nadir olarak görülür. Düzensiz kavernozaal arteriyel kan akımının sebep olduğu kalıcı ereksiyon halidir (44). Tipik özellik olarak kavernozaal erekte halde ama sert değildir ve peniste ağrı yoktur. Sıklıkla perineal veya penil travma sonrası görülmektedir. En sık neden künt perineal travmadır (45). Yaralanma sonucu kavernozaal arterde laserasyon gelişir, bunun sonucunda kavernozaal sinuzoidlerde arteriyel ve lakünolar boşluklar arasında yüksek akımlı bir fistül oluşur (46). Bu fistül yapılar kaynaklı meydana gelen düzensiz türbülanslı kan akışı ile eNOS uyarımını içeren bir mekanizma ile istemsiz kalıcı ereksiyona sebep olur (47). Genellikle travma ile priapizm arasında geçen süre 2-3 haftadır. Venöz drenaj devam ettiği ve penil iskemi olmadığı için ağrı olmaz (48). Kavernozaal kan gazları normal düzeydedir. Yüksek akımlı priapizm daha selim bir klinik tablodur ve spontan regrese olabilir. Acil müdahale endikasyonu yoktur. Tedavide primer yaklaşım penise buz uygulanması ve kompresyon ile yakın klinik takip olmalıdır. Konservatif izlem ile kliniği düzelme olmazsa selektif arteriyel embolizasyon uygulanmalıdır (49). EAU 2019 kılavuzunda düşük kanıt düzeyinde önerilmekte olan embolizasyonla başarı sağlanamayan durumlarda ya da kontrendike olduğu durumlarda fistülün transkorporal yaklaşımla cerrahi olarak eksizyonu yapılabilir (50).

2.4.4. Tekrarlayıcı Priapizm (Rekürren, Stuttering Priapizm)

Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber hiperviskoziteye sebep olan nedenler özellikle de orak hücreli anemisi olan erkeklerde nadiren görülebilmektedir. Çoğunluğu düşük akımlı iskemik tipte olup nadiren yüksek akımlı olan tekrarlayıcı priapizm de görülebilir. Çoğunlukla ataklar kısa süreli ağrılı rijid ereksiyon şeklindedir. Ataklar dışında penis normaldir. Tekrarlayan priapizm olguları iskemik priapizme yaklaşım gibi tedavisi uygulanmalıdır. Orak hücreli anemisi veya diğer hematolojik bozukluğa sahip olan hastalar iskemik priapizm tedavisini alırken aynı zamanda hematolojik problemleri için de tedavi olmalıdır. Tekrarlayıcı priapizm için ataklara karşı profilaktik tedavi stratejileri uygulanmalıdır (51).

2.4.5. Priapizm nedenleri (52, 53)

En sık idiyopatik olarak görülmekte olup etyolojisinde bilenen nedenler aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

2.4.5.1. İlaçlar

- a. Antikoagülanlar(54)
Warfarin, Heparin (55)
- b. Antihipertansifler
Hidralazin, Guanetidin, Propranolol, Labetalol (56) , Nifedipin (57), Fenoksibenzamin(58)
- c. Psikotrop ilaçlar
Klorpromazin (59-61), Trazadon (60, 62), Diazepam, Fenelzin (63) , Sedatif hipnotikler, Butirofenonlar, Fenotiazinler, Klozapin (64-66)
- d. Alfa reseptör blokerleri
Doksazosin (67)
Terazosin (68)
Tamsulosin (69)
Prazosin (70)
- e. Hormonlar
Tamoksifen, Gonadotropik releasing hormon, Testosteron (71)
- f. İntrakavernozal ajanlar
Papaverin (72), Prostaglandin E1(73) , Fentolamin(74)

- g. Bağımlılık yapıcı (Keyif verici) İlaçlar (75)
Marihuana, Kokain, Esrar, Ethanol
- h. Erektile disfonksiyon tedavisinde kullanılan oral ajanlar
Tadalafil (76), Sildenafil sitrat (77), Vardenafil
- 1. Diğer ilaçlar
Omeprazol, Metoklopramid, Hidroksizin, Total parenteral nutrisyon (TPN)

2.4.5.2. Hematolojik nedenler

- a. Anemi
- b. Orak Hücreli anemi (78-80)
- c. Lösemi (81-84)
- d. Multipl myelom (85-87)
- e. Hemoglobin Olmsted (88)
- f. Talasemi (89)
- g. Trombofili (90)
- h. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri(91)
- 1. Henoch-Schonlein Purpurası (92)
- i. Trombositopeni (93)

2.4.5.3. Metabolik Bozukluklar

- a. Amiloidoz (94)
- b. Nefrotik sendrom (95)
- c. Gut
- d. Fabry hastalığı (96-98)
- e. Diyabetes Mellitus (99)
- f. Hiperlipidemi
- g. Hemodiyaliz (100)
- h. Böbrek yetmezliği (101)
- 1. Hipertrigliseridemi (102)

2.4.5.4. Travma

2.4.5.5. Tümörler (lokal infiltrasyon veya metastatik)

- a. Prostat kanseri (103-105)
- b. Mesane tümörü (106)
- c. Üretra kanseri (107)
- d. Testis tümörü (108, 109)
- e. Diğer tümörler (böbrek, rektal, akciğer) (110-113)

2.4.5.6. Nörolojik Hastalıklar

- a. Spinal stenoz (114)
- b. Epilepsi (115)
- c. Serebrovasküler travma
- d. Lumbar disk hernisi
- e. Diğer nörolojik hastalıklar

2.4.5.7. Enfeksiyöz nedenler

- a. Akrep sokması
- b. Kuduz (116)
- c. Örümcek ısırığı
- d. Malarya (117)

Priapizmin etyolojisinin en sık nedeni idiyopatik olmakla birlikte yukarıda sayılan nedenler çeşitli mekanizmaları tetikleyerek priapizme yol açabilmektedir. Spinal kord travması, santral sinir sistemi hastalıkları, diabetes mellitus gibi otonomik nöropatiye sebep olan durumlarda ereksiyon yolakalarının aşırı uyarılması sonucu penil arter kan akımı artarak yüksek akımlı priapizm oluşabilir. Spinal veya genel anestezi uygulanan erkeklerde de nadiren yüksek akımlı priapizm oluşabilir.

Homozigot orak hücreli anemide çocukluk çağında %6,4 oranında priapizm gözlenirken erişkin çağda %40 oranında priapizm gözlenir (118).

Malignitelere ikincil olarak priapizm görülebilir. Malign tümoral infiltrasyon venöz drenajı obstrükte ederek staza ve sinuzoidlerin trombozuna sebep olur. Bu çeşit vakalarda primer tümörün tedavisine yönelik olarak spesifik radyoterapi veya kemoterapi yararlı olabilir (119).

Antihipertansif ve antipsikotik tedavide kullanılan ilaçlar, venöz dönüşü engelleyip arteriyel kan akımını artırarak priapizm oluşturabilir.

Total parenteral nutrisyon uygulanınca kanın şekilli elemanlarında meydana gelen değişiklikler, pıhtılaşmanın artışı ve yağ embolisi nedenli priapizm oluşabilir.

2.4.6. Priapizimli Hastaya Yaklaşım ve Tanı Koyma

Priapizm tanısı çoğunlukla klinik olarak konulur. Hastadan anamnez alırken en önemli dikkat edilecek durum bu kliniğin ne kadar süre devam etmiş olmasıdır. Dört saatten daha uzun süreli priapizm olgularında kavernoza fibrozis ihtimali artmakta ve sonrasında erektil disfonksiyon görülme ihtimali artmaktadır. Anamnezde daha önce bu kliniğin gerçekleşip gerçekleşmediği sorgulanmalı, orak hücreli anemi varlığı, hiperkoagülabilité varlığı, son zamanlardaki özellikle son 3 hafta içerisinde perineal veya penil travma öyküsünün varlığı gibi durumlar sorgulanmalıdır. İlaç kullanım öyküsü sorgulanmalıdır. Erektile fonksiyonlarına yönelik sorgulama yapılmalı, erektojenik ilaç veya bitkisel destek ürünü kullanımı sorgulanmalı. Ağrının varlığı ve şiddeti sorgulanmalı. Ağrının olması düşük ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

Fizik muayenede perineal veya penil travma varlığı ile ekimoz varlığı ve ayrıca ereksiyonun rijiditesi değerlendirilmelidir.

Laboratuvar testi olarak anemi varlığını değerlendirmek, trombosit sayısını bilmek ve koagülasyon profili hakkında bilgi sahibi olmak için tam kan sayımı (CBC) ve koagülasyon değerlerini içermelidir.

İskemik ile non iskemik priapizm ayrımını sağlamak amacıyla yapılacak en değerli inceleme yöntemi intrakorporeal kan gazı alınmasıdır. Bu amaçla penil renkli doppler ultrason da kullanılabilir. Doppler USG’de iskemik priapizmde kavernoza

arterlerde kan akımı azalmış veya yoktur. Yüksek akımlı priapizmde ise kan akımı artmıştır. Ayrıca iskemik priapizm tedavisi sonrası detümesans sağlanıp penil renkli doppler USG ile kan akımının düzeldiği teyid edilebilir. Tanıda ayrıca MRG'nin kavernozaal düz kas nekrozu, sebep olabilecek muhtemel maligniteler/metastazlar veya arterio sinüzoidal fistüllerin tanınmasında yardımcı olabilir (49).

2.4.7. Priapizmli hastanın tedavisi

Korporal kan gazında pO_2 'nin 30 mmHg'dan büyük, pCO_2 'nin 60 mmHg'dan küçük ve pH'nın 7,25'ten büyük olması iskemik olmayan (yüksek akımlı) priapizmi gösterir. Tedavide primer yaklaşım penise buz uygulanması ve kompresyon ile yakın klinik takip olmalıdır. Konservatif izlem ile kliniği düzelme olmazsa selektif arteriyel embolizasyon planlanıp selektif pudental arteriyogram çekilmelidir.

Korporal kan gazında pO_2 'nin 30 mmHg'dan küçük, pCO_2 'nin 60 mmHg'dan büyük ve pH'nın 7,25'ten küçük olması iskemik priapizmi gösterir. Acil tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide 16-18 Gauge kelebek iğnelerle korpus kavernosumdaki staz durumundaki kan boşaltılır. Bu esnada penise parmaklarla kompresyon uygulanır parlak kırmızı renkteki kanın geldiği görülünceye kadar işleme devam edilir. Böylece kavernozaal dokunun yeniden kanlanması ile oksijenizasyonu sağlanır. Ek olarak soğuk serum fizyolojik irrigasyonu da katkı sağlayabilir. Bu yöntemlerle intrakavernozaal basınç düşer, kavernozaal kasların yeniden oksijenlenmesi sağlanmış olur ve ağrı azalır. Bu tedaviyle başarısız olan olgularda intrakavernozaal adrenerjik ilaç uygulamasına geçilir. İlk planda tercih edilecek ilaç selektif alfa 1 adrenerjik ilaç olan Fenilefrin'dir. Fenilefrin 200 µg / mL olacak düzeyde serum fizyolojik ile dilüe edilir. 0,1mg/mL dozunda her 3-5 dakikada 1 mL'lik miktarlarda korpus kavernosuma uygulanır. Enjeksiyon aralarında aspirasyona devam edilip kanın drenajı sağlanmaya çalışılır. Alfa adrenerjik ilaç uygulaması boyunca hastanın monitorizasyonu tavsiye edilir. Medikasyon en fazla 1 saat boyunca uygulanır. Fenilefrinin maksimum uygulanacak dozu total 1 mg'dır. Fenilefrin dışında Etilefrin, Metilen mavisi, Adrenalin, Noradrenalin de uygulanabilir. İntrakavernozaal vazoaktif ilaçların enjeksiyonu sonrası gelişen priapizmde, ilk tedavi yaklaşımı aspirasyon yerine semptomimetik ilaç enjeksiyonu

yapılmasıdır. İntrakavernozal vazoaktif enjeksiyonlar sonrası kliniği rahatlamayn 2,5 saati geçen ereksiyon durumlarında oral 5 mg Terbutalin tablet de verilebilir (120).

En fazla 1 saat boyunca uygulanan bu tedaviler ile gerilemeyen, detümesans sağlanamayan iskemik priapizm olgularında cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi olarak şant uygulanması yöntemleri vardır. Bu tedavideki amaç geçici fistül hatları oluşturarak korpus kavernozumda biriken kanın boşalmasını sağlamaktır. Bu amaçla tedavide korpus kavernozum ile glans (korpus spongiosum) arasında veya korpus kavernozum ile venöz sistem arasında bir şant oluşturulmaktadır (4). Birçok cerrahi teknik tanımlanmıştır. Öncelikli olarak daha minimal invaziv bir yöntem olan distal şant yöntemleri tercih edilmelidir. Winter yönteminde Tru-cut biyopsi iğnesi ile (121-123), Ebbehoj tekniğinde 11 numara bistüri ile glans penisten korpus kavernozumuna kadar birkaç kez ilerletilir ve çıkarılır. T-şant yönteminde ise 10 numara bistüri glans penisten korpus kavernozumuna dek batırılır ve sonra 90° laterale çevirilerek çıkarılır (124). Ereksiyon devam etmesi durumunda T-şanttan açılan fistülden dilatatörler ile korpus kavernozumuna doğru ilerletilerek trakt dilate edilebilir, bu esnada proksimale de ulaşılmış olur. Bu distal şant yöntemleri başarısız olursa (priapizm devam ediyorsa), proksimal şant yöntemleri denenir. Grayhack şant yönteminde korpus kavernozumuna bir pencere açılır ve safen vene anastomoze edilir (125). Quackles şant tekniğinde transperineal veya transskrotal insizyonla korpus kavernozum ve korpus spongiosumda açılan pencereler anastomoze edilir (126). Barry şant tekniğinde; derin dorsal venin distal kısmı bağlanır, proksimal kısmı korpus kavernozumda açılan bir pencereye anastomoze edilir (127) .

36 saati geçen iskemik priapizm vakalarında veya diğer tüm tedavilerin başarısız olduğu iskemik priapizm vakalarında penil protez implantasyonu önerilmelidir (128). Çünkü daha fazla beklenmesi durumunda korpus kavernozumun tamamını kaplayacak olan fibroz doku penil protez yerleştirilmesine izin vermeyerek penis boyunu kısaltacaktır. Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen iskemik priapizm olgularına acil penil protez uygulanan bir çalışmada; hastaların tamamının sonuçtan memnun olduğu, erken komplikasyon gözlenmediği, çoğunluğunun seksüel olarak aktif olduğu ve penis uzunluğunun korunabildiği tespit edilmiştir (129).

Tablo 1: Priapizm tedavi algoritması

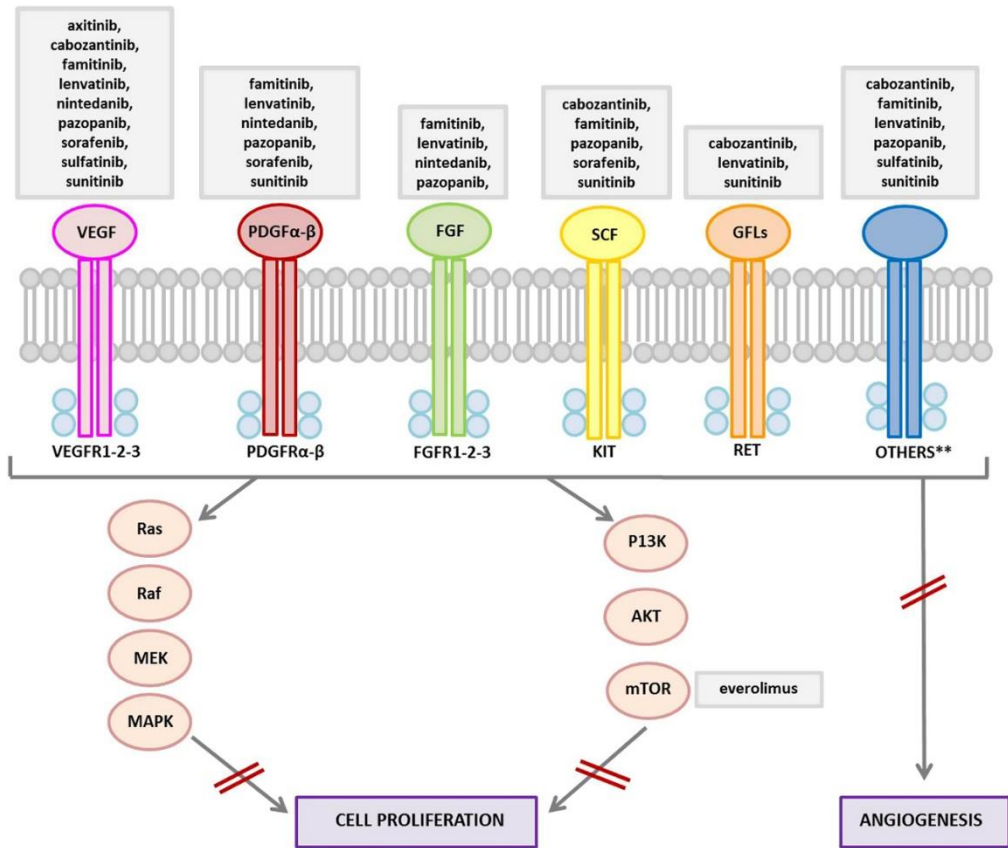


2.4.8. Uzamış İskemik Priapizm Sonrası gelişen Profibrotik - Antifibrotik Süreçler

Peniste meydana gelen hipoksik veya iskemik süreçlerden sonra penil dokularda, nörovasküler yapılarda kompleks biyokimyasal yollar aktive veya inhibe olmaktadır. Bazı yolaklar ve mediatörler iskemi sonrası onarım aşamasında görev almakta, bazıları reperfüzyon sonrası hasar kısmında yer almakta ve bazıları profibrotik süreçleri tetikleyerek fibrozis gelişimini sağlamaktadır. Bu süreçlerle ilgili çok sayıda farklı ajanlarla yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu süreçler içerisinde yer alan mediatörler farklı çalışmalarda farklı yolaklar üzerinden etkinlikler gösterdiği tespit edilmiştir. Peniste olduğu gibi vücudun başka organlarında gelişen iskemi, hipoksi süreçleri incelendiğinde bu süreçlerde TGF-Beta (Transforming Growth Factor Beta), NO-NOS (Nitrik Oksit – Nitrik Oksit Sentaz), Rho kinaz yolakları, Süperoksit radikalleri, PDGF, VEGF, FGF, Smad 2/3 gibi birçok molekülün rol aldığı görülmüştür.

2.5. Nintedanib

Nintedanib (uluslararası kodu: BIBF 1120) düşük molekül ağırlıklı üçlü Tirozin Kinaz inhibitörüdür (130). Nintedanib ilk başta Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör-1 ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptör-2 inhibitörü olarak tasarlandı. Bu iki reseptör de proanjiogenik Tirozin Kinaz reseptörleridir ve Nintedanib kanser endikasyonları için bir antianjiogenik ilaç olarak tasarlanmıştır. Aynı zamanda Trombosit Türevi Büyüme Faktörü (PDGF) inhibitörü de olan Nintedanib daha sonra idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisi için değerlendirilmeye başlanmıştır (131). İPF patofizyolojisiyle kanser biyolojisi arasında çarpıcı benzerliklerin olması bu süreçte etkin rol almıştır (132). Nintedanib hücre proliferasyonu, vaskülarizasyonu ve fibroziste rol alan PDGF, VEGF ve FGF'yi reseptör düzeyinde inhibe etmektedir.



Şekil 9: Nöroendokrin neoplazmlarında tirozin kinaz aracılı sinyalleşmede yer alan ligandların, reseptörlerin ve çoklu hedefli tirozin kinaz inhibitörleri axitinib, kabozantinib, famitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, sorafenib ve sulfatinib hedeflerinin basitleştirilmiş şeması (133).

Bu 3 faktörün dışında birçok yolda da rolünün olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Nintedanib molekülünün antifibrotik ve anjiogenez inhibitörü özellikleri sebebiyle malign plevral mezotelyoma, küçük hücre dışı akciğer kanserinde, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), karsinoid tümörlerde ve metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılabileceği ispat edilmiştir (134). İPF etyolojisinde TNF- α , İnterlökin 1 Beta (IL-1 β), TGF-Beta, FGF ve PDGF gibi birçok profibrotik mediatörün görev aldığı düşünülmektedir (135) (136). Tanı anından sonra ortalama 2-3 yıl içinde mortal seyreden bir hastalık olan İPF tedavisi için Nintedanib uluslararası kılavuzlarca önerilen 2 molekülden biridir. Nintedanib FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından idiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılabilmesi için Kasım 2014'te onay almıştır. Türkiye'de de idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisinde reçete edilen ilaçlardan biridir. Çalışmalar fibrozisle ilerleyen İPF'de Nintedanibin antifibrotik ve antiinflamatuvar etkisi sayesinde progresyonu yavaşlattığını göstermiştir (131) (137).

Nintedanibin moleküler düzeyde etkinliğini gösteren çalışmalar molekülün Tirozin Kinaz inhibitörü olması temeline dayanılarak kinaz onkogenlerinin üzerindeki etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Nintedanib birçok reseptör üzerinde inhibitör etkinliği mevcuttur. FGF'nin FGFR-1, -2, -3, -4 reseptörlerini, PDGF'nin PDGFR- α ve PDGFR- β reseptörlerini, VEGF'nin VEGFR-1, -2 ve -3 reseptörlerinin inhibe etmektedir. Bir murin interlökin-3'e bağımlı pro-B hücre çizgisi (cell line) olan BA/F3 deneylerinde hücre döngüsünü inhibe eden nintedanibin maksimal inhibitör konsantrasyonunun yarısı (IC50) değerleri spesifik reseptörlere göre sıralanmıştır (138).

<u>Deney</u>	<u>IC50 (nM)</u>
---------------------	-------------------------

FGFR1	300–1,000
FGFR2	257
FGFR3	300–1,000
FGFR4	300–1,000
PDGFR α	41
PDGFR β	58
VEGFR1	300–1,000
VEGFR2	46
VEGFR3	33

İdiopatik pulmoner fibrozisin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen akciğerde doku düzeyinde meydana gelen hasarların epitelyal alveolar hücrelerde destriksiyona ve buna bağlı olarak disregüle tamir sürecinin başlamasına, fibroblast migrasyonuna ve sonrasında myofibroblasta dönüşümüne, interstisyumda ve alveolar boşluklarda yoğun bir şekilde kollajenin birikmesine ikincil oluştuğuna dair bir hipotez var (139). Nintedanib insan akciğer fibroblast hücrelerinde ve hayvan çalışmalarında akciğer fibrozisi üzerine etkileri birçok çalışmada incelenmiştir. Bleomisin ve silika ile indüksiyonu ile değerlendirilen akciğer dokusunda inflamasyon ve fibrozis gelişmiş ve bronkoalveolar lavajda (BAL) nötrofil artışı, interlökin-1 β , doku metalloproteinaz 1 inhibitörü (TIMP-1), kollajenin, keratinosit kemoatraktan seviyelerinin ve granülom oluşumunun arttığı tespit edilmiştir. Nintedanib uygulanması BAL'da lenfosit ve nötrofil miktarını azalttığını ama makrofaj miktarını azaltmadığı tespit edilmiş. Nintedanib; fibroblast proliferasyonu ve fibroblasttan myofibroblasta dönüşümü FGF ve PDGF inhibisyonu yapması nedeni sağlar (138).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve İskemik Priapizm Modeli

Bu çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından “10.01.2019” tarih ve “2019-02-10/01” protokol no ile onayı alındıktan sonra çalışmada yer alan ekip tarafından Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Denek olarak ortalama ağırlıkları 370-420 gram olan 60 adet sağlıklı, erişkin, erkek Wistar Albino türü rat kullanıldı. Denekler normal rat yemi ile beslendi. Su ve yem kısıtlaması yapılmadı. Yalnızca deney uygulanacağı zamanlardan 2 saat öncesinden itibaren anesteziye bağlı komplikasyon gelişmesini önlemek için beslenme ve su desteği kesildi. Denekler standart rat kafesleri içerisinde, 20 ± 2 °C sıcaklıkta, 12 saatlik karanlık ve 12 saatlik aydınlık döngüsünde olacak şekilde yaşatıldı. Ratlar, herbiri 12 şer rattan oluşan 5 ayrı gruba randomize olarak bölünmüştür.

Priapizm ile takip edilen gruplara deneysel olarak iskemik priapizm modeli oluşturuldu. Her grupta kavernoza sinirlere elektriksel saha stimülasyonu yapıldı. Çalışma beş gruptan oluştu. Her grupta on iki sıçan ile çalışıldı.

Birinci grupta (Kontrol grubunda) (n=12) elektrofizyolojik basınç ölçümü yapıp sonrasında penektomi yapıldı. Kavernal doku histopatolojik, spektrofotometre ve ELISA yöntemleriyle incelendi.

İkinci grupta (Patoloji grubunda) (n=12) 1 saatlik iskemik priapizm sonrasında penisin köküne yerleştirilmiş olan band çıkarılıp elektrofizyolojik basınç ölçümü yapıp sonrasında penektomi yapıldı. Kavernal doku histopatolojik, spektrofotometre ve ELISA yöntemleriyle incelendi.

Üçüncü grup (Tedavisiz patoloji grubu) (n=12) 1 saatlik iskemik priapizm sonrasında 6 (altı) hafta süreyle tedavisiz takip edildi ve elektrofizyolojik basınç ölçümü yapıp sonrasında penektomi yapıldı. Kavernal doku histopatolojik, spektrofotometre ve ELISA yöntemleriyle incelendi.

Dördüncü grupta (Çalışma grubunda) (n=12) 1 saatlik iskemik priapizm sonrasında oral Nintedanib 60 mg/kg/gün dozunda günde 2 doz şeklinde verildi ve

altı hafta sonra elektrofizyolojik basınç ölçümü yapıp sonrasında penektomi yapıldı. Kavernal doku histopatolojik, spektrofotometre ve ELISA yöntemleriyle incelendi.

Beşinci grupta (İlaç kontrolü grubu) (n=12) Priapizm modeli oluşturulmadan oral Nintedanib 60 mg/kg/gün dozunda günde 2 doz şeklinde verildi ve altı hafta sonra elektrofizyolojik basınç ölçümü yapıp sonrasında penektomi yapıldı. Kavernal doku histopatolojik, spektrofotometre ve ELISA yöntemleriyle incelendi.

Her grupta oksidasyon - antioksidasyon durum değerlendirmesi amacıyla spektrofotometrik olarak Malondialdehid (MDH) ve indirgenmiş Glutasyon (GSH) düzeyleri çalışıldı.

Her grupta fibrozis - antifibrozis sürecinde etkili muhtemel yollardan olan FGF-2, PDGFR- β , VEGFR-2 ve Süper Oksid Dismutaz (SOD) düzeyleri ELISA testi ile doku düzeyinde değerlendirildi.

Penis dokusu histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak Masson's trikrom boyası, anti-VEGFR-2 antikor, anti FGF-1 antikor ve anti PDGFR- β ile boyanarak değerlendirildi.

Verilen Nintedanib dozu pulmoner fibrozis deneysel modellerinde etkin olup toksisiteye yol açmayan doz aralığından seçilmiştir.

Tüm gruptaki sıçanlar yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildi. Penis dokusu total olarak çıkarıldı ve %10'luk formaldehit ile fiks edilerek penektomi spesmenlerine rutin parafin gömme işlemleri uygulanacaktır. Hazırlanan parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik değerlendirme Masson's trikrom boyası ile ışık mikroskopu kullanılarak yapıldı. Rastgele seçilmiş 4 büyük büyütme alanında (x40) fibrozis oranları; kollajen dokunun, kas dokusuna ve tüm dokuya oranı hesaplanarak saptandı. Kollajen alanlarının kantitatif analizleri, görüntü analiz sistemi (Image J programı) kullanılarak yapıldı. Seçilen parafin kesitlerde anti- VEGFR-2 antikor (rabbit, monoklonal), anti FGF-1 antikor (mouse, monoklonal), anti PDGFR- β antikor (mouse, monoklonal) ve universal streptavidin biotin peroksidaz (kromojen; diaminobenzidin) kiti kullanılarak otomatik immünhistokimyasal boyama cihazı (BenchMark ULTRA/Ventana Medical System, Tuscon, AZ, USA) ile immünhistokimyasal olarak uygulandı. İmmünhistokimyasal değerlendirme penisin

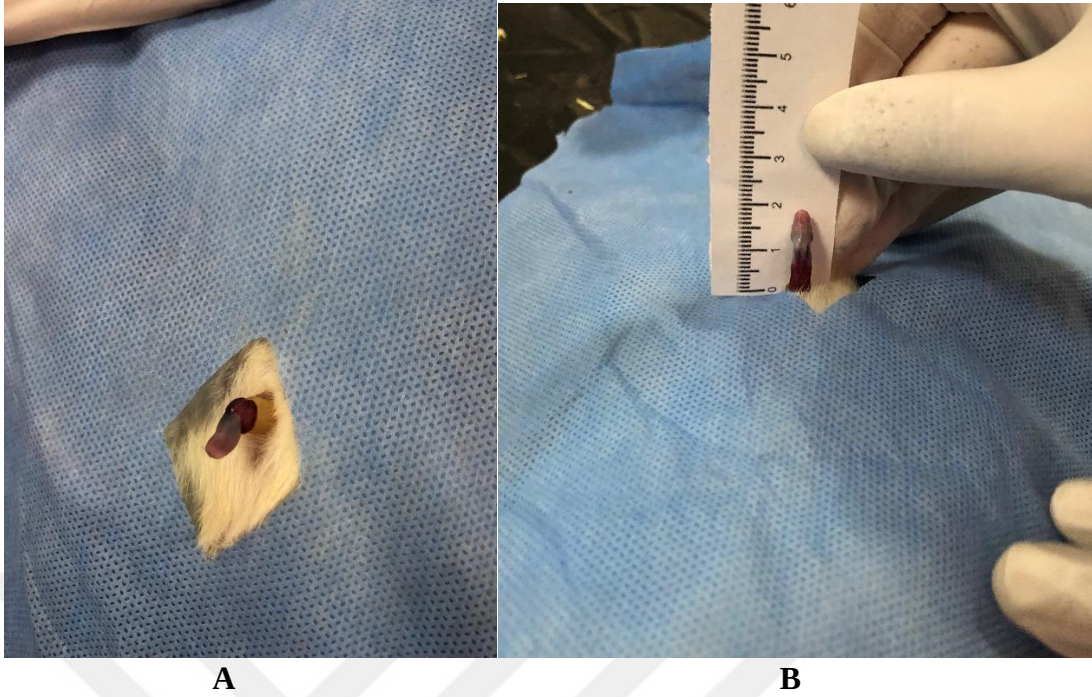
erektil dokusunda yapıldı ve gruplar arasında Kollajen, FGF-1, PDGFR- β ve VEGFR-2 antikorunun ekspresyon yoğunluğu belirlendi.

3.2. Deneyler Esnasında Kullanılan Anestezik Ajanlar

Deneyler esnasında tüm cerrahi girişimler anestezi altında gerçekleştirildi. Bu amaçla ratların cerrahi anestezi derinliğe ulaşılması beklenip işlem yeterli derinlik sağlandıktan sonra gerçekleştirildi. Düz kas gevşetici ve sedatif olarak ksilazin hidroklorid (Rompun %2, Bayer, Türkiye) 10 mg/kg (i.p.) dozunda uygulandı. Dissosiyatif anestetik olan ketamin hidroklorür (Alfamine %10, Ege Vet, Türkiye) 50-70 mg/kg (i.p.) dozunda uygulandı.

3.3. Ereksiyonun Sağlanması ve Priapizmin Oluşturulması

Priapizm ile takip edilen gruplara deneysel olarak iskemik priapizm modeli oluşturuldu. Deneysel priapizm modeli oluşturmak amacıyla vakum yöntemi uygulandı. Bu yöntemde 5cc'lik enjektörün ucu flask penisin tabanına yerleştirilecek şekilde kesilerek bir vakum ereksiyon cihazı oluşturuldu. Vakum cihazının penise uygulanmasından önce 16 Fr foley keteterden 2 mm kalınlığında bir daraltıcı lastik bant bölümü kesildi. Kesilen bantlar vakum ereksiyon yapmakta kullanılacak olan 5 cc'lik enjektörün ucuna takıldı. Ardından, peniste ereksiyon oluşturmak amacıyla şırınganın uç kısmı penisin tabanına yerleştirilerek enjektörün piston kısmı nazik biçimde geri çekilerek vakum ereksiyon oluşturuldu. Ereksiyonun indüksiyonundan sonra venöz drenajın engelenip priapizmin gelişmesi için daraltıcı lastik bant penisin tabanına yerleştirilerek 1 saat süreyle ereksiyon sağlandı (140).



Şekil 10: A, B: İskemik priapizm modeli uygulanmış olan rat penisleri

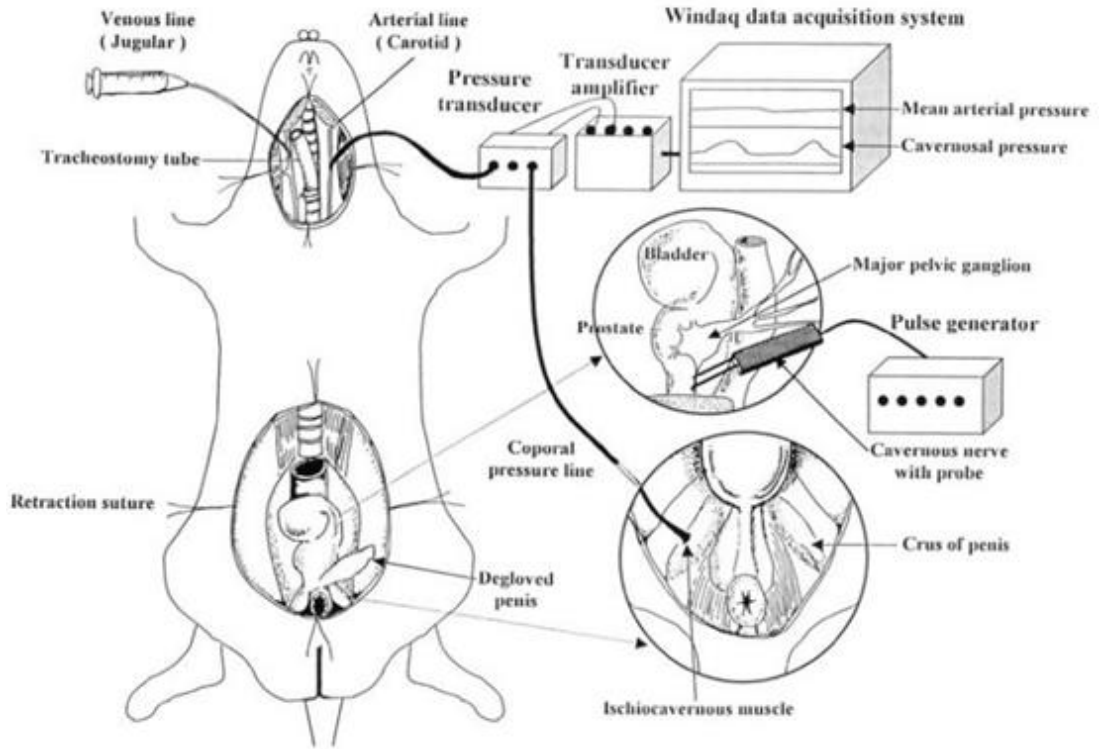
3.4. Elektrofizyolojik Basınç Ölçüm Çalışması (Elektriksel Saha Uyarımı)

Deney hayvanlarında ereksiyon araştırmaları 1863 yılında köpeklerin ereksiyonunda pelvik sinirin rol oynadığını gösteren Eckhard tarafından başlatılmıştır (141). Langley otonomik sinir sistemini tanımlamış çalışmalarını parasempatik sistem üzerine yoğunlaştırmıştır (142). 20. yüzyılda pelvik pleksus anatomisi üzerine çalışmalar yapılmış ve ilk defa Lewis boğalarında 1968 yılında intrakavernozal basınç (ICP) ölçümünü gerçekleştirmiştir (143). 1984 yılında yapılan bir çalışmada kavernöz düz kasın ereksiyondaki rolü ortaya koyulmuştur (144). Ratlarda kavernöz sinir stimülasyonu ile ereksiyonun sağlandığı ilk kez 1989 yılında tespit edildi (145).

Penil ereksiyonun kantitatif ölçülmesinde altın standart yöntem ICP ölçülmesidir (146). Ölçüm için en sık uygulanmakta olan teknik kavernozal/pelvik sinirlere elektriksel saha uyarımı (EFS) yapılmasıdır. Ereksiyon esnasındaki penis içerisine artan kan akımının intrakavernozal basıncı artırması temeline dayanan ölçüm yöntemidir.

Uygun anestezi verildikten sonra karotis arterin olduğu saha uygun bir şekilde tüylerinden temizlendi sonrasında sterilizasyon sağlanıp heparinize bir şekilde kateter karotis artere yerleştirildi. Böylelikle Kavernozal sinir stimülasyonu ile basınç ölçümü yapılacak ratın stabil dönemdeki arteriyel kan basıncı kontrol edilip kayıt altına alındı.

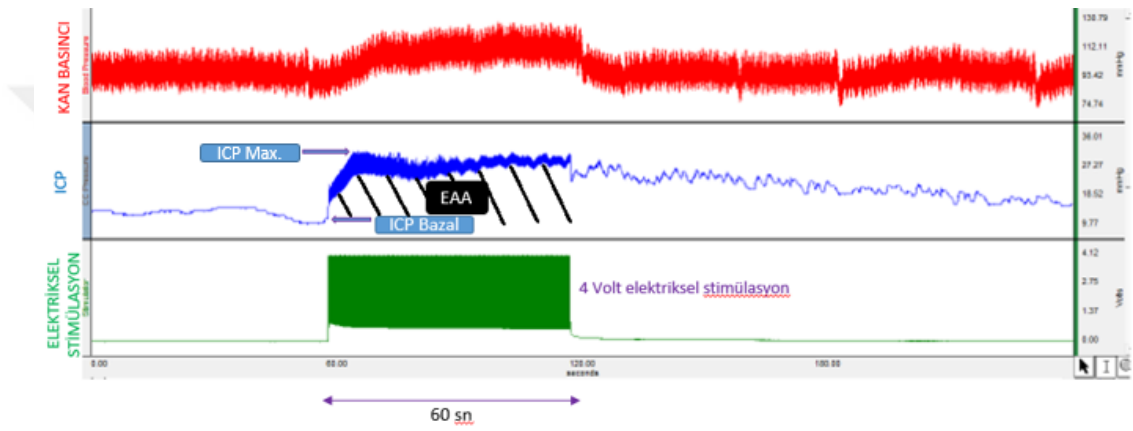
Penil bölgeye uygun cerrahi alan temizliği sağlandıktan sonra ratlarda bilateral pelvik gangiondan kaynaklanan kavernoöz sinirleri stimüle etmek için paslanmaz çelik iki kutuplu bir uyarıcı elektrot prostatın posterolaterline yerleştirildi. Heparinize polietilen bir kanüle bağlanan 25 gauge'lik bir iğne, veri toplama sistemi kullanılarak ICP izleme için sol korpus kavernosuma yerleştirildi. (Veri toplama sistemimiz; Biopac MP30 System, SantaBarbara, CA, USA). Çalışmadaki tüm ratlara elektriksel stimülasyon 4 volt, 15 Hz ile 60 saniye boyunca 15 milisaniyelik pulsasyonlarla uygulandı (147, 148). Bu aşamada ereksiyon modeli oluşturulup intrakavernozal basınçlar ölçülürken eşzamanlı olarak karotis içi kan basıncı (OAKB) monitorizasyonu yapıldı. Maksimum intrakavernozal basınç (ICP max.), bazal intrakavernozal basınç (ICP bazal), ortalama intrakavernozal basınç (ICP mean), ortalama arteriyel kan basıncının (OAKB), ortalama basınç eğrisinin altında kalan alan (EAA) ve ortalama intrakavernozal basıncın ortalama arteriyel basınca oranları (ICP mean/OAKB) değerlendirildi.



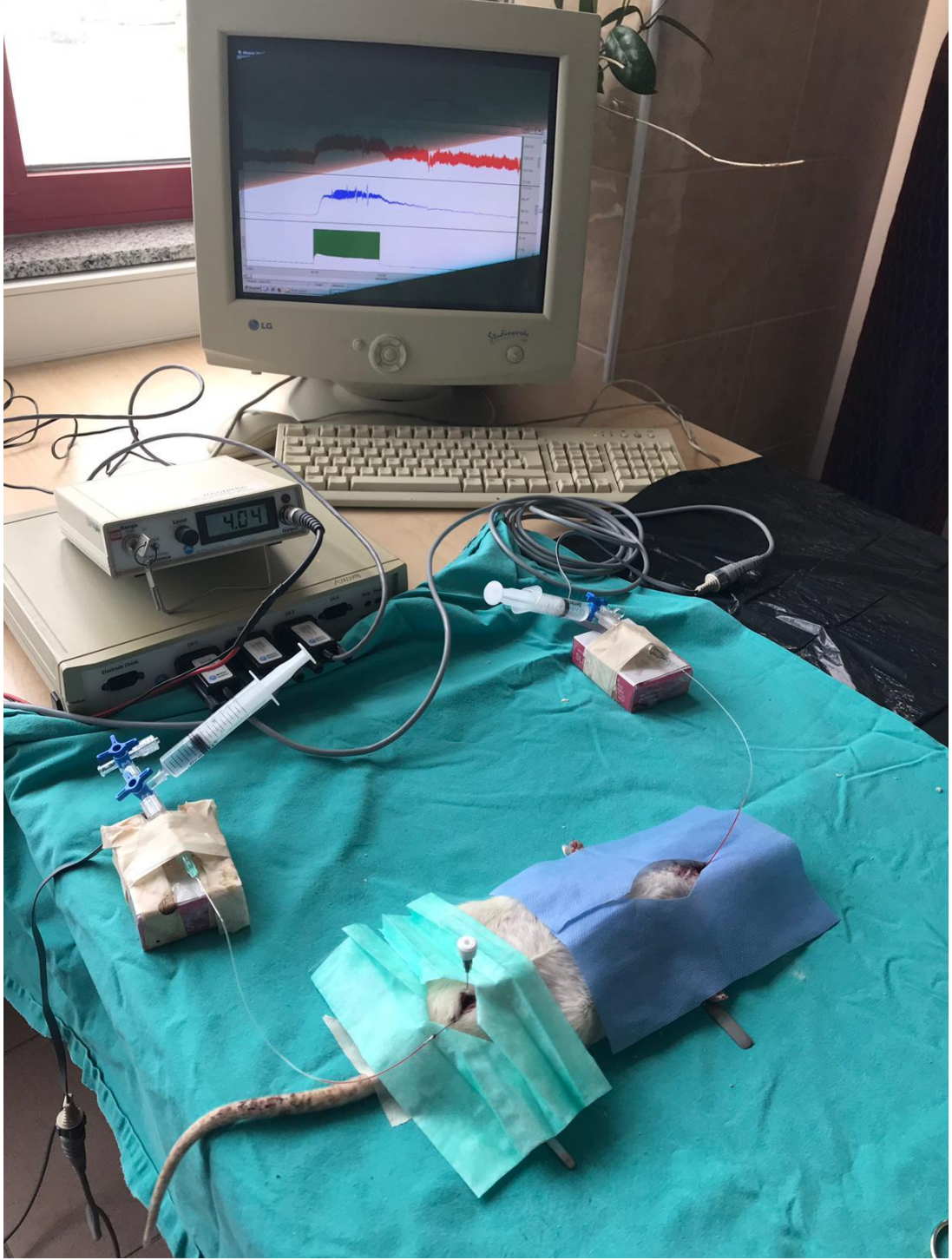
Şekil 11: Ratta elektriksel saha modeli ve eş zamanlı karotis içi basınç ölçümünün şematik çizimi (149)

Kavernoz sinir stiumülasyonu sırasında otonomik refleksler sebebiyle kan basıncı yükselmeleri olabiliyor (vezikovasküler refleks). Kan basıncındaki yükselmeler kavernöz dokuya giden akımını dolayısıyla ICP'yi arttırabiliyor. Aynı şekilde kan basıncındaki düşmeler ise ICP'de düşmeye sebep olabiliyor. Bu nedenle ölçümlerde özellikle intrakavernozal basıncın ortalama arteryel basınca (ICP/OAB) oranına dikkat edildi.

Quinlan ve ark.'nın çalışmasında kavernoz sinir stimülasyonu sonrası normalize ICP/OAB 0,5-0,7 arası kabul edilmiştir (145).



Şekil 12: Elektriksel saha uyarımı ve eş zamanlı karotis içi basınç ölçümü grafiği (Not: Grafik, deney grubundaki bir rata ait olup üzerine belirteçler ile işaretleme yapılmıştır.)



Şekil 13: Elektriksel saha uyarımı ve eş zamanlı karotis içi basınç ölçüm modeli

3.5. Kavernozal Dokuların Toplanması

Ratlar deneyler tamamlandıktan sonra anestezi altında uygun saha temizliği ve örtümün ardından supin konumda iken tespit edildi. Penil cilt dokusunu eksize etmek amacıyla prepisyumdan orta hat insizyon uygulandı. Penil kruslar görülen dek künt ve keskin disseksiyon uygulandı. Krus proksimalinde en blok olacak şekilde rezeksiyon sağlandı. Daha sonra her parçada 2 korpusu da eşit miktarda içerecek şekilde horizontal kesi yapıp bir parça patolojik çalışmalar için % 10'luk formaldehitin içerisinde bir parça da ELISA ve Spektrofotometre çalışması öncesi -80 °C'de muhafaza edildi.

3.6. Dokuların ELISA Testi İle Değerlendirilmesi

3.6.1. Fosfat tampon solüsyonu hazırlanması

0,8g NaCl (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany), 0,02g KCl (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, US), 0,144g Na₂HPO₄ (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany) ve 0,024g KH₂PO₄ (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany) balon jojeye alındı ve hacmi 100ml'ye tamamlanarak çözünmesi sağlandı. 1N HCl eklenerek pH'sı 7,2 - 7,4'e sabitlendi.

3.6.2. Doku homejanatlarının hazırlanması

Deney günü -80 °C saklanan doku örnekleri dondurucudan çıkarıldıktan sonra buz üstünde çözünmesi sağlanarak mekanik homojenizatörde PBS kullanılarak homojenize edildi. Homojenatlar 2-8°C'de 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilip süpernatantlar ELISA analizlerinde kullanıldı.

3.6.3. Süperoksid Dismutaz (SOD) tayini

Süperoksid Dismutaz (SOD) metabolizmada antioksidan aktivitenin bir göstergesidir. (150) Süperoksid Dismutaz (SOD) düzeyi Rat SOD ELISA ticari kiti (SunRed Biotechnology, Çin, katalog no:201-11-0169) kullanılarak kavernoz

dokularda ölçülmüştür. Çalışma ELISA kit klavuzuna göre gerçekleştirilmiştir. Kısaca ilk olarak standartlar hazırlandı ve kuyucuklara 50µl standart ve 40µl süpernatant örneği eklendi. Ardından kuyucuklara 10µl SOD-Ab ve 50µl HRP konjugat eklendi. 37 °C’de 60 dk boyunca inkübasyona bırakıldı. Ardından 5 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra her kuyucuğa 50µl kromojen A solüsyonu, 50µl kromojen B solüsyonu eklendi. 10 dk. 37 °C’ de inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu eklenmesi ile oluşan renk değişimi 450 nm de ELISA okuyucuda okutularak elde edilen eğrilere göre SOD aktivitesi belirlendi. SOD düzeyi ng/mL olarak belirtildi.

3.6.4. bFGF tayini

Kavernoz doku bFGF düzeyleri Rat bFGF ELISA ticari kiti (SunRed Biotechnology, Çin, katalog no:201-11-0342) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ELISA kit kılavuzuna göre önce standartlar hazırlanıp 50 µl kuyucuklara yerleştirilmiştir. Doku örneklerinden 40 µl, bFGF antikoru 10 µl ve HRP konjugatı 50 µl eklenip 37 °C’de 60 dk boyunca inkübe edildi. Yıkama işlemleri gerçekleştirildikten sonra her kuyucuğa 50 µl kromojen A ve B solüsyonları eklenerek ikinci inkübasyona (37 °C’de 10 dk) bırakıldı. 50 µl stop solüsyonu eklenerek renk değişimi 450 nmde ELISA cihazında okutuldu. bFGF düzeyi pg/mL olarak belirtildi.

3.6.5. VEGFR-2 tayini

Kavernoz doku VEGFR-2 düzeyleri Rat VEGFR-2 ELISA ticari kiti (SunRed Biotechnology, Çin, katalog no:201-11-0665) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ELISA kiti klavuzu esas alınarak standartlar ve örnekler hazırlandı. Standartlardan 50 µl, örneklerden 40 µl, VEGFR-2 antikoru 10 µl ve HRP konjugatı 50 µl kuyucuklara eklendi. 37 °C’de 60 dk boyunca inkübe edildikten sonra kuyucuklar 5 kez yıkandı. Kromojen solüsyonlarının eklenmesi ile ikinci inübasyon yapıldı. Stop solüsyonu eklendikten sonra 450 nmde ELISA okuyucu ile renk değişimleri okutuldu. VEGFR-2 düzeyi ng/mL olarak belirtildi.

3.6.6. PDGFR- β tayini

Kavernoz doku PDGFR- β düzeyleri Rat PDGFR- β ELISA ticari kiti (Cloud-Clone Corporation, ABD., katalog no:SEC061Ra) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ELISA kiti klavuzu esas alınarak standartlar, belirteçler ve örnekler hazırlandı. Standartlardan veya örneklerden 100 μ l her kuyucuğa eklendi. 37 $^{\circ}$ C’de 60 dk boyunca inkübe edildikten sonra aspire edildi. Daha sonra üzerine A ve B belirteçleri eklenirken, belirteç eklenme sırasında ve sonrasında toplam 8 kez kuyucuklar yıkandı. 90 μ l Substrat çözeltileri eklenip 20 dk 37 $^{\circ}$ C’de inkübe edildi. 50 μ l stop solüsyonu eklendikten sonra 450 nm’de ELISA okuyucu ile renk değişimleri değerlendirildi. PDGFR- β düzeyi pg/mL olarak belirtildi.

3.7. Dokuların Spektrofotometre ile Değerlendirilmesi

3.7.1. Malondialadehid (MDA) tayini

Lipid peroksidasyonunun güçlü bir göstergesi olan MDA seviyesi Casini ve arkadaşlarının metodu baz alınarak çalışıldı (151). -80 $^{\circ}$ C’de saklanan kavernoz doku örneklerinin buz içinde çözünmesi beklendi. Daha sonra dokular tartıldı. Tartılan dokunun 1 gramı için 9 ml olacak şekilde soğuk %10’luk triklorasetik asit (TCA, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) eklendi, mekanik homojenizatörde homojenizasyonu sağlandı. Homojenat 18-20 $^{\circ}$ C’de 3000g’de 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilmiş olan 1,5 ml süpernatant mikrosantrifüj tüplerinde 18-20 $^{\circ}$ C’de 3000g’de 8 dakika boyunca santrifüj edildi. Ortaya çıkan 750 μ l süpernatantın üzerine 10 μ l %1’lik butilhidroksi toluen (BHT, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) eklendi. Sonrasında üzerine 750 μ l %0,67’lik tiyobarbitürik asit (TBA, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) eklenen karışım 15 dakika kaynatıldı. Elde edilen örnekler 535 nm düzeyinde spektrofotometrede okundu. MDA düzeyi nmol/g olarak belirtildi.

3.7.2. Glutasyon (GSH) tayini

Major endojen antioksidanlardan olan GSH seviyeleri Aykac ve arkadaşlarının yöntemine göre çalışıldı (152). -80 °C'de saklanan kavernoza doku örneklerinin buz içinde çözünmesi beklendi. Ardından dokular tartıldı. Tartılan dokunun 1 gramı için 9 ml olacak şekilde soğuk %10'luk TCA eklendi ve mekanik homojenizatörde homojenizasyon sağlandı. Homojenat 18-20 °C'de 3000g'de 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen 1,5 ml süpernatant mikrosantrifüj tüplerinde 18-20 °C'de 3000g'de 8 dakika boyunca santrifüj edildi. Ortaya çıkan 250 µl örnek süpernatana 1 ml 0,3M Na₂HPO₄ (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) eklendi ve ardından üzerine 125 µl ditiobisnitrobenzoat (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) eklendi. Örnekler vortekslendikten sonra 412 nm'de spektrofotometrede okundu. GSH düzeyi µmol/g olarak belirtildi.

3.8. Dokuların Patolojik Olarak Değerlendirilmesi

3.8.1. Doku Fiksasyonu

Ratlara ait spesmenler %10' luk formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Uygun sürede fiksasyon sonrasında her bir grup ayrı ayrı kodlanarak makroskopik örnekleme yapıldı. Rat penis dokuya ait her bir spesmen sagittal ekseninde dilimlenerek incelendi ve içerisinden üretra geçecek şekilde dairesel birer örnek alındı. Herbir spesmene ait örneğe uygulanan bloklayma ve parafin gömme işlemleri sonrasında, her bir örnekten 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler rutin inceleme için Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak hazır hale getirildi. Materyallerin mikroskopik incelemesi, ışık mikroskobu kullanılarak, Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerin yanı sıra histokimyasal Trikrom boyası ile boyanan ve immünohistokimyasal olarak VEGFR-2, PDGFR-β ve FGF-1 boyaları ile boyanan kesitler bir patolog tarafından değerlendirilerek incelendi. Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde korpus kavernoza'daki konjesyon, inflamasyon değerlendirildi. Ancak gruplar arasında belirgin farklılık saptanmadı.

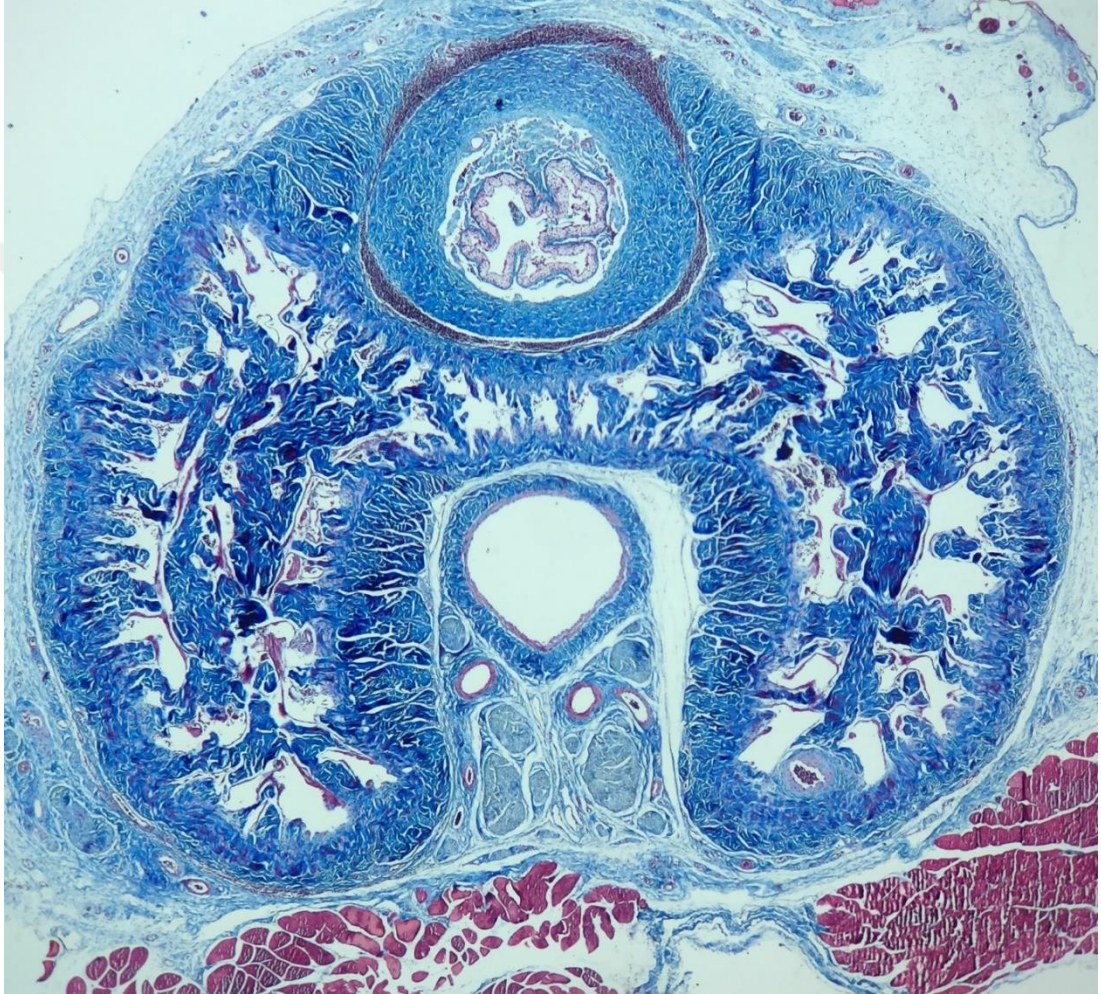


Şekil 14: H&E boyası ile rat penil dokusuna ait transvers kesit (H&Ex25)

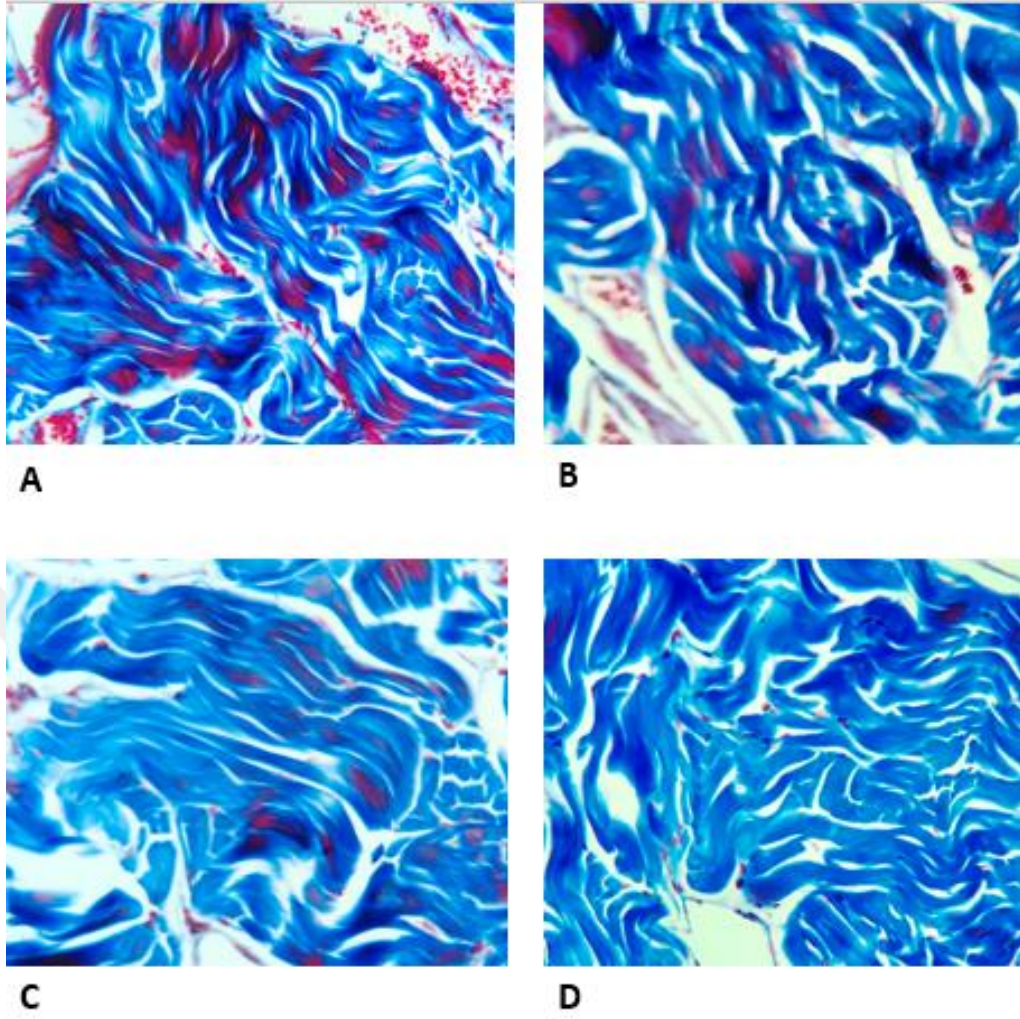
3.8.2. Masson Trikrom Boyası ile Fibrozis Tayini

Masson Trikrom boyası Ventana Roche Bench Mark Special Stain histokimya cihazında otomatik olarak boyandı. Histokimyasal değerlendirme için Trikrom boyası ile boyalı her bir kesitte penil korpus kavernozum alanında rastgele 4 büyük büyütme alanı (BBA) (x40) taranarak, fibrozis oranları; kollajen dokunun kas dokusuna oranı hesaplanarak yapılmıştır. Trikrom ile mavi ile boyalı alanlar kollajeni, kırmızı ile boyalı alanlar ise kas dokusunu temsil etmekte olup kollajen alanlarının kantitatif analizleri, görüntü analiz sistemi (Image J programı) kullanılarak hesaplanmıştır. Trikrom boyası ile penil fibrozisin değerlendirilmesine bakıldı. Buna göre fibrozis; kollajen miktarı yoğunluğa göre 4 grupta derecelendirildi (153);

- <%30 - derece 1
%30-50 - derece 2
%50-70 - derece 3
>%70 - derece 4



Şekil 15: Trikrom boyası ile boyalı rat penil dokunun genel görünümü (x25)



- A:** Kollajen (mavi ile boyalı) /kas oranının (kırmızı ile boyalı) %30' un altında olması ile karakterli derece 1 fibrozis (x400)
- B:** Derece 2 fibrozis (kollajen/kas; %30-50) (x400)
- C:** Derece 3 fibrozis (%50-70 oranında kollajen yoğunluğu) (x400)
- D:** Derece 4 fibrozis Yaygın kollajen yoğunluğu ile karakterli (x400)

Şekil 16: Trikrom boyası ile penil fibrozisin değerlendirilmesi

3.8.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmada immünohistokimyasal belirteç olarak; VEGFR, PDGFR- β ve FGF-1 kullanıldı. Seçilen parafin gömülü bloklara uygulanan kesitlerde VEGFR Reseptör 2 (D5B1) (Rabbit mAb); Cell Signaling Technology; 1/1600, PDGFR- β (D-6): sc-374573 (Mouse mAb); Santa Cruz Biotechnology, Inc; 1/500 ve FGF-1 (B:3): sc-

55520 (Mouse, mAb) Santa Cruz Biotechnology, Inc; 1/500 antikorları ile universal streptavidin biotin preoksidaz (kromojen; diaminobenzidin) kiti kullanılarak otomatik immünohistokimyasal boyama cihazı (BenchMark ULTRA/Ventana Medical System, Tuscon, AZ, USA) ile immünohistokimyasal uygulama yapılmıştır.

İmmünohistokimyasal süreçte her bir belirteç için 72 derecede deparafinizasyon işlemi yapıldı. Antijeni ortaya çıkarmak için 64 dk CC1 sitratı kullanıldı. Antikor miktarı olarak her bir lam için 100 µl kullanıldı. BenchMark ULTRA cihazında PDGFR-β için 36° de 1 saat 36 dakika, FGF-1 için 36° de 1 saat ve VEGFR-2 için 36° de 52 dakika işlem uygulandı. Arka plan için ise karşıt boya olarak Hematoksilen I/ II ve karşıt boya sonrası için ise Bluing Reagent uygulandı.

Her üç immünohistokimyasal belirtecin de ışık mikroskopisinde değerlendirilmesinde Aversa ve ark. çalışması göz önünde bulundurularak korpus kavernoal dokuda boyanma yoğunluğuna göre skorlama yapıldı (154) .

3.8.3.1. VEGFR-2 tayini

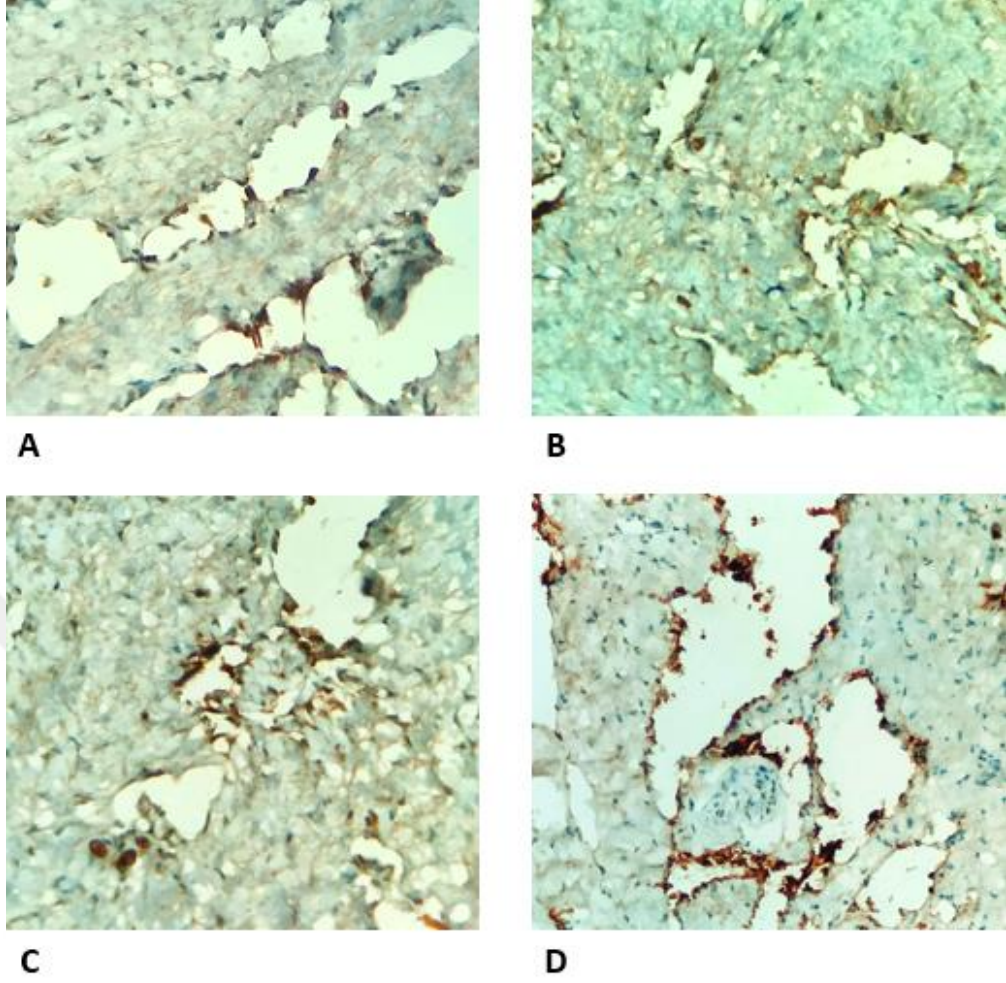
VEGFR-2 için damar endotelindeki sitoplazmik kahverenkli boyanma pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir. Değerlendirme esas olarak kavernoal dokuda rastgele seçilen 5xBBA (x40)' da sinüzoidal trabeküllerde ve damar endotellerindeki boyanma yoğunluğuna göre semi-kantitatif olarak yapılmıştır. Pozitif boyanma yoğunluğu 4 grupta değerlendirilmiştir:

%0-10- derece 1

%10-25- derece 2

%25-50- derece 3

>%50- derece 4



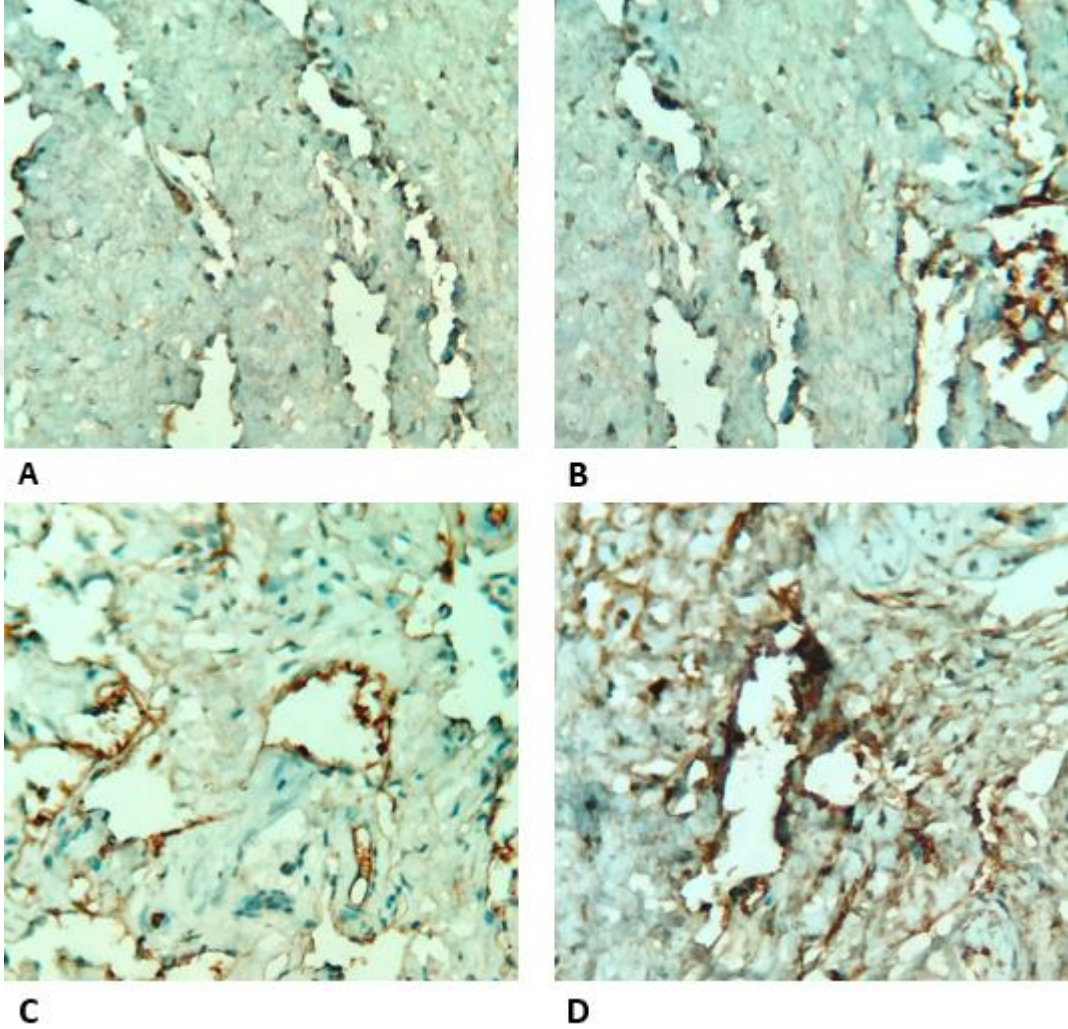
- A:** <%10 zayıf endotelial hücre pozitifliği (x400)
B: %10-25' inde hafif- orta şiddette pozitif boyanma (x400)
C: %25-50 yaygınlıkta orta - kuvvetli boyanma (x400)
D: Endotelilerin büyük bir kısmında (>%50), kuvvetli pozitif boyanma (x400)

Şekil 17: Korpus kavernosol dokuda sinüzoidal trabeküllerde ve damar endotelilerindeki boyanma yoğunluğuna göre VEGFR-2'nin değerlendirilmesi

3.8.3.2. PDGFR- β tayini

PDGFR- β için korpus kavernozumda perivasküler düz kas hücreleri, endotel ve trabeküler fibroblastlardaki sitoplazmik kahverenkli boyanma pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir. Boyanmanın değerlendirilmesi 5xBBA (40)'da pozitif boyanan endotel hücreleri, perivasküler düz kas hücreleri ve trabeküler fibroblastik hücreleri semikantitatif olarak sayılarak boyanma yoğunluğuna göre 4 grupta değerlendirildi.

%0-10- derece 1
%10-25- derece 2
%25-50- derece 3
>%50- derece 4



A: Endotel hücreleri ve perivasküler düz kas hücrelerinde seyrek, zayıf boyanma (<%10) (x400)
B: Endotel hücrelerinin yanı sıra trabeküler fibroblastik hücrelerin %10-25' inde hafif- orta şiddette pozitif boyanma (x400)
C: %25-50 yaygınlıkta endotel hücreleri ve fibroblastlarda orta-kuvvetli boyanma (x400)
D: Yaygın (>%50) ve kuvvetli pozitiflik (x400)

Şekil 18: Kavernosal dokuda PDGFR- β 'nın değerlendirilmesi

3.8.3.3. FGF-1 tayini

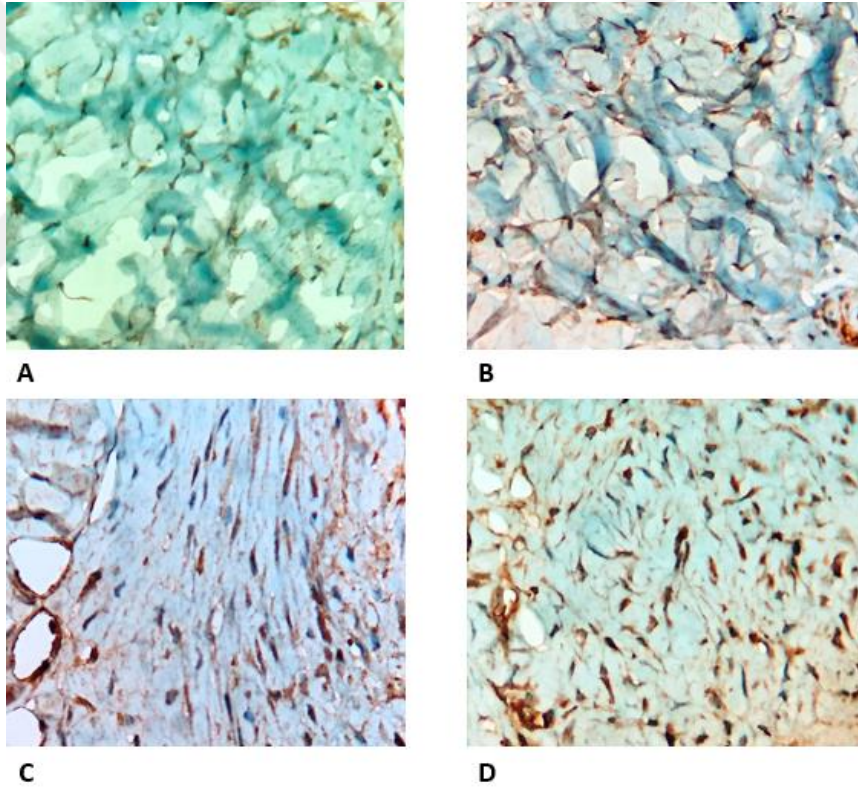
FGF-1 immünohistokimyasal belirteci ile pozitiflik damar düz kaslarında, normal düz kaslarda ve fibroblastlarda sitoplazmik kahverenkli boyanma şeklinde izlendi. Değerlendirme diğer immünohistokimyasal belirteçlerde olduğu gibi korpus kavernoza dokuda rastgele seçilen 5xBBA (40)' daki interstisiyel ve vasküler boyanma semikantitatif olarak değerlendirildi. Pozitif boyanma yoğunluğu 4 farklı grupta derecelendirildi: (Resim 5a-d)

%0-10- derece 1

%10-25- derece 2

%25-50- derece 3

>%50- derece 4



A: <%10 yaygınlıkta iğsi özellikteki fibroblastik hücrelerde pozitiflik (x400)

B: %10-25 hafif - orta şiddette pozitiflik (x400)

C: %25-50 yaygınlıkta pozitiflik (x400)

D: Fibroblastların yarısından fazlasında kuvvetli pozitiflik (x400)

Şekil 19: Kavernoza dokularda FGF-1'in değerlendirilmesi. İnterstisiyel alanda fibroblastlar ve yer yer de damar düz kaslarında pozitiflik yaygınlığına göre değerlendirme

3.9. İstatistikte Kullanılan Yöntemler

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama, $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. İki'den fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında gruplar normal dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. İki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri tüm istatistiki analizlerde anlamlı olarak kabul edildi.

3.10. Çalışılan Kitlerin Özellikleri

3.10.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü-2 (VEGFR-2)

VEGF endotelyal hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eder. VEGF A, -B, -C, -D, -E ve Plasental büyüme faktörü (PlGF) diye isimlendirilen 6 izoformu vardır. Bu faktörlerden bir ya da birkaçının bağlanabildiği 3 farklı VEGF reseptörü vardır: VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 (155, 156). Vaskülarizasyon için gerekli temel büyüme faktörlerindendir, proanjiogenik bir faktördür. Tümör anjiogenezinin önüne geçmek, vaskülarizasyonu azaltmak ve yaşlanmayla ilgili maküler dejenerasyona bağlı görme kaybının önüne geçmek gibi birçok nedenle VEGF inhibitörleri kullanılmaktadır (157) .

İdiopatik pulmoner fibrozis etyolojisinde anjiogenezin ve VEGF sinyal iletiminin rolü tam olarak belli değildir. IPF hastalarında anjiogenezin anormal hücre dışı matriks yeniden şekillenmesinde ve fibroziste anahtar bir rol oynayıp oynamaması tartışmalıdır (158, 159) ve IPF hastalarında geniş zamansal ve uzamsal heterojenite gözlenmiştir (160). Bununla birlikte, deneysel olarak VEGF'nin hava yollarındaki aşırı ekspresyonu mukus metaplazisi ve subepitelyal fibroz ile hava yolu inflamasyonunu ve yeniden modellemesini indükler (161) ve Chetta ve ark.'nın

yaptıkları bir çalışmada VEGF ekspresyonu astımlı kişilerde subepitelyal fibrozis ile koreledir (162). Anti VEGF gen tedavisinin farelerde bleomisin kaynaklı fibrozisi azalttığını gösteren Hamada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma vardır (163).

3.10.2. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktör Reseptörü Beta (PDGFR- β)

PDGF esas olarak mezenkimal kökenli hücrelerin proliferasyonunu, hayatta kalmasını ve göçünü artırır. Papadopoulos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PDGF sinyallerindeki anormallikler kanser, fibrozis, nörolojik patolojiler ve ateroskleroz gibi birçok patolojik durumda gösterilmiştir (164). PDGF -A, -B, -C ve -D polipeptid zincirlerinden oluşan fonksiyonel olarak 5 farklı büyüme faktörü vardır: PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC ve PDGF-DD. PDGF ligandları 2 farklı tirozin kinaz reseptörüne bağlanıp etkinlik gösterebilir: PDGFR- α ve PDGFR- β . PDGF -A, -B ve -C PDGFR- α 'ya bağlanırken PDGF-B ve -D PDGFR- β 'ya bağlanır (165). PDGF fibroblastlar için potent bir mitojendir ve genel olarak profibrotik bir faktör olarak kabul edilir (166).

3.10.3. Asidik Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-1, aFGF) ve Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-2, bFGF)

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) embriyogenez, anjiyogenez, hücre çoğalması, hücre farklılaşmasında ve fibroziste önemli bir rol oynar. FGF ailesinde 22 adet FGF alt tipi vardır ve bunlar etkilerini FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 olmak üzere 4 farklı reseptöre bağlanıp etkilerini göstermektedir (167). Genital tüberkül gelişiminde yalnızca FGFR-1 ve FGFR-2 eksprese olmaktadır (168). FGF-2 fibroblastlar için mitojenik etkilidir, akciğerde kollajen sentezini indükler (169). İPF'li hasta akciğerlerinde artmış FGF-2; epitel, endotel ve düz kas hücrelerinde artmış FGFR-1 ve intersitsiyel hücrelerde ise artmış FGFR-2 tespit edilmiş (170, 171) .

Ramos ve ark. yaptıkları bir çalışmada FGF-1 ve FGF-10'un akciğer için antifibrotik etkili olma ihtimali vardır. İnsan akciğer fibroblastlarındaki bulgular; FGF-1'in fibroblast büyüme hızını azaltabileceğini, fibroblastların apoptozisini

indükleyebileceğini ve myofibroblastlara farklılaşmayı inhibe edebileceğini düşündürmektedir (172).

Nintedanib IPF tedavisinde özellikle PDGF ve FGF reseptörlerini inhibe ederek antifibrotik etkinlik sağlaması nedeni kullanılmaktadır. Ratlarda FGF sinyallerinin in vivo olarak uzaklaştırılması bleomisin ile indüklenen pulmoner fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (173).

Literatür detaylı araştırıldığında erektil fonksiyonlar üzerine bFGF'nin olumlu etkileriyle ilgili çok fazla yayın görüldü. Bu sebeple çalışmamızda birçok faktörle etkileşime giren FGF reseptörleri yerine ELISA testi ile gruplar arasında bFGF farklılığı, immunohistokimyasal olarak ise FGF-1 farklılığı incelendi.



4. BULGULAR

4.1. Elektrofizyolojik, Biyokimyasal ve Patolojik Yöntemlerden Elde Edilen Genel Veriler

4.1.1. Tüm Grupların Genel Verileri

Tablo 2: Tüm Deneklerin Verileri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OAKB (mm-Hg)	60	106	165	127,02	10,120
ICP Bazal (mm-Hg)	60	7	33	17,03	5,168
ICP Mean (mm-Hg)	60	22	71	44,20	12,961
ICP Max. (mm-Hg)	60	29	121	59,52	19,152
Etki Altında Kalan Alan (ICP Artışında)	60	96	1561	662,50	341,326
ICP Mean / OAKB	60	,179	,555	,34887	,100943
ELISA bFGF (pg/mL)	60	7,60000	20,70000	13,3533333	3,21118103
ELISA VEGFR-2 (ng/mL)	60	4,00000	7,90000	6,1500000	1,08025421
ELISA PDGFR- β (pg/mL)	60	249,00000	586,00000	408,8000000	117,83524839
ELISA SOD (ng/mL)	60	3,90000	8,00000	5,8983333	1,11332327
MDA (nmol/g)	60	14,00889	45,39200	24,9892119	8,24613864
GSH (μ mol/g)	60	,42459	1,17842	,8341101	,19338003
Patoloji VEGFR-2	60	1,00	4,00	1,8833	,82527
Patoloji- PDGFR- β	60	1,00	4,00	1,9167	,84956
Patoloji-FGF-1	60	1,00	4,00	1,7667	,94540
Trikrom ile Fibrozis Değerlendirilmesi	60	1,00	4,00	2,0500	1,03211
Valid N (listwise)	60				

4.1.2. 1. Grubun (Kontrol Grubu) Genel Verileri

Tablo 3: Kontrol Grubunun Verileri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OAKB (mm-Hg)	12	110	140	128,58	10,300
ICP Bazal (mm-Hg)	12	14	33	20,08	5,054
ICP Mean (mm-Hg)	12	55	71	62,50	5,436
ICP Max. (mm-Hg)	12	69	121	85,75	17,561
Etki Altında Kalan Alan (ICP Artışında)	12	485	1561	1101,33	257,920
ICP Mean / OAKB	12	,419	,555	,48792	,046194
ELISA bFGF (pg/mL)	12	12,10000	20,70000	14,9583333	3,29750824
ELISA VEGFR-2 (ng/mL)	12	5,00000	7,00000	6,1916667	,71026030
ELISA PDGFR- β (pg/mL)	12	249,00000	334,00000	297,9166667	25,94560160
ELISA SOD (ng/mL)	12	3,90000	5,60000	4,7916667	,54348762
MDA (nmol/g)	12	14,00889	21,59556	17,4881720	2,57360956
GSH (μ mol/g)	12	,87952	1,12412	,9728635	,07518637
Patoloji VEGFR-2	12	1,00	3,00	1,8333	,57735
Patoloji- PDGFR- β	12	1,00	2,00	1,3333	,49237
Patoloji-FGF-1	12	1,00	2,00	1,1667	,38925
Trikrom ile Fibrozis Değerlendirilmesi	12	1,00	2,00	1,1667	,38925
Valid N (listwise)	12				

4.1.3. 2. Grubun (Patoloji Grubu) Genel Verileri

Tablo 4: Patoloji Grubunun Verileri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OAKB (mm-Hg)	12	106	165	123,17	13,940
ICP Bazal (mm-Hg)	12	9	25	16,00	5,592
ICP Mean (mm-Hg)	12	28	44	35,75	5,154
ICP Max. (mm-Hg)	12	39	65	52,42	8,005
Etki Altında Kalan Alan (ICP Artışında)	12	125	829	488,67	278,369
ICP Mean / OAKB	12	,233	,355	,29167	,042128
ELISA bFGF (pg/mL)	12	11,10000	20,20000	14,5000000	2,98115292
ELISA VEGFR-2 (ng/mL)	12	4,50000	6,20000	5,3833333	,58904134
ELISA PDGFR- β (pg/mL)	12	298,00000	399,00000	356,8333333	39,39966159
ELISA SOD (ng/mL)	12	6,10000	8,00000	7,2166667	,64643545
MDA (nmol/g)	12	18,04000	31,14667	23,1626080	4,20020128
GSH (μ mol/g)	12	,42459	,62239	,5168742	,05681669
Patoloji VEGFR-2	12	1,00	2,00	1,5000	,52223
Patoloji- PDGFR- β	12	1,00	2,00	1,6667	,49237
Patoloji-FGF-1	12	1,00	2,00	1,2500	,45227
Trikrom ile Fibrozis Değerlendirilmesi	12	1,00	2,00	1,5833	,51493
Valid N (listwise)	12				

4.1.4. 3. Grubun (Tedavisiz Patoloji Grubu) Genel Verileri

Tablo 5: Tedavisiz Patoloji Grubunun Verileri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OAKB (mm-Hg)	12	120	139	128,75	6,017
ICP Bazal (mm-Hg)	12	14	23	20,58	2,575
ICP Mean (mm-Hg)	12	42	53	48,17	3,996
ICP Max. (mm-Hg)	12	56	82	64,67	6,853
Etki Altında Kalan Alan (ICP Artışında)	12	402	981	724,25	187,740
ICP Mean / OAKB	12	,331	,413	,37417	,025555
ELISA bFGF (pg/mL)	12	8,90000	15,70000	11,5833333	2,10100986
ELISA VEGFR-2 (ng/mL)	12	7,00000	7,90000	7,6500000	,28444523
ELISA PDGFR- β (pg/mL)	12	515,00000	586,00000	555,6666667	26,58890176
ELISA SOD (ng/mL)	12	5,70000	7,20000	6,4500000	,44415395
MDA (nmol/g)	12	23,15636	40,73333	31,3462227	5,69155194
GSH (μ mol/g)	12	,71542	,99982	,8299243	,08807831
Patoloji VEGFR-2	12	1,00	4,00	2,8333	,93744
Patoloji- PDGFR- β	12	2,00	4,00	2,7500	,75378
Patoloji-FGF-1	12	1,00	4,00	3,0833	,90034
Trikrom ile Fibrozis Değerlendirilmesi	12	2,00	4,00	2,7500	,75378
Valid N (listwise)	12				

4.1.5. 4. Grubun (Çalışma Grubu) Genel Verileri

Tablo 6: Çalışma Grubunun Verileri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OAKB (mm-Hg)	12	113	143	130,08	9,968
ICP Bazal (mm-Hg)	12	7	17	11,50	3,802
ICP Mean (mm-Hg)	12	22	35	27,25	4,003
ICP Max. (mm-Hg)	12	29	52	35,67	7,620
Etki Altında Kalan Alan (ICP Artışında)	12	96	589	329,75	138,365
ICP Mean / OAKB	12	,179	,246	,20958	,025635
ELISA bFGF (pg/mL)	12	7,60000	12,90000	10,7416667	1,77172660
ELISA VEGFR-2 (ng/mL)	12	5,50000	7,10000	6,5000000	,47673129
ELISA PDGFR- β (pg/mL)	12	496,00000	569,00000	535,3333333	20,25444209
ELISA SOD (ng/mL)	12	5,20000	7,00000	6,2083333	,57121614
MDA (nmol/g)	12	24,39692	45,39200	34,5445584	6,92598153
GSH (μ mol/g)	12	,70330	1,05087	,8436467	,10661241
Patoloji VEGFR-2	12	1,00	3,00	1,9167	,66856
Patoloji- PDGFR- β	12	1,00	4,00	2,5000	,79772
Patoloji-FGF-1	12	1,00	3,00	2,0833	,66856
Trikrom ile Fibrozis Değerlendirilmesi	12	3,00	4,00	3,4167	,51493
Valid N (listwise)	12				

4.1.6. 5. Grubun (İlaç Kontrolü Grubu) Genel Verileri

Tablo 7: İlaç Kontrolü Grubunun Verileri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
OAKB (mm-Hg)	12	111	135	124,50	8,608
ICP Bazal (mm-Hg)	12	13	20	17,00	2,629
ICP Mean (mm-Hg)	12	41	57	47,33	5,331
ICP Max. (mm-Hg)	12	52	71	59,08	5,869
Etki Altında Kalan Alan (ICP Artışında)	12	316	1004	668,50	241,757
ICP Mean / OAKB	12	,339	,450	,38100	,042233
ELISA bFGF (pg/mL)	12	11,50000	20,70000	14,9833333	3,16107960
ELISA VEGFR-2 (ng/mL)	12	4,00000	6,10000	5,0250000	,69821200
ELISA PDGFR- β (pg/mL)	12	261,00000	331,00000	298,2500000	21,07184679
ELISA SOD (ng/mL)	12	4,00000	5,70000	4,8250000	,69690876
MDA (nmol/g)	12	15,12698	21,21762	18,4044986	2,02032041
GSH (μ mol/g)	12	,89651	1,17842	1,0072417	,09468035
Patoloji VEGFR-2	12	1,00	2,00	1,3333	,49237
Patoloji- PDGFR- β	12	1,00	2,00	1,3333	,49237
Patoloji-FGF-1	12	1,00	2,00	1,2500	,45227
Trikrom ile Fibrozis Değerlendirilmesi	12	1,00	2,00	1,3333	,49237
Valid N (listwise)	12				

4.2. Elektrofizyolojik Yöntemlerden Elde Edilen Genel Veriler

Tablo 8: Elektrofizyolojik Çalışma Verileri

GRUP	OAKB (mm-Hg)	ICP basal (mm-Hg)	ICP mean (mm-Hg)	ICP max (mm-Hg)	ICP area	ICP/OAKB
Grup1.1	122	33	61	72	485	0,500
Grup1.2	138	22	71	87	1077	0,514
Grup1.3	110	14	61	75	1058	0,555
Grup1.4	140	14	70	78	1178	0,500
Grup1.5	135	19	61	121	895	0,452
Grup1.6	131	17	56	83	1561	0,427
Grup1.7	140	19	60	69	1065	0,429
Grup1.8	114	18	55	71	1040	0,482
Grup1.9	136	24	57	88	1146	0,419
Grup1.10	118	20	63	121	1372	0,534
Grup1.11	129	19	69	83	1174	0,535
Grup1.12	130	22	66	81	1165	0,508
Grup2.1	106	9	31	50	598	0,292
Grup2.2	120	14	41	55	829	0,342
Grup2.3	120	11	28	56	664	0,233
Grup2.4	119	25	39	58	125	0,328
Grup2.5	123	10	32	55	612	0,260
Grup2.6	119	9	30	39	645	0,252
Grup2.7	165	23	39	65	269	0,236
Grup2.8	120	21	34	39	178	0,283
Grup2.9	123	15	42	58	784	0,341
Grup2.10	124	16	44	59	802	0,355
Grup2.11	119	19	34	48	178	0,286
Grup2.12	120	20	35	47	180	0,292
Grup3.1	131	18	53	56	402	0,405
Grup3.2	133	14	49	61	981	0,368
Grup3.3	122	22	49	59	581	0,402
Grup3.4	128	21	46	68	665	0,359
Grup3.5	131	20	51	62	870	0,389
Grup3.6	126	20	52	69	906	0,413
Grup3.7	138	20	51	62	931	0,370
Grup3.8	120	21	44	59	609	0,367
Grup3.9	122	23	45	63	615	0,369
Grup3.10	139	23	53	82	928	0,381
Grup3.11	127	23	42	67	605	0,331
Grup3.12	128	22	43	68	598	0,336

Tablo 8: (devamı)

GRUP	OAKB (mm-Hg)	ICP basal (mm-Hg)	ICP mean (mm-Hg)	ICP max (mm-Hg)	ICP area	ICP/OAKB
Grup4.1	143	7	27	29	212	0,189
Grup4.2	140	14	25	30	255	0,179
Grup4.3	133	14	32	47	307	0,241
Grup4.4	139	16	33	43	439	0,237
Grup4.5	142	17	35	52	495	0,246
Grup4.6	113	9	26	31	369	0,230
Grup4.7	117	9	27	34	433	0,231
Grup4.8	121	8	24	33	589	0,198
Grup4.9	123	7	22	29	246	0,179
Grup4.10	129	8	25	32	96	0,194
Grup4.11	130	15	24	31	255	0,185
Grup4.12	131	14	27	37	261	0,206
Grup5.1	135	20	46	55	838	0,341
Grup5.2	117	15	42	56	316	0,359
Grup5.3	111	14	50	58	755	0,450
Grup5.4	130	16	45	57	369	0,346
Grup5.5	119	19	41	53	588	0,345
Grup5.6	132	20	56	71	1004	0,424
Grup5.7	112	14	48	59	892	0,429
Grup5.8	119	13	43	59	409	0,361
Grup5.9	130	16	51	63	484	0,392
Grup5.10	134	20	47	57	812	0,351
Grup5.11	124	18	42	52	580	0,339
Grup5.12	131	19	57	69	975	0,435

Tablo 9: Grupların Elektrofizyolojik Çalışma Ortalama Verileri ve p Değerleri

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
OAKB (mm-Hg) (Mean)	p:0,110	128,53	123,17	128,75	130,8	124,5
ICP Bazal (mm-Hg)(Mean)	p<0,001	20,08	16,0	20,58	11,5	17,0
ICP Mean(mm-Hg) (Mean)	p<0,001	62,5	35,75	48,17	27,25	47,33
ICP Max(mm-Hg) (Mean)	p<0,001	85,75	52,42	64,67	35,67	59,08
EAA (Mean)	p<0,001	1101,33	488,67	724,25	329,75	668,5
ICP Mean/ OAKB (Mean)	p<0,001	0,487	0,291	0,374	0,209	0,381

Yapılan deneylerde 5 farklı grubun elektrofizyolojik değerleri incelendiğinde ortalama arteriyel kan basıncı değerlerinin benzer olduğu, priapizm varlığının ve Nintedanib kullanımının istatistiki olarak kan basınçlarında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmektedir. (**p: 0,110**)

Bazal intrakavernozal basınç değerlerine bakıldığında grup 1 için ortalama değer 20,08 mm-Hg iken grup 2 için 16,0 mm-Hg; grup 3 için 20,58 mm-Hg; grup 4 için 11,5 mm-Hg ve grup 5 için 17,0 mm-Hg tespit edilmiştir. Bazal ICP'nin priapizm sonrası akut dönemde azaldığı (Grup 2), priapizm sonrası kronik dönemde normal seviyeye ulaştığı, Grup 4'te en düşük seviyede olduğu ve grup 1' den tek farkının 6 hafta boyunca Nintedanib uygulanmış olması olan grup 5'te de grup 1 ile karşılaştırıldığında değerlerin düştüğü görülmektedir. Priapizmin akut döneminde intrakavernozal basıncın düştüğü kronik dönemde normal seviyelere geldiği görülmektedir. Nintedanib priapizm varlığından bağımsız olarak bazal intrakavernozal basınç üzerine negatif etkilidir.

Ortalama intrakavernozal basınç değerlerine bakıldığında grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 62,5 mm-Hg; 35,75 mm-Hg; 48,17 mm-Hg; 27,25 mm-Hg ve 47,33 mm-Hg idi. Bu verilerle priapizm sonrası akut dönemde ICP mean değerinin azaldığı kronik dönemde yükselme eğiliminde olduğu görülmektedir. Nintedanib almış olan grup 4 ve 5' in kontrol grupları olan grup 3 ve 1'e göre ICP mean değerlerinin düştüğü görülmektedir. Nintedanib priapizm varlığından bağımsız olarak ortalama intrakavernozal basınç üzerine negatif etki yaptığı görüldü. Grup 3 ve 5 arasında istatitiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,993). Grup 2 ve 4 arasında anlamlı farklılık saptandı (p:0,001). Gruplar arası karşılaştırmaların kalanların tamamı anlamlıdır. (**p:<0,001**)

Grupların ortalama maksimum intrakavernozal basınç bakıldığında grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 85,75 mm-Hg; 52,42 mm-Hg; 64,67 mm-Hg; 35,67 mm-Hg ve 59,08 mm-Hg idi. Bu verilerle priapizm sonrası akut dönemde ICP maksimum değerinin azaldığı kronik dönemde yükselme eğiliminde olduğu görülmektedir. Nintedanib almış olan grup 4 ve 5' in kontrol grupları olan grup 3 ve 1'e göre ICP max. değerlerinin düştüğü görülmektedir. Nintedanib priapizm varlığından bağımsız olarak maksimum intrakavernozal basınç üzerine olumsuz etkilediği görüldü.

Elektriksel saha uyarımı sonrası intrakavernozal basınç değişimiyle etki altında kalan alanların ortalaması değerlendirildiğinde grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 1101,33; 488,67; 724,25; 329,75 ve 668,5 olarak tespit edildi. Bu veriler ışığında etki altında kalan alanın priapizm sonrası akut dönemde belirgin miktarda azaldığı, priapizm sonrası kronik dönemde artmış olduğu ama normal değerinin

altında olduğu görülmektedir. Nintedanib almış olan 4. ve 5. grupta bu grupların kontrol grupları olan grup 3 ve 1' e kıyasla değerlerin çok azaldığını ve dolayısıyla nintedanib kullanımının EAA miktarını azalttığı görülmektedir.

ICP mean / OAKB değerlerinin her grup için ortalamaları değerlendirildiğinde grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 0,487; 0,291; 0,374; 0,209 ve 0,381 şeklinde sonuçlandı. Bir iskemik klinik olan priapizm sonrası akut dönemde ICP mean / OAKB değerinin belirgin düştüğü görülmekte (grup 2) kronik dönemde ise ICP mean / OAKB değerinin yükselme eğiliminde olduğu ama normal seviyenin çok altında olduğu görülmektedir. Nintedanib kullanımının ICP mean / OAKB miktarını azalttığı görülmektedir.

4.3. Patolojik Yöntemlerden Elde Edilen Genel Veriler

Tablo 10: Tüm Deneklerin İmmünohistokimyasal Olarak VEGFR-2 Boyanma Dereceleri

	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	4. GRUP	5. GRUP
RAT 1	2	1	2	2	2
RAT 2	2	2	1	1	2
RAT 3	1	2	2	2	1
RAT 4	2	2	3	2	1
RAT 5	2	2	3	2	2
RAT 6	2	1	4	3	1
RAT 7	1	1	3	2	1
RAT 8	1	1	2	2	1
RAT 9	2	2	3	3	2
RAT 10	2	1	4	1	1
RAT 11	2	2	3	1	1
RAT 12	3	1	4	2	1

Tablo 11: Tüm Deneklerin İmmünohistokimyasal Olarak PDGFR- β Boyanma Dereceleri

	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	4. GRUP	5. GRUP
RAT 1	1	2	2	2	2
RAT 2	1	1	2	3	1
RAT 3	2	2	3	3	1
RAT 4	1	1	3	1	1
RAT 5	1	2	3	3	1
RAT 6	2	1	2	2	2
RAT 7	1	2	2	4	1
RAT 8	1	2	2	2	1
RAT 9	2	2	3	3	2
RAT 10	1	1	4	2	1
RAT 11	1	2	3	2	2
RAT 12	2	2	4	3	1

Tablo 12: Tüm Deneklerin İmmünohistokimyasal Olarak FGF-1 Boyanma Dereceleri

	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	4. GRUP	5. GRUP
RAT 1	1	1	1	2	2
RAT 2	1	1	4	1	1
RAT 3	1	1	3	2	2
RAT 4	1	1	4	1	1
RAT 5	1	1	2	2	1
RAT 6	1	2	4	3	1
RAT 7	1	1	3	2	1
RAT 8	1	1	3	3	1
RAT 9	2	2	3	2	2
RAT 10	1	2	4	2	1
RAT 11	1	1	3	3	1
RAT 12	2	1	3	2	1

Tablo 13: Tüm Deneklerin Masson-Trikrom İle Boyanmasına Göre Fibrozis Dereceleri

	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	4. GRUP	5. GRUP
RAT 1	2	1	2	4	2
RAT 2	1	2	2	3	1
RAT 3	1	1	3	3	2
RAT 4	2	1	4	3	1
RAT 5	1	1	3	4	1
RAT 6	1	2	2	3	1
RAT 7	1	1	3	4	2
RAT 8	1	2	3	4	1
RAT 9	1	2	2	3	1
RAT 10	1	2	4	4	2
RAT 11	1	2	3	3	1
RAT 12	1	2	2	3	1

Tablo 14: Grupların Patolojik Boyanma Derecelerinin Ortalama Değerleri ve p Değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
VEGFR-2 (Mean) p<0,001	1,8333	1,5	2,8333	1,9166	1,3333
PDGFR-β (Mean) p<0,001	1,3333	1,6666	2,75	2,5	1,3333
FGF-1 (Mean) p<0,001	1,1666	1,25	3,0833	2,0833	1,25
Masson-Trikrom (Mean) p<0,001	1,1666	1,5833	2,75	3,4166	1,3333

Yapılan deneylerde grupların patolojik boyanma paternleri değerlendirildiğinde VEGFR-2 ekspresyonunun ortalama derecesinin grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 1,83; 1,5; 2,83; 1,91 ve 1,33 olduğu izlenmektedir. Akut iskemik bir tablo olan priapizmde VEGF ekspresyonunun azaldığı (grup 2), iskemi sonrası kronik dönemde (grup 3) normal seviyenin çok üzerine çıktığı görülmektedir. iskemi sonrası nintedanib kullanımının olduğu grup 4 ve iskemi olmadan nintedanib kullanımı olan grup 5 değerleri incelendiğinde; kontrol grupları olan grup 3 ve 4' e göre VEGFR-2 ekspresyon miktarının belirgin azaldığı görülmektedir. Nintedanib kullanımının VEGFR-2 ekspresyonunu azalttığı görülmektedir.

Grupların PDGFR- β ekspresyonunun ortalama derecesinin grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 1,33; 1,66; 2,75; 1,91 ve 1,33 olduğu izlenmektedir. Priapizm tablosu sonrası akut (grup 2) ve kronik dönemde (grup 3) PDGFR- β ekspresyonunun artma eğiliminde olduğu görülmektedir. Grup 1 ile grup 5 karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemektedir. (p:1,000) grup 3 ile 4 karşılaştırıldığında da aralarında istatiki bir fark görülmemektedir (p:0,492).

Grupların FGF-1 ekspresyonunun ortalama derecesinin grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 1,16 , 1,25 , 3,08 , 2,08 ve 1,25 olduğu görülmektedir. Priapizm sonrası akut dönemde hafif bir artış görülmekte olup istatistiki olarak anlamlı değildir (**p: 0,623**). Grup 1 ile karşılaştırıldığında priapizm sonrası kronik dönemde (grup 3) belirgin bir şekilde yükseldiği görülmektedir (**p: <0,001**) Nintedanib kullanılan grup 4'te ise grup 3'e göre belirgin düşüklük saptanmıştır. (**p:0,006**) grup 1 ile grup 5 arasında istatistiki anlamlı farklılık saptandı. Nintedanib kullanılan grup 5 ile grup 1 ile arasında istatistiki anlamlı bir farklılık saptanmadı (**p:0,623**).

Grupların Masson trikrom ile boyanarak fibrozis, kollajen/kas oranının değerlendirmesi yapıldığında ortalama fibrozis dereceleri grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 1,16; 1,58; 2,75; 3,41 ve 1,33 olduğu izlenmektedir. Priapizm sonrası akut dönemde fibroziste artış izlenmiştir (**p:0,039**). Priapizm sonrası kronik dönemde belirgin düzeyde fibrozis (kollajen/kas oranı) artmıştır (grup 3 ve 4). Grup 3 ile grup 1 (**p: <0,001**), grup 3 ile grup 2 değerlendirildiğinde grup 3'te fibroziste anlamlı artış izlenmiştir (**p:0,001**). Nintedanib kullanıldığı grup 4'ün grup 3 ile karşılaştırıldığında grup 4'te anlamlı oranda fibroziste artış izlenmiştir (**p: 0,026**). Nintedanib almış olan grup 5 ile almamış olan grup 1'in karşılaştırmasında istatistiki bir farklılık saptanmadı (**p:0,356**).

4.4. Biyokimyasal Yöntemlerden Elde Edilen Genel Veriler

Tablo 15: Tüm Deneklerin ELISA ile VEGFR-2 Değerlendirmesi (ng/mL)

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
RAT 1	6,8	5,3	7,8	6,8	5
RAT 2	6,5	4,8	7,7	6,5	4
RAT 3	7	6,2	7,9	6,6	6,1
RAT 4	7	6,1	7,5	6,4	6
RAT 5	6	5,2	7,9	6,8	4,8
RAT 6	6,5	4,5	7,6	5,9	4
RAT 7	7	6,1	7,5	6,1	5,2
RAT 8	5	4,9	7,9	7	5,5
RAT 9	5,2	5,3	7,8	5,5	5,3
RAT 10	5,6	5,4	7,9	6,4	5,3
RAT 11	5,9	6	7	6,9	4,9
RAT 12	5,8	4,8	7,3	7,1	4,2

Tablo 16: Tüm Deneklerin ELISA ile PDGFR- β Değerlendirmesi (pg/mL)

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
RAT 1	295	312	583	512	318
RAT 2	264	356	576	569	276
RAT 3	265	304	549	536	305
RAT 4	312	326	581	542	312
RAT 5	298	338	546	496	288
RAT 6	249	298	521	548	286
RAT 7	334	399	574	524	302
RAT 8	301	387	515	550	324
RAT 9	312	395	586	514	297
RAT 10	304	376	574	544	279
RAT 11	319	397	542	549	261
RAT 12	322	394	521	540	331

Tablo 17: Tüm Deneklerin ELISA ile FGF-2 Değerlendirmesi (pg/mL)

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
RAT 1	13	20,2	8,9	12,8	20,7
RAT 2	12,6	11,1	10,9	7,6	18,5
RAT 3	19,1	11,2	8,9	12	19,5
RAT 4	12,1	15,7	15,7	12,5	13,5
RAT 5	14,6	12,6	11,1	12,3	14,6
RAT 6	20,7	11,1	11	9,6	16,4
RAT 7	20,5	18	12,3	12,9	15,3
RAT 8	12,3	16,1	11,6	10,6	11,5
RAT 9	13,4	12,8	14,3	9,1	13,7
RAT 10	15,9	14,6	9,8	9	12
RAT 11	12,5	17,2	13,7	9,5	11,8
RAT 12	12,8	13,4	10,8	11	12,3

Tablo 18: Tüm Deneklerin ELISA ile SOD Değerlendirmesi (ng/mL)

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
RAT 1	5,2	7,2	6,2	6,8	5,7
RAT 2	5,1	6,1	6,4	6,8	4,6
RAT 3	5,6	6,4	6,5	6,5	5
RAT 4	3,9	6,4	6,1	6,2	5,5
RAT 5	5,1	7,7	5,7	5,6	5,7
RAT 6	5,2	7,2	7,1	5,7	4,1
RAT 7	4,4	8	6,8	7	5,2
RAT 8	4,6	7,3	7,2	6,2	5,6
RAT 9	4,8	8	6,1	5,6	4,1
RAT 10	4,2	7,4	6,1	5,2	4,3
RAT 11	4,1	7	6,5	6,3	4,1
RAT 12	5,3	7,9	6,7	6,6	4

Tablo 19: Tüm Deneklerin Spektrofotometre ile MDA değeri (nmol/g)

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
RAT 1	21,59556	31,14667	38,25778	33,28	15,44
RAT 2	16,78222	30,08	29,92	34,048	19,24
RAT 3	14,00889	18,04	27,94667	41,416	20,24727
RAT 4	17,49333	19,92	39,36	45,392	19,87459
RAT 5	15,13455	21,33333	26,59556	36,72	18,451
RAT 6	16,09143	25,70667	23,15636	31,43111	15,12698
RAT 7	19,32876	21,48571	32,14222	38,24	16,4127
RAT 8	14,2261	20,64	40,73333	31,744	18,0042
RAT 9	20,007	20,01455	34,56	29,22667	17,48162
RAT 10	19,65052	22,05654	29,6	24,39692	18,4605
RAT 11	20,08129	21,03842	26,64727	44,16	20,8975
RAT 12	15,45842	26,48941	27,23548	24,48	21,21762

Tablo 20: Tüm Deneklerin Spektrofotometre ile GSH değeri (μmol/g)

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
RAT 1	0,9875	0,62239	0,715423	1,05087	1,04391
RAT 2	0,940513	0,5084	0,999818	0,79512	1,16801
RAT 3	1,0922	0,47495	0,9035	0,75413	0,9147
RAT 4	0,8883	0,49815	0,7191	0,7033	0,89651
RAT 5	0,97065	0,521	0,966	1,0397	0,92314
RAT 6	1,12412	0,61246	0,78564	0,79451	0,99452
RAT 7	0,87952	0,42459	0,81254	0,81465	1,00178
RAT 8	0,89912	0,47612	0,80256	0,79011	0,92155
RAT 9	0,95149	0,56051	0,79451	0,82021	0,99877
RAT 10	0,94581	0,51149	0,86148	0,84442	0,96745
RAT 11	0,99102	0,48996	0,80107	0,91529	1,07814
RAT 12	1,00412	0,50247	0,79745	0,80145	1,17842

Tablo 21: Grupların Biyokimyasal Analizlerinin Ortalama Değerleri ve p Değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
VEGFR-2 (ng/mL) (Mean) $p<0,001$	6,1916	5,3833	7,65	6,5	5,025
PDGFR-β (pg/mL) (Mean) $p<0,001$	291,9167	356,8333	555,6667	535,3333	298,25
FGF-2 (pg/mL) (Mean) $p<0,001$	14,95833	14,5	11,5833	10,7416	14,9833
SOD (ng/mL) (Mean) $p<0,001$	4,7916	7,2166	6,45	6,2083	4,825
MDA (nmol/g) (Mean) $p<0,001$	17,4881	23,16261	31,3462	34,5445	18,4045
GSH (μmol/g) (Mean) $p<0,001$	0,972864	0,516824	0,829924	0,843647	1,007242

Yapılan deneylerde grupların biyokimyasal yöntemlerle (ELISA ve spektrofotometre) doku düzeyinde nicel ölçümleri karşılaştırıldığında ELISA ile VEGFR-2 tespit edilme miktarının gruplar için ortalama değerleri grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 6,19 ng/mL, 5,38 ng/ mL, 7,65 ng/mL, 6,5 ng/mL ve 5,025 ng/mL olduğu izlenmektedir. Akut iskemik bir klinik olan priapizmde VEGFR-2 miktarının azaldığı (grup 2), iskemiden sonraki kronik dönemde (grup 3) normal seviyenin de üzerine çıktığı görülmektedir. Nintedanib almış olan Grup 4 ve 5'in değerleri aynı şartların sağlanıp ilaç uygulanmayan grup 3 ve 1 ile karşılaştırıldığında Nintedanib kullanımının VEGFR-2 miktarını azalttığı görülmektedir (grup 3-4 için $p<0,001$; grup 1-5 için $p:0,002$).

Grupların ELISA ile PDGFR- β düzeylerinin ortalama değerleri grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 291,91 pg/mL, 356,83 pg/mL, 555,66 pg/mL, 535,33 pg/mL ve 298,252 pg/mL'dir. Priapizm öyküsünün varlığının akut ve kronik dönemde PDGFR- β miktarını arttırdığı görülmektedir. Priapizm öyküsü olup Nintedanib kullanımının olduğu grup 4 ile Nintedanib verilmeyen grup 3 arasında istatistiki anlamlı farklılık yoktur ($p:0,057$). 6 hafta boyunca Nintedanib uygulanan grup 5 ile kontrol grubu olan grup 1 arasında da anlamlı fark yoktur ($p:0,862$).

Grupların ELISA ile FGF-2 (Bazik FGF) düzeylerinin ortalama değerleri grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 14,95 pg/mL, 14,5 pg/mL, 11,58 pg/mL, 10,74 pg/mL ve 14,98 pg/mL'dir. Grup 1, 2 ve 5'in benzer sonuçlar gösterdiği istatistiki olarak aralarında anlamlı farklılık göstermediği görüldü. (grup 1-2 için $p: 0,773$; grup 2-5 için $p: 0,623$; grup 1-5 için $p:0,931$) Grup 3 ve 4'ün ise diğer gruplardan daha düşük seviyede olduğu görülmekte olup aralarında istatistiki farklılık izlenmedi ($p:0,488$). Grup 1 ile 3 arasındaki değerlendirme istatistiki olarak anlamlıdır. ($p:0,005$).

Grupların ELISA ile SOD düzeylerinin ortalama değerleri grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 4,79 ng/mL, 7,21 ng/mL, 6,45 ng/mL, 6,2 ng/mL ve 4,82 ng/mL şeklinde sonuçlanmıştır. Nintedanib kullanıldığı grup 5 ile kullanılmadığı grup 1 arasında anlamlı farklılık yok (**p:0,885**). Priapizm varlığı ise dokularda SOD miktarını akut ve kronik dönemde arttırmıştır. Grup 3 ve 4 arasında anlamlı farklılık yoktur (**p:0,434**). Grup 2’de ise diğer gruplardan yüksek düzeydedir.

Grupların spektrofotometre ile MDA düzeylerinin ortalama değerleri grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 17,48 nmol/g, 23,16 nmol/g, 31,34 nmol/g, 34,54 nmol/g ve 18,40 nmol/g şeklinde sonuçlanmıştır. Grup 1 ve 5 benzer düzeyde olup aralarında istatistiki farklılık görülmedi (**p:0,419**). Grup 2, 3 ve 4 değerlendirildiğinde priapizm varlığının MDA düzeyini arttırdığı görülmektedir. Nintedanib kullanılmadığı grup 3 ve kullanıldığı grup 4 arasında istatistiki anlamlı farklılık izlenmedi (**p:0,273**). Grup 1 ile grup 3 arasında ve grup 1 ile grup 4 arasında anlamlı istatistiki fark izlendi (**p: < 0,001; p: < 0,001**). Grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı istatistiki fark saptandı (**p: 0,001**).

Grupların spektrofotometre ile GSH düzeylerinin ortalama değerleri grup 1, 2, 3, 4 ve 5 için $\mu\text{mol/g}$ cinsinden sırasıyla 0,97 $\mu\text{mol/g}$, 0,51 $\mu\text{mol/g}$, 0,82 $\mu\text{mol/g}$, 0,84 $\mu\text{mol/g}$ ve 1,00 $\mu\text{mol/g}$ şeklinde sonuçlanmıştır. Priapizm sonrası akut dönemde (grup 2) anlamlı düzeyde GSH miktarında azalma olmuştur (**p: < 0,001**). Grup 3 ve 4’te normal düzeyden düşük seviyede GSH tespit edilmiştir. Grup 1 ile grup 3 arasında (**p: 0,002**) ve grup 1 ile grup 4 arasında (**p:0,005**) istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı. Priapizm yks olan Nintedanib kullanıldığı grup 4 ile kullanılmadığı grup 3 arasında (**p:0,795**) anlamlı farklılık saptanmadı. Priapizm yks olmayan iki gruptan nintedanib verilen grup 5 ile verilmeyen grup 1 arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı (**p: 0,356**).

4.5. Korelasyonlar

SOD ile GSH arasında negatif yönlü kuvvetli düzeyde bir ilişki saptandı (**r: -0,715**).

MDA ile GSH arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı (**r: -0,408**).

SOD ile MDA arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı (**r: 0,532**).

MDA ile ELISA ile ölçülen PDGFR- β arasında pozitif yönlü kuvvetli düzeyde bir ilişki saptandı (**r: 0,807**).

MDA ile trikrom ile fibrozis değerlendirmesi arasında pozitif yönlü kuvvetli düzeyde bir ilişki saptandı (**r: 0,753**).

Bazal intrakavernozal basınç ile maksimum intrakavernozal basınç arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı (**r: 0,600**).

Maksimum intrakavernozal basınç ile trikrom ile fibrozis değerlendirmesi arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı (**r: -0,499**).

ELISA ile ölçülen VEFR-2 ile Redükte Glutasyon arasında negatif yönlü kuvvetli düzeyde bir ilişki saptandı (**r: -0,715**).

ELISA ile ölçülen FGF-2 ile ELISA ile ölçülen PDGFR- β arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı (**r: -0,516**).

ELISA ile ölçülen FGF-2 ile MDA arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı (**r: -0,486**).

ELISA ile ölçülen FGF-2 ile trikrom ile fibrozis değerlendirmesi arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı (**r: -0,491**).

ELISA ile değerlendirilen PDGFR- β ile patolojik olarak değerlendirilen PDGFR- β (**r:0,615**) ve patolojik olarak değerlendirilen FGF-1 (**r: 0,648**) arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı.

ELISA ile değerlendirilen PDGFR- β ile trikrom ile fibrozis değerlendirmesi arasında pozitif yönlü kuvvetli düzeyde bir ilişki saptandı (**r: 0,745**).

4.6. Karşılaştırmalı Grup Analizleri

Grup 5' teki ratların Grup 1'dekilerden tek farkının 6 hafta boyunca oral Nintedanib alması nedeni karşılaştırmalı analizler yapılırken bu iki grup ayrı değerlendirildi.

Priapizm uygulanan gruplardan Grup 4' teki ratların Grup 3'dekilerden tek farkının 6 hafta boyunca oral Nintedanib alması sebebi karşılaştırmalı analizler yapılırken bu iki grup ayrı değerlendirildi.

4.6.1. Grup 1 ve Grup 5 Karşılaştırması

Tablo 22: Grup 1 ve 5 Arasındaki Elektrofizyolojik Çalışma Verilerinin Karşılaştırılması

	OAKB (mm-Hg)	ICP Bazal (mm-Hg)	ICP Mean (mm-Hg)	ICP Max. (mm-Hg)	EAA (ICP Artışında)	ICP Mean / OAKB
Mann-Whitney U	53,000	45,000	4,000	2,000	10,000	9,500
Wilcoxon W	131,000	123,000	82,000	80,000	88,000	87,500
Z	-1,099	-1,574	-3,932	-4,047	-3,580	-3,610
Asymp. Sig. (2-tailed)	,272	,116	,000	,000	,000	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,291 ^a	,128 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a

Tablo 23: Grup 1 ve 5 Arasındaki Biyokimyasal Çalışma Verilerinin Karşılaştırılması

	ELISA bFGF (pg/mL)	ELISA VEGFR-2 (ng/mL)	ELISA PDGFR-β (pg/mL)	ELISA SOD (ng/mL)	MDA (nmol/g)	GSH (μmol/g)
Mann-Whitney U	70,500	19,500	69,000	69,500	58,000	56,000
Wilcoxon W	148,500	97,500	147,000	147,500	136,000	134,000
Z	-,087	-3,038	-,173	-,145	-,808	-,924
Asymp. Sig. (2-tailed)	,931	,002	,862	,885	,419	,356
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,932 ^a	,001 ^a	,887 ^a	,887 ^a	,443 ^a	,378 ^a

Tablo 24: Grup 1 ve 5 Arasındaki Patolojik Verilerin Karşılaştırılması

	Patoloji VEGFR-2	Patoloji PDGFR- β	Patoloji FGF-1	Trikrom ile Fibrosis Tayini
Mann-Whitney U	40,000	72,000	66,000	60,000
Wilcoxon W	118,000	150,000	144,000	138,000
Z	-2,092	,000	-,492	-,923
Asymp. Sig. (2-tailed)	,036	1,000	,623	,356
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,068 ^a	1,000 ^a	,755 ^a	,514 ^a

4.6.2. Grup 3 ve Grup 4 Karşılaştırması**Tablo 25:** Grup 3 ve 4 Arasındaki Elektrofizyolojik Çalışma Verilerinin Karşılaştırılması

	OAKB (mm-Hg)	ICP Bazal (mm-Hg)	ICP Mean (mm-Hg)	ICP Max. (mm-Hg)	EAA (ICP Artışında)	ICP Mean / OAKB
Mann-Whitney U	61,000	4,500	,000	,000	5,000	,000
Wilcoxon W	139,000	82,500	78,000	78,000	83,000	78,000
Z	-,636	-3,917	-4,165	-4,161	-3,869	-4,158
Asymp. Sig. (2-tailed)	,525	,000	,000	,000	,000	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,551 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a	,000 ^a

Tablo 26: Grup 3 ve 4 Arasındaki Biyokimyasal Çalışma Verilerinin Karşılaştırılması

	ELISA bFGF (pg/mL)	ELISA VEGFR-2 (ng/mL)	ELISA PDGFR-β (pg/mL)	ELISA SOD (ng/mL)	MDA (nmol/g)	GSH (μmol/g)
Mann-Whitney U	60,000	1,500	39,000	58,500	53,000	67,500
Wilcoxon W	138,000	79,500	117,000	136,500	131,000	145,500
Z	-,693	-4,084	-1,907	-,782	-1,097	-,260
Asymp. Sig. (2-tailed)	,488	,000	,057	,434	,273	,795
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,514 ^a	,000 ^a	,060 ^a	,443 ^a	,291 ^a	,799 ^a

Tablo 27: Grup 3 ve 4 Arasındaki Patolojik Verilerin Karşılaştırılması

	Patoloji VEGFR-2	Patoloji PDGFR- β	Patoloji FGF-1	Trikrom ile Fibrosis Tayini
Mann-Whitney U	32,000	61,000	26,500	36,500
Wilcoxon W	110,000	139,000	104,500	114,500
Z	-2,437	-,687	-2,761	-2,233
Asymp. Sig. (2-tailed)	,015	,492	,006	,026
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,020 ^a	,551 ^a	,007 ^a	,039 ^a

5. TARTIŞMA

Priapizm cinsel uyarı olmaksızın gelişen 4 saati aşan istemsiz ereksiyon halidir. Ürolojik acil müdahale gerektiren, penise olan düşük kan akımıyla karakterize iskemik priapizm en sık görülen priapizm türüdür. Ayrıca çok sık görülmeyen 2 farklı priapizm türü daha bulunmaktadır: Penise yüksek kan akımıyla karakterize olan iskemik olmayan priapizm ve rekürren ataklar halinde görülen tekrarlayıcı priapizm. İskemik priapizm gelişmesi durumunda kavernoza dokularda hipoksi ve asidoz gelişir ve zamanla progresif olarak şiddeti artar. Acil ürolojik müdahale yapılmazsa penil düz kaslarda nekroz ve sonrasında fibrozis gelişir. Fibrozis süreci sonrası kişide erektil disfonksiyon görülebilmektedir. Fibrozis süreci başlamadan yapılan müdahaleler erektil fonksiyonlar üzerine koruyucu özellik göstermektedir.

Çeşitli organların fibrotik süreçleriyle ilgili ve penil fibrozisle ilgili çalışmalar incelendiğinde birçok biyomolekülün fibrozis sürecinde yer aldığı görülmüştür. Düşük molekül ağırlığına sahip üçlü Tirozin kinaz inhibitörü olan Nintedanib (BIBF 1120) pulmoner fibrozis (IPF) gelişiminde etkili Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) ve Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)'nin sinyal aktarımını reseptör düzeyinde inhibe eder (131).

Çalışmamızda; penil düz kas nekrozu ve sonrasında fibroze ilerleyen priapizmin rat modeli oluşturulup, pulmoner fibrozis tedavisinde etkin sonuçlar elde edilen antifibrotik etkili nintedanibin priapizm sonrası gelişen fibrotik sürece etkisi incelendi.

Çalışmamızda iskemik priapizm yapılan 3 grup ve yapılmayan 2 grup, Nintedanib verilen 2 grup ve verilmeyen 3 grup yer almaktadır. Deneylerde elektrofizyolojik saha çalışması, doku düzeyinde ELISA ve spektrofotometre ile biyokimyasal analiz ve dokuların patolojik olarak değerlendirmesi uygulandı. Böylece hem priapizmin penil dokuya etkisi hem de nintedanibin penil dokudaki etkinliği bütünleştirici bir yaklaşımla aydınlatılmış oldu.

Kavernöz sinir stimülasyonu ile elektrofizyolojik saha çalışmasıyla ilgili yayınlar değerlendirildiğinde kan basıncı yüksekliğinin intrakavernozal basınçları da yükselteceği ve aynı şekilde düşük ortalama arteriyel basınçlarda düşük intrakavernozal basınçların beklendiği görülmektedir. Bu sebeple erektil fonksiyonu

değerlendirmede en değerli parametre ICP mean / OAKB değeri olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızdaki grupların ICP mean/ OAKB değerleri değerlendirildiğinde priapizm uygulanmayan ve nintedanib almamış olan kontrol grubunun (1. grup) en yüksek değere sahip olduğunu priapizmin akut dönemde ICP mean/ OAKB belirgin düzeyde düşürdüğü görülmektedir. Çınar ve ark.'nın (153) yaptığı çalışmada priapizm uygulanan grupta akut dönemde ICP mean/ OAKB değerinin benzer bir şekilde belirgin düzeyde düştüğü görülmektedir. Priapizm sonlandıktan 6 hafta sonra sakrifiye edilen ratların ortalama değerlerine bakıldığında akut dönemden farklı olarak ICP mean/ OAKB değerlerinin daha yüksek çıktığı ama grup 1'den anlamlı olarak düşük olduğu görülmektedir. Priapizm varlığının akut dönemde erektile fonksiyonları bozduğu, kronik dönemde erektile fonksiyonlarda iyileşme olduğu ama normal seviyenin altında olduğu izlenmiştir. Priapizm sonrası erektile fonksiyonlara etkisi değerlendirilen Nintedanib (Grup 4) kullanımının ICP mean / OAKB değerini gruplar arasındaki en düşük seviyeye getirdiği görülmektedir. Nintedanibin kavernoöz dokular için olumsuz etkisinin yalnızca iskemi (priapizm) varlığında olup olmadığını araştırmak için grup 5 tasarlandı ve 6 hafta boyunca priapizm öyküsü olmayan ratlara nintedanib verildi. Grup 5'in ICP mean / OAKB değerine bakıldığında grup 1'den anlamlı oranda düşük olarak izlendi. Grup 5'in ortalama ICP mean / OAKB değeri grup 3'ten hafif yüksek çıkmış olup istatistiki olarak aralarında anlamlı farklılık saptanmadı. Dolayısıyla nintedanip kullanımının normal kavernoöz dokulardaki etkisi priapizm yaşanmış ve kronik süreçte sekel bırakmış gibi bir etki bıraktığı görülmektedir. Tüm gruplar değerlendirildiğinde Nintedanib kullanımı erektile fonksiyonlar üzerine olumsuz etkili olduğu izlendi. Biyokimyasal ve patolojik verilerle hangi mekanizmayla bu etkinin ortaya çıktığı aydınlatılmak istendi.

Patolojik sonuçlara bakıldığında masson trikrom ile kollajen/kas oranı yüzdeleri açısından bakıldığında grup 4 diğer gruplarla karşılaştırıldığında belirgin düzeyde fibrozisin arttığı izlendi. Grup 1 ile grup 5'in kollajen/kas oranının karşılaştırıldığı ve nintedanibin normal dokulara etkinliğine bakıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İskemi uygulanan gruplardan grup 3 ile grup 4 karşılaştırıldığında grup 4'te fibrozis anlamlı miktarda artmış izlenmiştir. Grup 2'de fibrozis miktarı grup 1'e kıyasla artmıştır. Fibrozis açısından gruplar

değerlendirildiğinde priapizm sonrası akut dönemde hafif düzeyde, kronik dönemde ileri düzeyde fibrozis artmakta, nintedanib kullanımı ise priapizm varlığında fibrozisi daha da arttırmakta, priapizm yokluğunda ise fibrozis üzerine anlamlı etkisi olmamaktadır. Grup 1 ile grup 5'in elektrofizyolojik değerleri karşılaştırıldığında grup 5'deki ereksiyon kusurunu fibrozis oranıyla açıklayamadığı görülmektedir. İmmünohistokimyasal ve biyokimyasal veriler bu ratların ereksiyon kusurunu aydınlatmaya yardımcı oldu.

İnsan ve rat penisinde bir dizi VEGF mRNA izoformunun varlığı Burchardt M. ve ark. yaptığı bir çalışmada tespit edilmiştir (174). Genç insan donörleri üzerinde Tomada ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, Anjiopietin 1 ve 2 ekspresyonu kaverno dokularda tespit edilmiştir (175). Ratlarda Neves ve ark. yaptığı bir çalışmada korpus kavernozumda VEGFR-1 ve VEGFR-2 ekspresyonunun varlığı tespit edilmiş fakat fonksiyonları detaylı bir şekilde tam olarak anlayamamıştır (176). VEGF; ereksiyon mekanizmasının etkin çalışabilmesi için biyokimyasal yolların kullandığı moleküllerden biridir. Kwon ve ark. farelerde penil ereksiyon mekanizması ile ilgili yaptığı bir çalışmada ereksiyonu stimüle edilen farelerde VEGF düzeyi stimüle edilmeyenlere göre yüksek tespit edilmiştir (177). VEGF'nin etkileşiminin azalmasının ereksiyon kusuruna yol açabileceği yaptığımız deneylerde tespit edildi. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde VEGF'nin yaşlanmayla birlikte azaldığı ve bunun da yaşlanmaya bağlı erektil disfonksiyon patolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Liu ve ark. yaptığı bir çalışmada genç ratlarda VEGF ekspresyonu yaşlı ratlara göre artmış tespit edilmiş ve VEGF ekspresyonunun artışının kaverno düz kasların proliferasyonu ve migrasyonunu arttırdığı tespit edilmiş (178). Park ve ark. yaptığı bir çalışmada VEGF'nin intrakavernoal olarak enjeksiyonunun penil düz kas yoğunluğunu arttırdığını, intrakavernoal basınçlarını arttırarak erektil fonksiyonlarda gelişme sağlandığı tespit edilmiştir (179). Lin ve ark. yaptıkları bir hayvan deneyinde intrakavernoal VEGF enjeksiyonunun kaverno dokulardaki eNOS ve iNOS düzeyini arttırarak erektil fonksiyonlara katkı sağladığını tespit etmiştir (180). VEGF vaskülarizasyonu arttıran temel faktörlerden biridir. Vaskülarizasyon temel olarak organların oluşumu sırasında, hipertrofiye ve/veya hiperplaziye gidilen durumlarda, tümör büyümesi sırasında, hipoksik ve/veya iskemik şartların olduğu durumlardan sonra

reperfüzyon sürecinde fibrotik süreçlere karşı olarak indüklenir. Bu sebeplerle Ferrara ve ark. yaptığı çalışmada değerlendirildiği gibi VEGF inhibitörleri birçok kanser türünde kullanılmakta veya kullanımı için çalışmalar yapılmaktadır (157).

Priapizm bir iskemik klinikte ve her iskemik süreçte olduğu gibi priapizm sonlandıktan sonra da iskemiye ikincil kavernoza dokularda hasar oluşuyor. Reperfüzyon döneminde iskemi reperfüzyon hasarı oluşuyor. Bu süreçten sonra kavernoza dokular fibrozise karşı antifibrotik yollarını aktive etmeye çalışıyor. Kaya ve ark. yaptığı bir çalışmada ratlara penis turnike uygulandıktan 24 saat sonra yapılan penektomi örneklerinde VEGF ve VEGF reseptörleri düzeyinin azaldığı tespit edilmiş (181), Benarroch'un hipoksinin etkileriyle ilgili yaptığı bir çalışmada ise kronik hipoksinin VEGF'yi indüklediğini ve vaskülarizasyonun arttırılmaya çalışıldığı tespit etmiştir (182). Priapizmin neden olduğu iskemi ve sonrasındaki akut dönemdeki iskemi reperfüzyon hasarı boyunca azalan VEGF kronik dönemde dokuların daha fazla kanlanması amacıyla artma eğiliminde olduğunu yaptığımız çalışmada tespit edildi. Kaya ve Benarroch'un çalışmalarının verileriyle uyumlu olduğu görüldü. İskemi sonrası kronik dönemde artan VEGF, kavernoza dokuların fibrotik süreçten etkilenmesini azaltmaya yönelik gerçekleşen mekanizmalardan birisi olduğu düşünüldü.

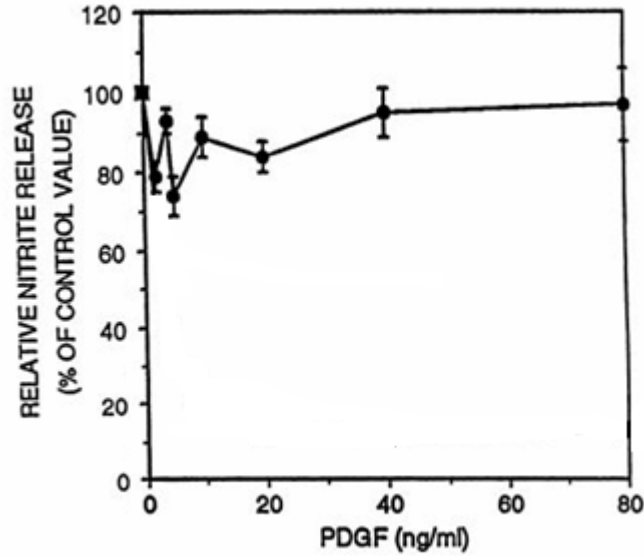
Deney gruplarında ELISA ile tespit edilen ortalama VEGF düzeyleri grup 1 için; 6,19 grup 2 için; 5,38 grup 3 için; 7,65 grup 4 için; 6,5 ve grup 5 için 5,025 şeklinde geldi. İmmunohistokimyasal olarak anti VEGFR-2 ile boyanma özellikleri ELISA ile orta düzeyde korele gelmiştir ($r: 0,436$) ve grupların ortalama boyanma dereceleri grup 1 için, 1,83; grup 2 için 1,5; grup 3 için 2,83 grup 4 için 1,91 ve grup 5 için 1,33 derece düzeyinde gelmiştir. Grup 1'de (kontrol grubu) kavernoza dokularda fibrotik süreç en düşük seviyededir diğer gruplara kıyasla kavernoza basınçlar çok yüksek ve etki altında kalan alanlar çok büyüktür. Grup 2 de priapizm sonrası akut dönem kavernoza dokuları eksizye edilen ratların ELISA ile ortalama VEGFR-2 düzeyi 5,38'dir. Devam eden iskemik bir durumda VEGFR-2'nin azaldığı görülmektedir. İskemi reperfüzyon hasarı tüm iskemik süreçlerde olduğu gibi priapizm sonrasında da olmaktadır. Kronik hipoksik durumlarda VEGFR-2 düzeyi artma eğiliminde olup bu durumun hipoksiye karşı kompensasyon mekanizması olarak değerlendirildiği düşünülmektedir. Grup 2 ile grup 3 arasında; yani akut

iskemi (priapizm) sonrası sakrifiye edilen ratlar ile akut iskemi sonrası 6 hafta beklenip sakrifiye edilen ratlar arasında ek gruplar olması durumunda reperfüzyon hasarının ne kadar süre devam ettiği hakkında daha detaylı fikir sahibi olunabilir. Böylece iskemi reperfüzyon hasarı sonrası VEGFR-2'nin azalabileceği en dip nokta tespit edilebilir ve grup 3'e kadar ne kadar düzeyde bir artış olduğunun saptanabileceğini düşünüyoruz. Grup 4'teki ratlar priapizm sonrası süreçte Nintedanib aldılar ve bu ratların ELISA ile ortalama VEGFR-2 düzeyi 6,5 geldi. Grup 5 deki ratlar ise 6 hafta boyunca Nintedanib alıp sakrifiye edildiler. 5 grup içerisinde ortalama en düşük VEGFR-2 düzeyine grup 5 sahipti; 5,025. Grup 4'teki ratların grup 5'ten daha yüksek VEGF 'ye sahip olmalarının nedeni 6 hafta önce yaşamış oldukları iskemi sonrası VEGF'nin artma eğiliminde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çıkarım grup 3 ve 4'ün grup 2 ile karşılaştırılması sonucu yapıldı. Grup 3 ve 4'ün arasındaki patolojik VEGFR-2 boyanma derecesi ve ELISA ile ölçülen VEGFR-2 düzeyine bakıldığı zaman priapizm uygulanan ratlarda VEGFR-2 düzeyi kronik dönemde normal düzeyin üzerine çıktığı görülmektedir. Grup 1 ve grup 5 karşılaştırıldığında aynı şartların sağlandığı benzer iki gruptan Nintedanib verilen Grup 5'deki ratların VEGFR-2 düzeyleri belirgin düzeyde daha düşük bulunmuşur. Tüm grupların VEGFR-2 düzeyleri değerlendirildiğinde Nintedanib rat penil dokularındaki VEGFR-2 düzeyini düşürdüğü görüldü. Prizpim sonrası akut dönemde VEGFR-2 düzeyi azaldığı, kronik dönemde ise VEGFR-2 düzeyinin arttığı görüldü. Grup 5'deki ratların VEGFR-2 değeri en düşük olmasına rağmen en düşük intrakavernozal basınçlar en fazla kavernozal fibrozis, en fazla kollajen/kas oranı grup 4'de tespit edilmiştir. Grup 3'deki ratların VEGFR-2 değeri en yüksek olmasına rağmen en yüksek intrakavernozal basınçlar, en düşük kavernozal fibrozis, en az kollajen/kas oranı grup 1'de tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ereksiyon mekanizmasının komplike olduğunu ve tek başına VEGFR-2 düzeyi ile ereksiyon fonksiyonunun karşılaştırılamayacağını göstermektedir.

Fibroblastlar için güçlü bir mitojen olan PDGF genel olarak profibrotik bir büyüme faktörü olarak kabul edilir (166). Hung ve ark.'nın çalışmasında penil düz kas kültüründe iNOS mRNA indüksiyonu PDGF tarafından çok hafif düzeyde inhibe edildiği gösterilmiştir (183). Pfeilschifter'ın yaptığı bir çalışmada PDGF'nin; rat

mezengial hücrelerindeki NOS sitokin indüksiyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (184). Schini ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada vasküler düz kaslardaki PDGF'in etkisiyle NOS aktivitesinin uyarımı inhibe edilmektedir (185).

Tablo 28: Rat penil düz kas hücre kültüründe iNOS ile indüklenen NO sentezi üzerine etkinliği araştırılan PDGF etkinliği. (183).



Tablo Hung ve ark.'nın çalışmasından derlenmiştir.

Hung ve ark. yaptığı çalışmada (183) yer alan yukarıdaki tabloya göre PDGF'in penil doku üzerine Nitrit salınımı üzerinden ereksiyona etkinliği pek yoktur. Aversa A. ve ark. yapmış olduğu ve rat corpus cavernosumunun in vivo hipoksik bırakılıp değerlendirilen bir çalışmada hipoksik ratlarda normal ratlara kıyasla TGF-beta ve PDGFR-beta düzeyleri artmış bulunmuş ve bu sebeple PDGFR-beta; TGF-beta gibi profibrotik olabileceği değerlendirilmiş (154). Kwon MH ve ark. farelerde penil ereksiyon mekanizması ile ilgili yaptığı bir çalışmada ereksiyon ile PDGFR-Beta düzeyleri arasında ereksiyon yapılan ve yapılmayan kontrol grubu arasında belirgin bir fark izlenmemiştir (177).

PDGF fibroblast ve düz kas gibi mezenkimal kökenli hücrelerin ana mitojenik faktörlerinden birisidir. Geçici hipoksik şartlardan sonra fibrozisin gelişimi yönünden PDGF artışı saptanmıştır (154).

Gentile ve ark. yaptıkları bir çalışmada venooklüsif disfonksiyonu olanlarda ve Peyronie hastalarının penil tunika albuginealarında artmış PDGF ekspresyonu tespit edilmiştir (186).

Deney gruplarındaki ELISA ile ölçülen PDGFR-Beta düzeylerinin karşılaştırılması ile immünohistokimyasal olarak boyanma durumlarının karşılaştırılması orta derecede korele idi. Grupların hem ELISA hem de immünohistokimyasal olarak PDGFR-Beta değerlendirilmesi şu şekilde idi. Priapizm sonrası akut dönemde normal düzeyden çok hafif artış gösteriyor. Priapizm sonrası kronik dönemin değerlendirildiği grup 3 ve 4'te belirgin düzeyde yükseliyor ama grup 3 ve 4 arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmıyor. 6 hafta boyunca nintedanib almış olan grup 5'teki ratların ortalama değerleri ile grup 1'deki ratların ortalama değerleri arasında ELISA ve immünohistokimyasal değerlendirmede istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlarla priapizm sonrası akut dönemde PDGFR-Beta'nın hafif düzeyde yükseldiğini, kronik dönemde ise belirgin düzeyde yükseldiği tespit edilmiştir. Grup 1 -5 ve grup 3-4 karşılaştırmaları yapıp Nintedanib etkisi incelendiğinde nintedanibin priapizm varlığında kronik dönemde kullanımının PDGFR-Beta miktarını hafif düşürdüğü ama istatistiki bir farklılık olmadığı görüldü. İskemi öyküsü olmayanlarda Nintedanib kullanımı PDGFR-Beta düzeyine anlamlı bir değişiklik sağlamadı. Deneylerden elde edilen verilerle PDGFR-Beta'nın iskemi sonrası gelişen kavernoza fibrotik süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Nintedanibin kavernoza dokularda etkili bir PDGFR-Beta inhibisyonu sağlayamadığı düşünüldü. Nintedanib akciğerde ve birçok organda etkin PDGFR-Beta inhibisyonu sağlarken rat korpus kavernozumunda sağlayamaması ileride yapılacak olan çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir. Nintedanibin penil ereksiyon kusuruna yol açması Nintedanib PDGFR-Beta etkileşiminden bağımsız olduğu düşünüldü.

FGF'nin 22 adet alt tipi, 4 adet ise reseptörü bulunmakatadır. Bunlarla ilgili birçok çalışma yapılmış ve proanjyotik, profibrotik olabileceği hatta bazı çalışmalarda antifibrotik olabilecekleri söylenmiş. FGF1 ekspresyonunun renal fibrozis ile ilişkili olabileceği Rossini ve ark.'nın yaptığı çalışmada (187), FGF2 ekspresyonunun pulmoner fibrozis ile ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ile ilişkili olduğu Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada bulunmuştur (188).

Ramos ve ark.'nın çalışmasında FGF-1'in akciğerde antifibrotik etkili olabilme ihtimali üzerinde durulmuştur. İnsan akciğer fibroblastlarındaki bulgular; FGF-1'in fibroblast büyüme hızını azaltabileceğini, fibroblastların apoptozisini indükleyebileceğini ve myofibroblastlara farklılaşmasını inhibe edebileceğini düşündürmektedir (172).

Yang ve ark.'nın yaptığı ratlarda intrakavernozal basınç ölçümü, ELISA ve immunfloresan boyama yöntemleri ile VEGF, IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1), bFGF (Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü) ölçülerek yağ türevli kök hücre transferinin kavernoza dokulara etkisi araştırılan bir çalışmada; yaşlı ratlarda VEGF ve FGF düzeyleri düşük, genç ratlarda ise yüksek bulunmuştur. Genç ratlarda intrakavernozal basınçlar yaşlı ratlara göre yüksek bulunmuştur. Kök hücre transferi yapılan yaşlı ratlarda kavernoza dokulara VEGF, IGF-1, bFGF düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu yaşlı ratların intrakavernozal basınçları da kök hücre transferi yapılmayan yaşlı ratlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (189).

Bae ve ark. yaptıkları bir çalışmada ratlarda erektil disfonksiyon modeli oluşturup bFGF'nin subkutan enjeksiyonu ve intrakavernöz olarak İnsan adipoz türevi kök hücrelerin intrakavernöz olarak enjeksiyonu sonucu kavernoza dokuda FGF miktarının arttığını tespit eden bir çalışmada, FGF artışının ereksiyon mekanizmaları için koruyucu etki gösterdiği, düz kas atrofisini önlediği, intrakavernöz basıncı arttırdığı, ICP mean / OAKB oranını arttırdığı tespit edilmiştir (190).

Xie ve ark. hiperkolesterolemik tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada intrakavernozal rekombinant bazik fibroblast büyüme faktörü (rbFGF) 'nın kavernoza dokular içerisine enjeksiyonu sonrası tavşanlarda FGF ile birlikte VEGF düzeyinin de arttığı ve NOS düzeyinin arttığı görülmüştür (191).

Yang ve ark. yaşlı ve genç ratların kavernoza dokularının ve elektrofizyolojik olarak intrakavernozal basınçlarının değerlendirdikleri bir çalışmalarında; yaşlı ratlarda intrakavernozal basınç ve bFGF değerleri düşük, genç ratlarda ise intrakavernozal basınç ve bFGF değerleri yüksek bulunmuştur. Yaşlı ratlarda azalmış bFGF'nin kavernoza düz kas içeriğinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (192).

Ball ve ark. ratlarda kavernoöz sinir hasarı sonrası onarım ile ilgili yaptıkları bir çalışmada FGF-1'in onarımı hızlandırdığına dair sonuçlar bulunmuştur (193).

Literatür detaylı araştırıldığında erektile fonksiyonlar üzerine bFGF'nin olumlu etkileriyle ilgili çok fazla yayın görüldü. Bu nedenle çalışmamızda birçok Fibroblast Büyüme Faktörü ile etkileşime giren FGF reseptörlerinin yerine ELISA ile gruplar arasında bFGF farklılığı, immunohistokimyasal yöntem ile FGF-1 farklılığı incelendi.

Çalışmada grupların ELISA ile FGF-2 (Bazik FGF) düzeyleri ve immunohistokimyasal olarak ise FGF-1 (Asidik FGF) yoğunluğu değerlendirildi. Grup 1, 2 ve 5 in ortalama FGF-2 değerleri benzer düzeyde olup aralarında istatistiki fark yoktur ve diğer iki gruptan belirgin yüksek bulunmuştur. Grup 3 ve 4'ün ortalama FGF-2 değerleri benzer düzeyde ve aralarında istatistiki fark yoktur. Bu verilerle iskemi (priapizm) sonrası kronik dönemde FGF-2'nin azaldığı görülmektedir. FGF-2'nin kavernoöz dokular için koruyucu etkisinin olduğunu, azalmasının ise profibrotik süreçte rol alabildiği düşünüldü. Nitekim FGF-2 ile ELISA ile ölçülen PDGFR- β arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki (**r: -0,516**), MDA arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki (**r: -0,486**) ve trikrom ile fibrozis değerlendirmesi arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı. (**r: -0,491**). Ereksiyon mekanizmasının karmaşık yapısı içerisinde FGF-2'nin de rol alabileceğini ve ileriye yönelik çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmadaki grupların immunhistokimyasal olarak ortalama FGF-1 düzeyleri değerlendirildiği zaman grup 2 ve 5'te aynı düzeyde olduğu grup 1'in ise bu 2 gruptan anlamlı farklılık oluşturmayacak düzeyde düşük olduğu görüldü. Grup 3 ve grup 4'te diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek oranda FGF1 yoğunluğu saptandı. Grup 3 yoğunluğu ise grup 4'ten anlamlı derecede yüksekti. Mevcut verilerle FGF1'in priapizm sonrası kronik dönemde artışa geçtiği görülmektedir. FGF1'in VEGF benzeri antifibrotik bir mekanizmayla mı yoksa fibrotik süreçte görev alması nedenli mi artışa geçtiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Fibrotik süreçte yer almasıyla bilinen MDA ile (**r: 0,529**), ELISA ile değerlendirilen PDGFR- β ile (**r: 0,648**) ve trikrom ile fibrozis değerlendirmesi arasında (**r:0,650**) orta düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon vardır. FGF1'in muhtemelen fibrotik mekanizmada yer aldığı düşünülmektedir. İleride yapılacak biyokimyasal analizler

veya diğ er yöntemler uygulanarak FGF1'in penil dokular üzerine etkileri araştırılması gerekmektedir. Nintedanibin priapizm varlığında FGF1 düzeyini düşürdüğü priapizm yokluğunda ise anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmektedir. Gruplar arasındaki elektrofizyoljik çalışma sonuçlarına bakılarak gruplar arasındaki farklılık FGF1 düzeyi ile tek başına açıklanamaz.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Akciğer için antifibrotik etkili olan Nintedanib penil dokular için iskemi öyküsü varlığında profibrotik etkili olup, iskemi öyküsü olmayanlarda ereksiyon kusuruna yol açabildiği tespit edildi.

Nintedanib ile tedaviye başlanılmadan önce hastaların erektile disfonksiyon yönünden değerlendirilmesinin doğru olacağı tarafımızca düşünülmektedir. Erektile disfonksiyonu olanlarda ve sağlıklı bir ereksiyon beklentisi olanlarda Nintedanib kullanım endikasyonu olması durumunda Nintedanib yerine başka ilaçların tedavi için değerlendirilmelisinin doğru olacağını düşünmekteyiz.

Nintedanib kullananlar priapizm geçirirse ilaca devam etmeleri durumunda priapizm sonrası erektile disfonksiyon ihtimali ilacı kullanmayanlara göre belirgin derecede yüksek olabilme ihtimali vardır.

Priapizm öyküsü ile gelen kişilerde anamnezlerinde Nintedanib kullanımı sorgulanmalı ve priapizm sonrası dönemde ilacın kullanılmaması veya ilaç değişikliği tavsiye edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Rodriguez-Portal JA. Efficacy and Safety of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update. *Drugs in R&D*. 2018;18(1):19-25.
2. Van Cutsem E, Yoshino T, Lenz HJ, Lonardi S, Falcone A, Limon ML, et al. Nintedanib for the treatment of patients with refractory metastatic colorectal cancer (LUME-Colon 1): a phase III, international, randomized, placebo-controlled study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(9):1955-63.
3. Can Ş. Klasik yunan mitolojisi: İnkılap ve Aka Kitabevleri Koll. Şti.; 1963.
4. Cherian J, Rao AR, Thwaini A, Kapasi F, Shergill IS, Samman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(964):89-94.
5. Hinman F. Priapism: Report of cases and a clinical study of the literature with reference to its pathogenesis and surgical treatment. *Annals of surgery*. 1914;60(6):689-716.
6. Bochinski DJ, Deng DY, Lue TF. The treatment of priapism--when and how? *International journal of impotence research*. 2003;15 Suppl 5:S86-90.
7. Papadopoulos I, Kelami A. Priapus and priapism. From mythology to medicine. *Urology*. 1988;32(4):385-6.
8. Lue T, Giuliano F, Khoury S, Rosen R. Clinical manual of sexual medicine sexual dysfunctions in men 2003.
9. Bookstein JJ, Lang EV. Penile magnification pharacoarteriography: details of intrapenile arterial anatomy. *AJR American journal of roentgenology*. 1987;148(5):883-8.
10. Mundy A, Healy J. Muscles and fasciae of the perineum: true pelvis, pelvic floor and perineum. *Gray's Anatomy*. 39th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. p1365-71.
11. Lue TF. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: J.Wein A, editor. *Campbell-Walsh Üroloji*. 10th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014. p. 690.

12. Devine CJ, Angermeier K. Anatomy of the penis and male perineum, AUA Update Series1994. 10 p.
13. Bare RL, DeFranzo A, Jarow JP. Intraoperative arteriography facilitates penile revascularization. The Journal of urology. 1994;151(4):1019-21.
14. Redman J. Anatomy of the genitourinary system. In: Gillenwater J, Grayhack J, Howards S, Duckett J, editors. Adult and Pediatric Urology. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1991. p. 3-62.
15. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sisistemin Anatomisi. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Üroloji. 10th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 65.
16. Lue TF. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Üroloji. 10th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 692.
17. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sistemin Anatomisi. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Üroloji. 10th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 67.
18. Williams P, Warwick R, Dyson M, Bannister L. Gray's Anatomy. 37th edn., churchill Livingstone. 37th ed. Edinburg, London: Churchill Livingstone; 1989. p. 856.
19. Lue TF. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 694.
20. Lue TF. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 688-706.
21. Sattar AA, Salpigidis G, Schulman CC, Wespes E. [Relationship between intrapenile O2 lever and quantity of intracavernous smooth muscle fibers: current physiopathological concept]. Acta urologica Belgica. 1995;63(1):53-9.
22. Anafarta K, Gülpınar Ö. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. Temel Üroloji. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p. 1099.

23. Anafarta K, Gülpınar Ö. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. Temel Üroloji. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p. 1100.
24. Anafarta K, Gülpınar Ö. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. Temel Üroloji. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p. 1099-101.
25. Lue TF. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Erektıl Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Üroloji. 10th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 697.
26. Schmidt MH, Valatx JL, Sakai K, Fort P, Jouvett M. Role of the lateral preoptic area in sleep-related erectile mechanisms and sleep generation in the rat. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2000;20(17):6640-7.
27. Lue TF. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Erektıl Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Üroloji. 10th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 688.
28. Anafarta K, Gülpınar Ö. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. Temel Üroloji. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p. 1101.
29. Anafarta K, Gülpınar Ö. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. Temel Üroloji. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p. 1102.
30. Anafarta K, Gülpınar Ö. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. Temel Üroloji. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p. 1103.
31. Melis MR, Stancampiano R, Gessa GL, Argiolas A. Prevention by morphine of apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning: site of action in the brain. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 1992;6(1):17-21.
32. Danjou P, Alexandre L, Warot D, Lacomblez L, Puech AJ. Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. British journal of clinical pharmacology. 1988;26(6):733-9.

33. Foreman MM, Hall JL, Love RL. The role of the 5-HT₂ receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life sciences*. 1989;45(14):1263-70.
34. Clark JT, Smith ER, Davidson JM. Evidence for the modulation of sexual behavior by alpha-adrenoceptors in male rats. *Neuroendocrinology*. 1985;41(1):36-43.
35. Argiolas A. Oxytocin stimulation of penile erection. Pharmacology, site, and mechanism of action. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992;652:194-203.
36. Rehman J, Christ G, Alyskewycz M, Kerr E, Melman A. Experimental hyperprolactinemia in a rat model: alteration in centrally mediated neuroerectile mechanisms. *International journal of impotence research*. 2000;12(1):23-32.
37. Broderick GA. Priapizm. In: Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh Üroloji*. 10th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 749.
38. Bedir S, Kilciler M. Priapizm. In: Kilciler M, editor. *Ürolojik Aciller*. 1st ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2015. p. 109-10.
39. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism (European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands). 2019. p. 46.
40. Goldstein I. Medical and surgical management of clitoral priapism. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(12):2838-41.
41. Siddiqua SS, Khan AI, Ahsan K, Pathan FH. Priapism of the Newborn - A Case Report. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2015;24(3):624-7.
42. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebreton T, Levine L, et al. Priapism. *The journal of sexual medicine*. 2004;1(1):116-20.
43. Bedir S, Kilciler M. Priapizm. In: Kilciler M, editor. *Ürolojik Aciller*. 1st ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2015. p. 110.
44. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(1 Pt 2):476-500.

45. Kuefer R, Bartsch G, Jr., Herkommer K, Kramer SC, Kleinschmidt K, Volkmer BG. Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism. *International journal of impotence research*. 2005;17(2):109-13.
46. Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, Greenfield A, Krane RJ. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. *The Journal of urology*. 1990;143(1):129-32.
47. Steers WD, Selby JB, Jr. Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. *The Journal of urology*. 1991;146(5):1361-3.
48. Todd NV. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal cord*. 2011;49(10):1033-5.
49. Çiftçi S, Çulha MS. Priapizm. In: Seçkiner İ, Bayrak Ö, editors. *Güncel Üroloji*. 1st ed. İstanbul: Türk Üroloji Derneği; 2016. p. 81-2.
50. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism (European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands). 2019. p. 56.
51. Alan C, Esen A, Alici B, Kaçağan C, Özkara H, Üre İ. Üreme ve Seksüel Disfonksiyon. In: Tekgül S, Türkeri L, Esen A, Alici B, editors. *Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı*. 2th ed. Ankara: Ürolojik Cerrahi Derneği; 2016. p. 203.
52. Bedir S, Kilciler M. Priapizm. In: Kilciler M, editor. *Ürolojik Aciller*. 1st ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2015. p. 112-3.
53. Broderick GA. Priapizm. In: Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh Üroloji*. 10th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014. p. 751.
54. Routledge PA, Shetty HG, White JP, Collins P. Case studies in therapeutics: warfarin resistance and inefficacy in a man with recurrent thromboembolism, and anticoagulant-associated priapism. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;46(4):343-6.
55. Duggan ML, Morgan C, Jr. Heparin: a cause of priapism? *Southern medical journal*. 1970;63(10):1131-4.
56. Law MR, Copland RF, Armitstead JG, Gabriel R. Labetalol and priapism. *British medical journal*. 1980;280(6207):115.

57. Rayner H, May S, Walls J. Drug points: Penile erection due to nifedipine. *British medical journal*. 1988;296(6615):137.
58. Funderburk SJ, Philippart M, Dale G, Cederbaum SD, Vyden JK. Letter: Priapism after phenoxybenzamine in a patient with Fabry's disease. *The New England journal of medicine*. 1974;290(11):630-1.
59. Mutlu N, Ozkurkcugil C, Culha M, Turkan S, Gokalp A. Priapism induced by chlorpromazine. *International journal of clinical practice*. 1999;53(2):152-3.
60. Abber JC, Lue TF, Luo JA, Juenemann KP, Tanagho EA. Priapism induced by chlorpromazine and trazodone: mechanism of action. *The Journal of urology*. 1987;137(5):1039-42.
61. Merkin TE. Priapism as a sequela of chlorpromazine therapy. *Jacep*. 1977;6(8):367-8.
62. Carson CC, 3rd, Mino RD. Priapism associated with trazodone therapy. *The Journal of urology*. 1988;139(2):369-70.
63. Yeragani VK, Gershon S. Priapism related to phenelzine therapy. *The New England journal of medicine*. 1987;317(2):117-8.
64. Rosen SI, Hanno PM. Clozapine-induced priapism. *The Journal of urology*. 1992;148(3):876-7.
65. Ziegler J, Behar D. Clozapine-induced priapism. *The American journal of psychiatry*. 1992;149(2):272-3.
66. de Nesnera A. Successful treatment with clozapine at higher doses after clozapine-induced priapism. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(11):1394-5.
67. Avisrro MU, Fernandez IA, Sanchez AS, Garcia-Pando AC, Arias LM, del Pozo JG. Doxazosin and priapism. *The Journal of urology*. 2000;163(1):238.
68. Vaidyanathan S, Soni BM, Singh G, Sett P, Krishnan KR. Prolonged penile erection association with terazosin in a cervical spinal cord injury patient. *Spinal cord*. 1998;36(11):805.
69. Dodds PR, Batter SJ, Serels SR. Priapism following ingestion of tamsulosin. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2302.
70. Banos JE, Bosch F. Prazosin-induced priapism. *British journal of urology*. 1989;64(2):205-6.

71. Shergill IS, Pranesh N, Hamid R, Arya M, Anjum I. Testosterone induced priapism in Kallmann's syndrome. *The Journal of urology*. 2003;169(3):1089.
72. Lomas GM, Jarow JP. Risk factors for papaverine-induced priapism. *The Journal of urology*. 1992;147(5):1280-1.
73. Soler JM, Previnaire JG, Mieusset R, Plante P. Oral midodrine for prostaglandin e1 induced priapism in spinal cord injured patients. *The Journal of urology*. 2009;182(3):1096-100.
74. Metawea B, El-Nashar AR, Gad-Allah A, Abdul-Wahab M, Shamloul R. Intracavernous papaverine/phentolamine-induced priapism can be accurately predicted with color Doppler ultrasonography. *Urology*. 2005;66(4):858-60.
75. Dubin NN, Razack AH. Priapism: ecstasy related? *Urology*. 2000;56(6):1057.
76. King SH, Hallock M, Strote J, Wessells H. Tadalafil-associated priapism. *Urology*. 2005;66(2):432.
77. Sur RL, Kane CJ. Sildenafil citrate-associated priapism. *Urology*. 2000;55(6):950.
78. Arduini GAO, Trovo de Marqui AB. Prevalence and Characteristics of Priapism in Sickle Cell Disease. *Hemoglobin*. 2018;42(2):73-7.
79. Chinegwundoh FI, Smith S, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9:Cd004198.
80. Yuan C, Quinn E, Kucukal E, Kapoor S, Gurkan UA, Little JA. Priapism, hemoglobin desaturation, and red blood cell adhesion in men with sickle cell anemia. *Blood cells, molecules & diseases*. 2019;79:102350.
81. Kumar P, Rahman K, Kumari S, Singh MK, Gupta R, Nityanand S. Priapism as a rare presentation of chronic myeloid leukemia. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2018;14(6):1442-3.
82. Sun HH, Zhang JH, DeWitt-Foy M, Waldron M, Mukherjee S, Montague DK. Urologic Management of Priapism Secondary to Chronic Myeloid Leukemia. *Urology*. 2019;125:24-8.
83. Ergenc H, Varim C, Karacaer C, Cekdemir D. Chronic myeloid leukemia presented with priapism: Effective management with prompt leukapheresis. *Nigerian journal of clinical practice*. 2015;18(6):828-30.

84. Huei TJ, Lip HT, Shamsuddin O. A rare presentation of chronic myeloid leukaemia with priapism treated with corporoglandular shunting. *The Medical journal of Malaysia*. 2018;73(6):420-2.
85. Panwar VK, Mavuduru RS, Devana SK, Vaiphei K, Bora GS. Priapism with penile gangrene: An unusual presentation of multiple myeloma. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*. 2017;33(3):251-2.
86. Sahu KK, Mishra K, Dhibar DP, Ram T, Kumar G, Jain S, et al. Priapism as the Presenting Manifestation of Multiple Myeloma. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2017;33(1):133-6.
87. Flanagan NG, Jain A, Ridway JC. Priapism in myeloma. *Clinical and laboratory haematology*. 1987;9(2):209-10.
88. Thuret I, Bardakdjian J, Badens C, Wajcman H, Galacteros F, Vanuxem D, et al. Priapism following splenectomy in an unstable hemoglobin: hemoglobin Olmsted beta 141 (H19) Leu-->Arg. *American journal of hematology*. 1996;51(2):133-6.
89. Mallat NS, Wehbe D, Haddad A, Cappellini MD, Marcon A, Koussa S, et al. Priapism, an emerging complication in beta-thalassemia intermedia patients. *Hemoglobin*. 2014;38(5):351-4.
90. Hacker HW, Schwoebel MG, Szavay PO. Nonischemic Priapism in Childhood: A Case Series and Review of Literature. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2018;28(3):255-60.
91. Montalban J, Lozano P, Lu L, Gonzalez A. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and priapism]. *Medicina clinica*. 1986;87(9):394.
92. Lind J, Mackay A, Withers SJ. Henoch-Schonlein purpura and priapism. *Journal of paediatrics and child health*. 2002;38(5):526-7.
93. Gross EM, Levin PD, Landau EH. Post-splenectomy veno-occlusive priapism in a child with idiopathic thrombocytopenic purpura. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2002;4(11):1084-5.
94. Lapan DI, Graham AR, Bangert JL, Boyer JT, Conner WT. Amyloidosis presenting as priapism. *Urology*. 1980;15(2):167-70.

95. Munoz Velez D, Rebassa Llull M, Conte Visus A, Ozonas Moragues M. [Low-flow priapism associated with systemic lupus erythematosus and nephrotic syndrome]. *Archivos espanoles de urologia*. 2000;53(10):929-30.
96. Backenroth R, Landau EH, Goren M, Raas-Rothschild A. Fabry disease and G6PD in three family members with priapism: is the nitric oxide pathway to blame? *The journal of sexual medicine*. 2010;7(4 Pt 1):1588-91.
97. Labarthe F, de Bodman C, Maruani A, Szwarc C, Froissart R, Lorette G, et al. [Priapism: a severe paediatric complication of Fabry disease]. *La Revue de medecine interne*. 2010;31 Suppl 2:S217-9.
98. Endres W, Shin YS, Rieth M, Block T, Schmiedt E, Knorr D. Priapism in Fabry's disease during testosterone treatment. *Klinische Wochenschrift*. 1987;65(19):925.
99. Sengupta N, Pandit K, Mukherjee S. Priapism in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2001;49:383.
100. Shih WV, Wong C. Priapism and hemodialysis: Case report and literature review. *Clinical nephrology*. 2018;90(1):64-70.
101. Brown JA, Nehra A. Erythropoietin-induced recurrent veno-occlusive priapism associated with end-stage renal disease. *Urology*. 1998;52(2):328-30.
102. Gerstenbluth RE, Kick PS, Srodes AD, Seftel AD. Priapism secondary to hypertriglyceridemia. *The Journal of urology*. 2003;169(3):1088.
103. Barrett-Campbell O, Petkovska I, Slovin SF. Malignant priapism in metastatic prostate cancer: A late event occurring early. *Urology case reports*. 2018;19:1-3.
104. Kamaleshwaran KK, Balasundararaj BKP, Jose R, Shinto AS. Penile Metastasis from Prostate Cancer Presenting as Malignant Priapism Detected Using Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Indian journal of nuclear medicine : IJNM : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2018;33(1):57-8.
105. da Silva Gaspar SR, Nunes A, Dias JS, Lopes T. Malignant priapism: Penile metastasis originating on a primary prostate adenocarcinoma. *Urology annals*. 2015;7(3):391-5.

106. Kitsukawa S, Kinn T, Yoshida T, Yonese J, Izutami T, Fukui I, et al. [Successful multidisciplinary treatment for bladder cancer with priapism. A case report]. *Nihon Hinyokika Gakkai zasshi The japanese journal of urology*. 1998;89(9):788-91.
107. Hettiarachchi JA, Johnson GB, Panageas E, Drinis S, Konno S, Das AK. Malignant priapism associated with metastatic urethral carcinoma. *Urologia internationalis*. 2001;66(2):114-6.
108. Inamoto T, Azuma H, Iwamoto Y, Sakamoto T, Katsuoka Y. A rare case of penile metastasis of testicular cancer presented with priapism. *Hinyokika kiyo Acta urologica Japonica*. 2005;51(9):639-42.
109. Jiang H, Zhu XW, Shi SF, Xie LP, Teng XD, Chen ZD, et al. Malignant priapism secondary to testicular tumor. *Chinese medical journal*. 2009;122(15):1839-40.
110. Patel K, Lamb BW, Hawkesford K, Peters JL. Acute scrotal pain and priapism: an early sign of progression in metastatic renal cell carcinoma? *BMJ case reports*. 2015;2015.
111. Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, Vitali A. Malignant priapism due to a huge renal carcinoma. *European urology*. 1992;21(2):169-71.
112. Park JC, Lee WH, Kang MK, Park SY. Priapism secondary to penile metastasis of rectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(33):4209-11.
113. Guo LC, Li G, Wang XM, Zhang M, Huang JA, Chen YB. Penile metastases from primary lung cancer: Case report and literature review. *Medicine*. 2017;96(26):e7307.
114. Santananukarn M, Pasutharnchat N. Isolated intermittent neurogenic priapism: an unusual presentation in degenerative lumbar spinal stenosis. *BMJ case reports*. 2019;12(4).
115. Brabec J, Chaudhary S, Ng YT. Ictal priapism as an autonomic manifestation of Panayiotopoulos syndrome. *Journal of child neurology*. 2013;28(12):1686-8.
116. Tian Z, Chen Y, Yan W. Clinical features of rabies patients with abnormal sexual behaviors as the presenting manifestations: a case report and literature review. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):679.

117. Bakshi SK, Pardiwalla FK. Vivax malaria causing priapism. The Journal of the Association of Physicians of India. 1992;40(7):484.
118. Bedir S, Kilciler M. Priapizm. In: Kilciler M, editor. Ürolojik Aciller. 1st ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2015. p. 113-4.
119. Bedir S, Kilciler M. Priapizm. In: Kilciler M, editor. Ürolojik Aciller. 1st ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2015. p. 112.
120. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism (European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands). 2019. p. 51.
121. Winter CC. Priapism treated by modification of creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. The Journal of urology. 1979;121(6):743-4.
122. Winter CC. Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. Transactions of the American Association of Genito-Urinary Surgeons. 1977;69:31-2.
123. Winter CC. Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. Urology. 1976;8(4):389-91.
124. Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, Chi T, Lue TF. T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. The Journal of urology. 2009;181(4):1699-705.
125. Grayhack JT, McCullough W, O'Connor VJ, Jr., Trippel O. VENOUS BYPASS TO CONTROL PRIAPISM. Investigative urology. 1964;1:509-13.
126. Quackels R. Treatment of a case of priapism by cavernospongious anastomosis. Acta urologica Belgica. 1964;32:5-13.
127. Barry JM. Priapism: treatment with corpus cavernosum to dorsal vein of penis shunts. The Journal of urology. 1976;116(6):754-6.
128. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism (European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands). 2019. p. 49.

129. Rees RW, Kalsi J, Minhas S, Peters J, Kell P, Ralph DJ. The management of low-flow priapism with the immediate insertion of a penile prosthesis. *BJU international*. 2002;90(9):893-7.
130. Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, Karakiulakis G, Tamm M, Seidel P, et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory research*. 2014;15:157.
131. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2015;45(5):1434-45.
132. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *The European respiratory journal*. 2010;35(3):496-504.
133. Grillo F, Florio T, Ferrau F, Kara E, Fanciulli G, Faggiano A, et al. Emerging multitarget tyrosine kinase inhibitors in the treatment of neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-related cancer*. 2018;25(9):R453-r66.
134. Van Cutsem E, Yoshino T, Lenz HJ, Lonardi S, Falcone A, Limon ML, et al. Nintedanib for the treatment of patients with refractory metastatic colorectal cancer (LUME-Colon 1): a phase III, international, randomized, placebo-controlled study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(9):1955-63.
135. Kelly M, Kolb M, Bonniaud P, Gauldie J. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(1):39-49.
136. Vaillant P, Menard O, Vignaud JM, Martinet N, Martinet Y. The role of cytokines in human lung fibrosis. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. 1996;51(2):145-52.
137. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(6):788-824.

- 138.Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2014;349(2):209-20.
- 139.Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9842):680-8.
- 140.Erdemir F, Firat F, Markoc F, Atilgan D, Parlaktas BS, Kuyucu YE, et al. The effect of pentoxifylline on penile cavernosal tissues in ischemic priapism-induced rat model. *International urology and nephrology*. 2014;46(10):1961-7.
- 141.Burnett AL, Wesselmann U. History of the neurobiology of the pelvis. *Urology*. 1999;53(6):1082-9.
- 142.Langley JN. On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. *The Journal of physiology*. 1905;33(4-5):374-413.
- 143.Lewis JE, Walker DF, Beckett SD, Vachon RI. Blood pressure within the corpus cavernosum penis of the bull. *Journal of reproduction and fertility*. 1968;17(1):155-6.
- 144.Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, Tanagho EA. Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence. *The Journal of urology*. 1984;131(2):273-80.
- 145.Quinlan DM, Nelson RJ, Partin AW, Mostwin JL, Walsh PC. The rat as a model for the study of penile erection. *The Journal of urology*. 1989;141(3):656-61.
- 146.Mehta N, Sikka S, Rajasekaran M. Rat as an animal model for male erectile function evaluation in sexual medicine research. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(6):1278-83.
- 147.Zhao S, Kang R, Deng T, Luo L, Wang J, Li E, et al. Comparison of two cannulation methods for assessment of intracavernosal pressure in a rat model. *PloS one*. 2018;13(2):e0193543.
- 148.La Favor JD, Fu Z, Venkatraman V, Bivalacqua TJ, Van Eyk JE, Burnett AL. Molecular Profile of Priapism Associated with Low Nitric Oxide Bioavailability. *Journal of proteome research*. 2018;17(3):1031-40.

149. Rehman J, Chenven E, Brink P, Peterson B, Walcott B, Wen YP, et al. Diminished neurogenic but not pharmacological erections in the 2- to 3-month experimentally diabetic F-344 rat. *The American journal of physiology*. 1997;272(4 Pt 2):H1960-71.
150. Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, et al. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;26(3):362-9.
151. Casini AF, Ferrali M, Pompella A, Maellaro E, Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene-intoxicated mice. *The American journal of pathology*. 1986;123(3):520-31.
152. Aykac G, Uysal M, Yalcin AS, Kocak-Toker N, Sivas A, Oz H. The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*. 1985;36(1):71-6.
153. Cinar O, Bolat MS, Erdem S, Kaymaz E, Demirkiran ED, Girgin R, et al. The effect of an antifibrotic agent, pirfenidone, on penile erectile function in an experimental rat model of ischemic priapism. *International journal of impotence research*. 2020;32(2):232-8.
154. Aversa A, Basciani S, Visca P, Arizzi M, Gnessi L, Frajese G, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptors in rat corpus cavernosum: changes in expression after transient in vivo hypoxia. *The Journal of endocrinology*. 2001;170(2):395-402.
155. Zhong H, Bowen JP. Molecular design and clinical development of VEGFR kinase inhibitors. *Current topics in medicinal chemistry*. 2007;7(14):1379-93.
156. Calvanese L, Caporale A, Foca G, Iaccarino E, Sandomenico A, Doti N, et al. Targeting VEGF receptors with non-neutralizing cyclopeptides for imaging applications. *Amino acids*. 2018;50(2):321-9.
157. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.
158. Renzoni EA. Neovascularization in idiopathic pulmonary fibrosis: too much or too little? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(11):1179-80.

- 159.King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* (London, England). 2011;378(9807):1949-61.
- 160.Farkas L, Kolb M. Pulmonary microcirculation in interstitial lung disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(6):516-21.
- 161.Lee CG, Ma B, Takyar S, Ahangari F, Delacruz C, He CH, et al. Studies of vascular endothelial growth factor in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(6):512-5.
- 162.Chetta A, Zanini A, Foresi A, D'Ippolito R, Tipa A, Castagnaro A, et al. Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodelling in asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(11):1437-42.
- 163.Hamada N, Kuwano K, Yamada M, Hagimoto N, Hiasa K, Egashira K, et al. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2005;175(2):1224-31.
- 164.Papadopoulos N, Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Molecular aspects of medicine*. 2018;62:75-88.
- 165.Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine & growth factor reviews*. 2004;15(4):197-204.
- 166.Clark JG, Madtes DK, Raghu G. Effects of platelet-derived growth factor isoforms on human lung fibroblast proliferation and procollagen gene expression. *Experimental lung research*. 1993;19(3):327-44.
- 167.Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine & growth factor reviews*. 2005;16(2):139-49.
- 168.Satoh Y, Haraguchi R, Wright TJ, Mansour SL, Partanen J, Hajihosseini MK, et al. Regulation of external genitalia development by concerted actions of FGF ligands and FGF receptors. *Anatomy and embryology*. 2004;208(6):479-86.
- 169.Chen Y, Zhao M, Fu M, Yao W, Tang C. The role of calcineurin in the lung fibroblasts proliferation and collagen synthesis induced by basic fibroblast growth factor. *Chinese medical journal*. 2003;116(6):857-62.

170. Inoue Y, King TE, Jr., Tinkle SS, Dockstader K, Newman LS. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *The American journal of pathology*. 1996;149(6):2037-54.
171. Inoue Y, King TE, Jr., Barker E, Daniloff E, Newman LS. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangioleiomyomatosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(5):765-73.
172. Ramos C, Montano M, Becerril C, Cisneros-Lira J, Barrera L, Ruiz V, et al. Acidic fibroblast growth factor decreases alpha-smooth muscle actin expression and induces apoptosis in human normal lung fibroblasts. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2006;291(5):L871-9.
173. Yu ZH, Wang DD, Zhou ZY, He SL, Chen AA, Wang J. Mutant soluble ectodomain of fibroblast growth factor receptor-2 IIIc attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2012;35(5):731-6.
174. Burchardt M, Burchardt T, Chen MW, Shabsigh A, de la Taille A, Buttyan R, et al. Expression of messenger ribonucleic acid splice variants for vascular endothelial growth factor in the penis of adult rats and humans. *Biology of reproduction*. 1999;60(2):398-404.
175. Tomada N, Tomada I, Vendeira P, Neves D. Expression of vascular endothelial growth factor and angiopoietins in human corpus cavernosum. *BJU international*. 2010;105(2):269-73.
176. Neves D, Santos J, Tomada N, Almeida H, Vendeira P. Aging and orchidectomy modulate expression of VEGF receptors (Flt-1 and Flk-1) on corpus cavernosum of the rat. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1067:164-72.
177. Kwon MH, Park SH, Song KM, Ghatak K, Limanjaya A, Ryu DS, et al. Penile erection induces angiogenic, survival, and antifibrotic signals: molecular events associated with penile erection induced by cavernous nerve stimulation in mice. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2016;23(7):614-22.

- 178.Liu X, Lin CS, Graziottin T, Resplande J, Lue TF. Vascular endothelial growth factor promotes proliferation and migration of cavernous smooth muscle cells. *The Journal of urology*. 2001;166(1):354-60.
- 179.Park K, Ahn KY, Kim MK, Lee SE, Kang TW, Ryu SB. Intracavernosal injection of vascular endothelial growth factor improves erectile function in aged rats. *European urology*. 2004;46(3):403-7.
- 180.Lin CS, Ho HC, Chen KC, Lin G, Nunes L, Lue TF. Intracavernosal injection of vascular endothelial growth factor induces nitric oxide synthase isoforms. *BJU international*. 2002;89(9):955-60.
- 181.Kaya M, Soyer T, Ayva S, Cakmak M. Effect of penile tourniquet on growth factors in rat penile tissue. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2009;19(4):236-40.
- 182.Benarroch EE. Hypoxia-induced mediators and neurologic disease. *Neurology*. 2009;73(7):560-5.
- 183.Hung A, Vernet D, Xie Y, Rajavashisth T, Rodriguez JA, Rajfer J, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in smooth muscle cells from rat penile corpora cavernosa. *Journal of andrology*. 1995;16(6):469-81.
- 184.Pfeilschifter J. Platelet-derived growth factor inhibits cytokine induction of nitric oxide synthase in rat renal mesangial cells. *European journal of pharmacology*. 1991;208(4):339-40.
- 185.Schini VB, Durante W, Elizondo E, Scott-Burden T, Junquero DC, Schafer AI, et al. The induction of nitric oxide synthase activity is inhibited by TGF-beta 1, PDGFAB and PDGFBB in vascular smooth muscle cells. *European journal of pharmacology*. 1992;216(3):379-83.
- 186.Gentile V, Modesti A, La Pera G, Vasaturo F, Modica A, Prigiotti G, et al. Ultrastructural and immunohistochemical characterization of the tunica albuginea in Peyronie's disease and veno-occlusive dysfunction. *Journal of andrology*. 1996;17(2):96-103.

187. Rossini M, Cheunsuchon B, Donnert E, Ma LJ, Thomas JW, Neilson EG, et al. Immunolocalization of fibroblast growth factor-1 (FGF-1), its receptor (FGFR-1), and fibroblast-specific protein-1 (FSP-1) in inflammatory renal disease. *Kidney international*. 2005;68(6):2621-8.
188. Li L, Zhang S, Wei L, Wang Z, Ma W, Liu F, et al. FGF2 and FGFR2 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. *Oncology letters*. 2018;16(2):2490-4.
189. Yang J, Zhang Y, Zang G, Wang T, Yu Z, Wang S, et al. Adipose-derived stem cells improve erectile function partially through the secretion of IGF-1, bFGF, and VEGF in aged rats. *Andrology*. 2018;6(3):498-509.
190. Bae JH, Shrestha KR, Park YH, Kim IG, Piao S, Jung AR, et al. Comparison between subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor-hydrogel and intracavernous injection of adipose-derived stem cells in a rat model of cavernous nerve injury. *Urology*. 2014;84(5):1248.e1-7.
191. Xie D, Pippen AM, Odrionic SI, Annex BH, Donatucci CF. Intracavernosal basic fibroblast growth factor improves vasoreactivity in the hypercholesterolemic rabbit. *The journal of sexual medicine*. 2006;3(2):223-32.
192. Yang J, Wang T, Zhang Y, Xu H, Wang SG, Liu JH, et al. [Concentration of basic fibroblast growth factor in plasma and cavernous corpus of aged rat]. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences*. 2015;47(4):582-5.
193. Ball RA, Lipton SA, Dreyer EB, Richie JP, Vickers MA. Entubulization repair of severed cavernous nerves in the rat resulting in return of erectile function. *The Journal of urology*. 1992;148(1):211-5.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 10.01.2019
TOPLANTI NO : 2019/01

- 2- Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-02-10/01 Protokol no'lu "Antifibrotik Ajan Nintedanibin Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Priapizm Modeli Üzerine Etkileri" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı