



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**İSKEMİK PRİAPİZMDE İNTRAKAVERNOZAL STROMAL VASKÜLER
FRAKSİYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ramazan Ömer Yazar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul/2025



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**İSKEMİK PRİAPİZMDE İNTRAKAVERNOZAL STROMAL VASKÜLER
FRAKSİYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ramazan Ömer Yazar

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul/2025

1. İÇİNDEKİLER

2. TEŞEKKÜR	V
3. SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
4. TABLO LİSTESİ	X
5. ŞEKİL LİSTESİ	XI
6. ÖZET	XIII
7. ABSTRACT	XV
8. GİRİŞ VE AMAÇ	17
9. GENEL BİLGİLER	20
9.1 PENİS ANATOMİSİ	20
9.1.1 Penisin Arteriyel Beslenmesi	21
9.1.2 Penisin Venöz Drenajı	24
9.1.3 Penisin Lenfatik Drenajı	26
9.1.4 Penisin Sinirsel Uyarımı	27
9.1.5 Fasiyal Yapılar ve Tabakalar	28
9.2 EREKSİYON FİZYOLOJİSİ	29
9.2.1 Penil Erektıl Fonksiyonun Moleküler Düzenlenmesi	29
9.2.2 Ereksiyonun Nörofizyolojisi	31
9.2.3 Penil Tümesans ve Detümesans	33
9.3 PRIAPİZM	34
9.3.1 Priapizm Tanımı ve Tarihçesi	34
9.3.2 Priapizm Epidemiyolojisi	35
9.3.3 Priapizm Etiyolojisi ve Patofizyolojisi	36
9.3.4 Priapizmin Tanısal Değerlendirilmesi	41
9.3.5 İskemik Priapizmin Tedavisi	44
10. GEREÇ VE YÖNTEMLER	55
10.1 ÇALIŞMA DİZAYNI VE PRIAPİZM MODELİNİN OLUŞTURULMASI	55
10.2 SVF İZOLASYONU VE İMMUNOFENOTİPİK ANALİZİ	58
10.3 ELEKTROFİZYOLOJİK BASINÇ ÖLÇÜMÜ	62
10.4 PENEKTOMİ VE KAVERNOZAL DOKU ÖRNEKLERİNİN ELDE EDİLMESİ	67
10.5 PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	67
10.5.1 Doku Fiksasyonu	67
10.5.2 Hematoksilen Eozin, Picro-Sirius, PAS ve Masson's Trikróm Boyaları ile Sıçan Penis Dokusunun Değerlendirilmesi	70
10.5.3 İmmünohistokimyasal Değerlendirme	71
10.6 RT-PCR DEĞERLENDİRİLMESİ	73
10.6.1 Dokuların Homojenizasyonu	73
10.6.2 RNA İzolasyonu ve Komplemanter Deoksiribonükleik Asit (cDNA) Sentezi	74
10.6.3 cDNA Sentezi Hazırlığı ve Protokolü	75
10.6.4 Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR Çalışması, Gen Ekspresyonlarının Belirlenmesi	75
10.7 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	76

11. BULGULAR	77
11.1 SHAM, PRIAPİZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA ELEKTROFİYOLOJİK DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	78
11.1.1 Grupların Elektrofizyolojik Değerlerinin Karşılaştırma Analizleri	78
11.1.2 Grupların Elektrofizyolojik Değerlerinin Çoklu Karşılaştırmaları	80
11.2 SHAM, PRIAPİZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA PCR BULGULARININ KARŞILAŞTIRMASI	81
11.2.1 Grupların PCR Bulgularının Karşılaştırma Analizleri.....	81
11.3 SHAM, PRIAPİZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA HİSTOPATOLOJİK DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	82
11.4 SHAM, PRIAPİZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA VEGF, BCL, e-NOS, n-NOS, i-NOS DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	84
11.5 SHAM, PRIAPİZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA EKSPRESYON DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	86
11.6 MASSON'S TRİKROM KAS/KOLLAJEN VE PİCRO-SİRİUS TİP 1/TİP 3 KOLLAJEN ORANLARININ HESAPLANMASI VE ANALİZ EDİLMESİ	88
12. TARTIŞMA.....	90
13. SONUÇ.....	103
14. KAYNAKÇA	104

2. TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca bana güç, sabır ve motivasyon bahşeden, her daim yolumu aydınlatan, zorlukları aşmamı sağlayan Yüce Allah’a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Varlıklarıyla her zaman arkamda duran, beni yetiştirip bugünlere getiren kıymetli annem Ayşe Yazar ve babam Tevfik Yazar ile her konuda yol gösteren ve destekleyen abim Yağızhan Yazar’a en içten teşekkürlerimi iletiyorum.

Tüm eğitim hayatım boyunca sağlanan imkânlarla beraber Türkiye Cumhuriyeti’nde doğup yaşamaktan ve Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde üroloji ihtisası yapma imkânı bulmaktan dolayı büyük mutluluk duyuyorum ve bunlar için minnettarım.

Tez konusunun seçiminde, çalışma dizaynında ve işleyişinde değerli görüş ve önerileriyle yardımcı olan Prof. Dr. Ateş Kadioğlu’na şükranlarımı sunarım. Tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu’na, çalışmalarım boyunca bana aktardığı bilgi ve tecrübeleriyle tezimin yönünü belirlememde büyük katkısı olduğu için en içten şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca bu süreçte özel olarak ilgilenerek her aşamada yol gösteren Doç. Dr. Aykut Çolakerol’a ve tezimin her aşamasında desteğini hissettiğim, akademik deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. İsmail Engin Kandıralı’ya da ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tezimin oluşmasında katkı ve rehberliklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Atilla Semerciöz, Doç. Dr. Murat Dinçer, Doç. Dr. Mustafa Zafer Temiz ve Doç. Dr. Gökhan Çil’e minnettarım.

Kök hücre hazırlanması ve uygulanması aşamalarında özveriyle destek veren Uzm. Dr. Yaşar Başağa’ya ve histoloji preparatlarının incelenmesi sürecinde mesai saatlerinin dışında bile yardımını eksik etmeyen Uzm. Dr. Şule Özsoy’a gönülden teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında her an bilgi ve deneyimlerine başvurabildiğim Uzm. Dr. Enes Kılıç’a ve özellikle deney aşamalarındaki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Günel

Özgür’e teşekkürlerimi sunuyorum. Klinik işleyişin aksamadan devam etmesinde bana yardımcı olan, başta Dr. Yunus Emre Düşünüş olmak üzere tüm asistan kardeşlerime de bu süreçte verdikleri emek ve anlayış için minnettarım.

Hayvan deneylerini gerçekleştirirken her türlü kolaylığı sağlayan, çalışmalarına destek veren Veteriner Hekim Duygu Sultan Oran, Yeliz Yurdagül, Göksel Danışman, Semih Kurucu ve Tuğba Sevipalma’ya da ayrıca teşekkür ederim.

Tez süreci boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili arkadaşlarım Bilal Demir, Muhammet Arif Kurşun, Melik Gazi Buzluk ve Halil İbrahim Altun’a da samimiyetleri ve dostlukları için içten teşekkür ederim.

Tezimi gerçekleştirme sürecinde emeği geçen ve desteklerini esirgemeyen herkese bir kez daha teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ramazan Ömer Yazar

Mart 2025 / İstanbul

3. SİMGELER VE KISALTMALAR

BADABEM: Bağcılar Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi

BCL: B-Hücre Lenfoma

BDNF: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör

cAMP: Siklik Adenosin Monofosfat

cDNA: Komplemanter Deoksiribonükleik Asit

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

COVID-19: Korona Virüs Hastalığı-2019

DNTP: Deoksiribonükleotid Trifosfat Karışımı

ED: Eretil Disfonksiyon

ESM: Ekstra Sellüler Matriks

G6PDH: Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz

GTP: Guanozin Trifosfat

H&E: Hematoksilen-Eozin

HADYEK: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü

HO: Hem Oksijenaz

ICP: İntrakavernozal Basınç

ICP basal: Bazal İntrakavernozal Basınç

ICP max: Maksimum İntrakavernozal Basınç

IDO: İndolamin 2-3 Dioksijenaz

IFN- γ : İnterferon Gama

IL-2: İnterlökin-2

IL-4: İnterlökin-4

IL-10: İnterlökin-10

İP: İskemik Priapizm

İKS VF: İntrakavernozal Stromal Vasküler Fraksiyon

MAP: Ortalama Arteriyel Basınç

MKH: Mezenkimal Kök Hücre

MMP: Matriks Metalloproteinazlar

MPG: Major Pelvik Gangliyon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NANC: Non-Adrenerjik, Non-Kolinerjik
NGF: Nöronal Büyüme Faktörü
NİP: Non-İskemik Priapizm
NO: Nitrik Oksit
NOS: Nitrik Oksit Sentez Enzimi
nNOS, NOS-I: Nöronal Nitrik Oksit Sentez Enzimi
e-NOS, NOS-III: Endotelyal Nitrik Oksit Sentez Enzimi
i-NOS, NOS-II: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentez Enzimi
OHH: Orak Hücre Hastalığı
OSS: Otonom Sinir Sistemi
pCO₂: Parsiyel Karbondioksit
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDE5: Fosfodiesteraz-5
PDE5i: Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü
PGE2: Prostaglandin E2
pH: Potansiyel Hidrojen
pO₂: Parsiyel Oksijen
PSS: Parasempatik Sinir Sistemi
qRT-PCR: Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR
RDU: Renkli Doppler Ultrasonografi
REM: Hızlı Göz Hareketi
RİP: Rekürren İskemik Priapizm
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SSS: Sempatik Sinir Sistemi
SVF: Stromal Vasküler Fraksiyon
TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TGF-Beta: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
Th1: T Helper-1
Th2: T Helper-2
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
TİP: Tekrarlayan İskemik Priapizm

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid



4. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Priapizm Nedenleri, Kaynak: Huang ve ark., 2009.....	38
Tablo 2. Priapizm Etiyolojisine Göre Kavernöz Kan Gazı ve Doppler Değerleri.....	43
Tablo 3. Şant Operasyonları	47
Tablo 4. Grupların Elektrofizyolojik Değerlerinin Anova Analizi Sonuçları.....	78
Tablo 5. Grupların Elektrofizyolojik Değerlerinin Tukey HSD ile Çoklu Karşılaştırması.....	80
Tablo 6. Grupların PCR Bulgularının Ortalama değerleri ve Standart sapmaları	81
Tablo 7. Grupların PCR Bulgularının Tukey HSD ile Çoklu Karşılaştırması.....	81
Tablo 8. Grupların Histopatolojik Değerlerinin (Inflamasyon, Fibrozis, Hücre Hasarı, Gramülasyon, Hipoplazi) Karşılaştırması.....	82
Tablo 9. Grupların İmmünohistokimyasal Çalışma Sonrası vegf, bcl, e-nos, n-nos, i-nos Değerlerinin Ki-Kare Analizi Sonuçları.....	84
Tablo 10. İmmünohistokimyasal Çalışma Sonrası Grupların Ekspresyon Değerlerinin Farklılaşması.....	86
Tablo 11. Gruplara Göre Masson's Trikom Kas/Kollajen ve Picro-Sirius Tip 1/Tip 3 Kollajen Oranlarının Anova Analizi İle İncelenmesi.....	88

5. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Penis longitudinal ve enine kesiti (netterimages.com)	21
Şekil 2. Henry Vandyke Carter - Henry Gray (1918) <i>Anatomy of the Human</i> , Bartleby.com: Gray's Anatomy, Sayfa 543.....	22
Şekil 3. Penisin koronal kesit görünümü. <i>Campbell Walsh Wein Urology, 12th Edition. Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male Reproductive System, Pages 1370-1389.e2, 2021.....</i>	23
Şekil 4. Penisin intrakavernöz ultrasonografik ve çizimsel görünümü.....	24
Şekil 5. Tümesansın temeli olarak subtunikal emisser venlerin anatomisi. Molodysky ve ark.....	25
Şekil 6. Penil venöz vasküler oluşumlar. Lue TF. "Erectile Dysfunction." <i>The New England Journal of Medicine</i> 2000, 342: 1802-1813.....	26
Şekil 7. Penisin Sinir Yapılanması.....	31
Şekil 8. Penil ereksiyon ve detümesans esnasında kan akımı ve intrakavernöz basınç değişimlerini gösteren yedi faz (Campbell-Walsh-Wein Üroloji, 12. Baskı).....	34
Şekil 9. Kavernöz aspirasyon ve irrigasyon için penise önerilen giriş yerleri. https://university.auanet.org/core/sexualmedicineandrology/priapism/index.cfm?&AU AID=01082509	45
Şekil 10. Priapizm cerrahi tedavisi giriş teknik yolları. https://university.auanet.org/core/sexualmedicineandrology/priapism/index.cfm?&AU AID=01082509	48
Şekil 11. Priapizm modeli için kullanılan 16F sonda ve vakum mekanizması için kullanılan çam uçlu enjektör.....	56
Şekil 12. Sıçan üzerinde oluşturulmuş priapizm modeli örneği.....	56
Şekil 13. Sıçan üzerinde oluşturulmuş priapizm modeli örneği.....	57
Şekil 14. Priapizm modeli oluşturulmuş tedavi grubundan bir sıçana İntrakavernozal SVF uygulaması.....	58
Şekil 15. Peritestiküler yağlı doku.....	59
Şekil 16. Perirenal yağlı doku.....	59
Şekil 17. GCELL doku ayırıcı cihazı.....	60
Şekil 18. SVF örneğinin flow sitometri ile gerçekleştirilen canlılık analizi.....	61

Şekil 19. SVF örneğinin flow sitometri ile gerçekleştirilen immunofenotipik analizleri. SVF örneğinde CD105 %12.66, CD90 %42.59, CD73 %18.54 ve CD45 %18.28. Histogram üzerinde hedef antikolar mavi, izotip antikoları (negatif kontrol) ise mor renk ile gösterilmiştir.	62
Şekil 20. Deney hayvanının pozisyonunun verilmesi.....	63
Şekil 21. <i>Arteria</i> Karotis ve <i>nervus</i> vagus diseksiyonu sonrası karotis arterin kanülizasyonu.....	64
Şekil 22. Üstte mavi Güçlendirici Ünite ve Veri Toplama Modülü. Altta stimülatör cihazı.....	65
Şekil 23. Prostat dorsolateralinde yer alan Major Pelvik Ganglion.....	66
Şekil 24. Bipolar elektrot ile askıya alınmış kavernöz sinir.....	66
Şekil 25. A. Hematoksilen & Eozin boyama ile sıçan penis dokusunun genel görünümü (x20) B. Masson's Trikrom boyaması ile sıçan penisinin genel görünümü (x20), korpus kavernozum (oklar) ve üretra (yıldız)	68
Şekil 26. Masson's Trikrom x40 korpus kavernozumdan kesit. Turuncu okla gösterilen mavi alan fibrotik doku. Yeşil okla gösterilen pembe alanlar kas	79
Şekil 27. Picro-Sirius x40 korpus kavernozumdan kesit. Yeşil okla gösterilen kırmızı alan tip 1 Kollajen, mavi okla gösterilen yeşil alan tip 3 kollajenin yoğunlaştığı doku...	70
Şekil 28. A. elastin, x20, B. elastin, x20, 1+ yoğunluk ve yaygınlık. C. elastin, x10 3+ yoğunluk ve yaygınlık. Mavi oklarla gösterilen bölgelerde siyah alanlar boyanmanın yoğun olduğu bölgeleri göstermekte.....	72
Şekil 29. A. bcl-2, x40 1+ yoğunluk ve yaygınlık, B. bcl-2, x40, 3+ yoğunluk ve yaygınlık. Mavi oklarla gösterilen kahverengi yoğunlukta bölgeler bcl-2 ekspresyonun daha yüksek olup boyanmanın arttığı alanları göstermekte.....	73
Şekil 30. A. e-NOS, x20, 1+ yoğunluk ve yaygınlık B. e-NOS, x20 3+ yoğunluk ve yaygınlık. Mavi oklarla gösterilen kahverengi yoğunlukta bölgeler e-NOS ekspresyonun daha yüksek olup boyanmanın arttığı alanları göstermekte.....	73
Şekil 31. Grupların ICP Bazal, Maksimum, Ortalama Değerlerinin Karşılaştırması.....	79
Şekil 32. Grupların ICP MAP Değerinin Karşılaştırması.....	80
Şekil 33. Grupların Masson's Trikom Kas/Fibrozis Oranlarının Karşılaştırması.....	89
Şekil 34. Grupların Picro-Sirius Tip 1/ Tip 3 Oranlarının Karşılaştırması.....	90

6. ÖZET

AMAÇ

Bu çalışma, deneysel iskemik priapizm modelinde intrakavernozal stromal vasküler fraksiyon (İKS VF) tedavisinin erektil fonksiyon, histopatolojik ve moleküler parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Toplam 24 erkek Wistar Albino sıçan üç gruba ayrılmıştır: Sham (n=8), priapizm (n=8) ve priapizm+İKS VF tedavi grubu (n=8). Priapizm ve priapizm+tedavi gruplarında bir saat süreyle iskemik priapizm modeli oluşturulmuştur. Tedavi grubuna, konstrüktör bandın çıkarılmasını takiben İKS VF uygulaması yapılmıştır. Dört haftalık takip sonunda, elektriksel stimülasyonla intrakavernozal basınç (ICP) ve ortalama arter basıncı (MAP) ölçümleri yapıldı. Penil dokularda inflamasyon, fibrozis, endotel bütünlüğü, NOS izoformları, BCL proteini ve çeşitli büyüme faktörlerine yönelik (NGF, BDNF, VEGF, TGF) histopatolojik ve moleküler analizler gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Priapizm grubunda, sham grubuna kıyasla ICP/MAP oranında anlamlı azalma, fibrozis ve endotel hasarında ise artış gözlenmiştir. Tedavi grubu, priapizm grubuna göre daha yüksek ICP/MAP değerleri ve daha düşük doku hasarı bulguları göstermiştir. İmmünohistokimyasal incelemelerde, BCL ailesi protein ve NOS izoform ekspresyonlarında priapizm grubunda belirgin değişiklikler izlenmiş; İKS VF uygulamasıyla bu parametrelerde kısmi iyileşme gözlenmiştir. NGF, BDNF, VEGF ve TGF gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonlarında tedavinin genel olarak kısmi fayda sağladığı, ancak istatistiksel olarak bazı parametrelerde anlamlı farklılıklara ulaşılmadığı görülmüştür.

SONUÇ

İKS VF tedavisi, deneysel iskemik priapizm modelinde erektil fonksiyonun korunmasına ve doku hasarının azaltılmasına yönelik potansiyel bir yaklaşım olarak dikkat çekmektedir. Özellikle ICP verilerindeki iyileşme ve histopatolojik değerlendirmelerde gözlenen fibrozis ve endotel hasarındaki azalma, İKS VF'nin klinik

uygulamalarda alternatif bir tedavi seçeneđi olarak değeriendirilebileceđini dűşündűrmektedir. Ancak molekűler düzeyde değeriendirilen bazı parametrelerde anlamlı iyileřmeler sađlanamamıřtır; bu nedenle tedavinin etkinliđinin daha geniř kapsamlı çalıřmalarda dođrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Priapizm, Kűk hűcre, Fibrozis



7. ABSTRACT

AIM

This study aimed to evaluate the effects of intracavernosal stromal vascular fraction (SVF) therapy on erectile function, as well as histopathological and molecular parameters, in an experimental ischemic priapism model.

MATERIALS AND METHODS

A total of 24 male Wistar Albino rats were divided into three groups: Sham (n=8), Priapism (n=7), and Priapism+SVF therapy (n=7). A one-hour ischemic priapism model was induced in both the Priapism and Priapism+SVF groups. In the treatment group, SVF was administered intracavernosally immediately after the constrictor band was removed. Following a four-week observation period, intracavernosal pressure (ICP) and mean arterial pressure (MAP) were measured using electrical stimulation. Penile tissues were then examined for inflammation, fibrosis, endothelial integrity, NOS isoforms, BCL protein, and various growth factors (NGF, BDNF, VEGF, TGF) via histopathological and molecular analyses.

RESULTS

In the Priapism group, ICP/MAP ratios were significantly lower compared to the Sham group, while fibrosis and endothelial damage were increased. The SVF therapy group demonstrated higher ICP/MAP values and reduced tissue damage markers relative to the Priapism group. Immunohistochemical analyses showed notable changes in BCL protein and NOS isoform expression in the Priapism group, with partial improvement observed following SVF treatment. Although SVF therapy provided some beneficial effects on the expression levels of NGF, BDNF, VEGF, and TGF, not all parameters reached statistical significance.

CONCLUSION

Intracavernosal SVF therapy appears to be a promising approach for preserving erectile function and reducing tissue damage in an experimental ischemic priapism

model. The observed improvements in ICP measurements and certain histopathological findings suggest that SVF could be considered as a potential treatment option in future clinical applications.

Key words: Priapism, Stem cell, Fibrosis



8. GİRİŞ VE AMAÇ

Priapizm, cinsel uyarılma ve arzu ile bağlantısı olmaksızın meydana gelen, genellikle dört saatten uzun süren ve kendiliğinden sonlanmayan penil ereksiyonla karakterize edilen bir klinik durum olarak tanımlanmaktadır (1). Her yaş grubunda görülebilmesine karşın, özellikle 40 yaş üzeri erkeklerde daha sık rastlanmaktadır (2). Bu durum, altta yatan mekanizmalara göre iki ana alt tipe ayrılır. En sık görülen form olan iskemik priapizm, venöz kan akışının kesintiye uğraması sonucu gelişir, genellikle ağrılıdır ve acil müdahale gerektirir (3). Uygulanan tedaviye rağmen, erektil disfonksiyon olasılığı yaklaşık %50 oranında devam etmektedir (4). Tedavi edilmeyen durumlarda kalıcı erektil disfonksiyon riski daha yüksektir. Non-iskemik priapizm, daha seyrek rastlanmakla birlikte, arteriyel kan akışının artışıyla bağlantılıdır, çoğunlukla ağrısızdır ve acil tedavi gerektirmez (5). Ayrıca, aralıklı (intermittent) priapizm adı verilen diğer bir alt grup, venöz drenaj bozulması nedeniyle iskemik priapizm olarak değerlendirilebilir, tekrarlayan ağrılı ereksiyonlarla karakterizedir ve sıklıkla orak hücre hastalığı veya hematolojik bozukluklarla ilişkilendirilir (3)(6). Priapizm, etiyojisine bağlı olarak uygun tanı ve tedavi gerektiren bir ürolojik acil durumdur; zamanında müdahale, erektil fonksiyonun korunmasında kritik öneme sahiptir.

İskemik priapizm, vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır ve kavernöz cisimlerde farklı etiyojilerin neticesinde venöz kanın stazına bağlı olarak gelişen bir çeşit kompartman sendromudur. En sık görülen etiyojiler arasında hematolojik nedenler ve bunlardan başlıca orak hücreli anemi, farmakolojik ajanlar(örneğin intrakavernöz vazodilatör ilaç kullanımı), travma(örneğin perineal, penil travmalar), neoplazi(örneğin prostat kanseri), nörolojik temelli hastalıklar(örneğin lomber disk hernisi), enfeksiyonlar(ürogenital bölgeyi etkileyen prostatit, üretrit gibi) bulunmaktadır (7).

İskemik priapizm, akut dönemde başlıca şikayet şiddetli ağrı olmasıyla beraber ilerleyen dönemlerde erektil disfonksiyona yol açabilir. Erektil disfonksiyonun önlenmesinde en etkili yöntem, iskemik priapizm vakalarına erken müdahalede bulunmaktır. İlk 12 saat içinde gerçekleşen priapizm olgularında mikroskopik düzeyde

kavernöz dokuda inflamasyon ve endotel hasarı gibi değişiklikler gözlenirken, 12 saatten sonra geri dönüşsüz hasara neden olacak kavernöz düz kas yıkımı başlamaktadır (8) Bu yıkım ile uzun dönemde meydana gelen fibrotik değişimlerin bir sonucu olarak, 24 saatten uzun süren iskemik priapizm vakalarının %90'ında erektil işlev bozukluğu gelişimi gözlenmektedir (9).

Erken dönemde müdahale edilmediğinde, priapizm ve sonrasında gelişen erektil disfonksiyon (ED) patofizyolojisi temelinde hipoksik ortam ve reperfüzyon hasarı kavernöz dokunun yapısal bütünlüğünü bozar. Sonuç olarak, fibrotik değişiklikler erektil fonksiyonun kalıcı olarak kaybına neden olabilir. Bu nedenle, iskemik priapizmin tanınması ve hızlı bir şekilde tedavi edilmesi, uzun vadeli komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Kök hücreler, kemik iliği, yağ dokusu, periost gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilen ve hedef dokuda farklılaşarak hasarlı veya özel fonksiyon gerektiren hücre tiplerini oluşturabilen çok yönlü hücrelerdir (10). Özellikle mezenkimal kök hücreler(MKH) olmak üzere, bunların kalp (11), akciğer (12), karaciğer (13), böbrek (14) gibi çeşitli dokularda hastalıklarda meydana gelebilen fibrozisi azalttığına ve doku fonksiyonunu artırdığına dair birçok deneysel çalışma yapılmıştır. MKH'nın hangi mekanizma ile doku iyileşmesinde rol aldığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda MKH'nin doğrudan hücre farklılaşmasından ziyade, salgıladıkları veya salgılanmasına neden olduğu faktörlerin parakrin etkisi ile dolaylı olarak doku iyileşmesini modüle ettiği yönünde görüş bildirilmiştir (15)(16).

MKH'nın farklı dokularda fibrozisi önlediğinin gösterilmesi, penil dokuda fibrozis ile seyreden hastalıklarda kök hücre kullanımını akıllara getirmiştir. Son dekatta gerçekleştirilen birçok prelinik çalışmada diyabet (17), yaşlanma (18), kavernozal sinir hasarı (19), ve Peyronie hastalığı (20) sebebiyle oluşan fibrozis ve erektil disfonksiyonda, kök hücre tedavisi ile fonksiyonel ve histolojik iyileşmenin mümkün olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda hayvanlar üzerinde oluşturulmuş

priapizm modelinde MKH tedavisi denenmiş ve bundan olumlu sonuçlar elde edilmiştir (21).

MKH kültüre edilmesi için gereken birkaç günlük süre ve hücre elde etme süreçlerinin sadece fiziksel olarak değil ülkelere göre değişebilen yasalarca da zorlukları dolayısıyla, bu yöntemin akut priapizm tedavisinde pratik olarak uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Priapizmin neden olduğu hipoksi ve tedavi edilse dahi beraberinde gelen reperfüzyon hasarını minimize etmek ve hücre rejenarasyonunu teşvik etmek amaçlı akut durumlar hızlı müdahale gerektirmektedir. Bu nedenlerden dolayı MKH ve benzeri yöntemlerin kullanımı, akut priapizm tedavisinde pratik değildir ve daha çok uzun vadeli rejeneratif yaklaşımlar için değerlendirilmektedir. Ancak SVF gibi hızlı elde edilebilen hücre kaynaklarının akut dönemde sağlayabileceği potansiyel fayda araştırılmaya değerdir.

Kullanımı son yıllarda artan bir kök hücre çeşidi olan adipöz doku kaynaklı SVF, rejeneratif tıpta kültüre edilmesi gerekmeyen hızlı elde edilebilir önemli bir kök hücre kaynağıdır (22). SVF; MKH, endotel hücreleri, perisitler ve immün hücreler gibi çeşitli hücre popülasyonlarını içerir (23). Bu heterojen hücre topluluğu, doku onarımı ve rejenerasyon süreçlerinde potansiyel terapötik etkiler sunmaktadır (22). Özellikle, SVF'nin immünomodülatör ve anjiyojenik özellikleri, iskemik ve dejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. SVF şimdiye kadar yapılan çalışmalarda multiple skleroz (24), yanık yaraları (25), osteoartrit (26), intrinsik sfinkter yetmezliği (27), peyronie hastalığı (28), tendon yaralanmaları (29) gibi çok farklı hastalıklarda ve dokularda hücre yenilenmesi, parakrin etkiler, immunomodulasyon, anjiogenez ve vasküler destek ile iyileşmeyi desteklediği düşünülmektedir (30)(31). Ancak priapizm üzerinde SVF etkinliği daha önce incelenmemiştir.

İskemik priapizm gibi acil müdahale ve tedavi gerektiren bir patolojide SVF dışı kültür gerektiren kök hücre toplulukları incelenmiş olsa da, daha uygulanabilir olabilecek SVF priapizm modelinde incelenmemiştir.

SVF'nin kültür gerektirmeden hızlı elde edilebilir olması nedeniyle, akut priapizmde klinik olarak uygulanabilir bir seçenek olup olmadığının değerlendirilmesi bu çalışmanın temel amacıdır.

9. GENEL BİLGİLER

9.1 PENİS ANATOMİSİ

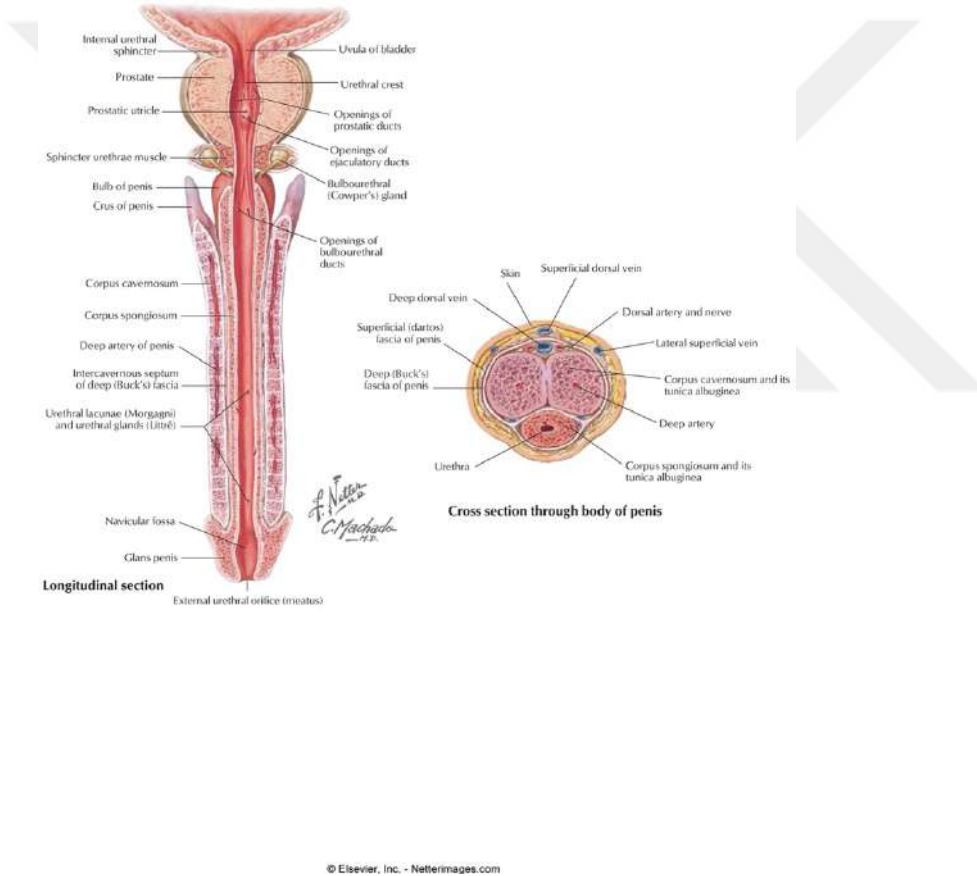
Penis, birbirinden bağımsız ancak işlevsel olarak bütünleşik üç ana erektile kompartmandan oluşur: çift kavernöz cisim(corpora cavernosa) ve tek spongiosoz cisim (corpus spongiosum) . Bu yapılar perineye kadar devam eder. Spongiosoz cisim, kavernöz cisimlerin ventralinde yer alır ve içerisinden üretra geçer, böylece idrar ve semen geçişine olanak tanır. Penisin distal ucunda, şapka şeklindeki glans penis, spongiosoz cismin genişlemiş bir uzantısı olarak bulunur ve yoğun duyuşal sinir uçlarıyla cinsel uyarılamada önemli bir rol oynar (Şekil – 1).

Ereksiyon durumunda, penisin üretrayı içeren alt kısmı ventrum, üst kısmı ise dorsum olarak adlandırılır. Penisin ereksiyonunu sağlayan temel yapılar, ona esneklik, dayanıklılık ve rijidite kazandıran kavernöz cisimlerdir. Kavernöz cisimlerin içinde erektile doku, kavernöz arterler, venöz sinüzoidler, sinirler, endotel kaplı kavernöz sinüsler ve tunika albuginea'dan köken alan trabekülleri oluşturan düz kas lifleri bulunur. Ana bileşeni ise toplam dokunun yaklaşık yarısını oluşturan kavernöz düz kas hücreleridir. Bu hücreler, trabeküler yapı içerisinde organize olmuş olup, kan dolumuna ve boşalımına olanak tanıyan sinüzoidal boşlukları çevreler. Kavernöz cisimler, başlangıçta bir septa ile birbirinden ayrılmış olmalarına rağmen, distalde bulunan geçirgen bölgeler sayesinde karşılıklı kan akışına izin verirler. Bu özellik, her iki kavernöz cismin fizyolojik olarak tek bir ünite gibi senkronize çalışmasını mümkün kılar ve ereksiyon sırasında penisin düzgün bir şekilde sertleşmesini sağlar (Şekil – 1).

Kavernöz cisimlerin ventralinde üretrayı çevreleyen ve distalde glans penisle genişleyen korpus spongiosum yer alır. Glans penisin koronasındaki yapı, shaftın üzerinde dışa doğru taşar ve ventral yüzeyde "V" şeklini oluşturur. Bu "V" şeklindeki

yapının hemen proksimalinde, glans penisten penil şaft boyunca uzanan frenulum yer alır. Meatus, glansın ucunda ventralde yer alır ve yarık benzeri bir görünüme sahiptir.

Kavernöz cisimlerin etrafı, yaklaşık 2-3 mm kalınlığında, sert ve dayanıklı fibröz bir doku olan tunika albuginea ile sarılmıştır. Korpora kavernoza arasındaki orta hat septumu, iki yapı arasında serbest iletişim sağlar. Tunika albuginea, dışta longitudinal (boyuna), içte ise sirküler (dairesel) olarak düzenlenmiş iki tabakadan oluşur. Bu yapıya dayanıklılık kazandıran başlıca bileşenler, Tip 1 ve Tip 3 kollajen lifleridir. Bu lifler, ereksiyon sırasında artan intrakavernöz basınca karşı direnç göstererek penisin şeklinin ve fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur.



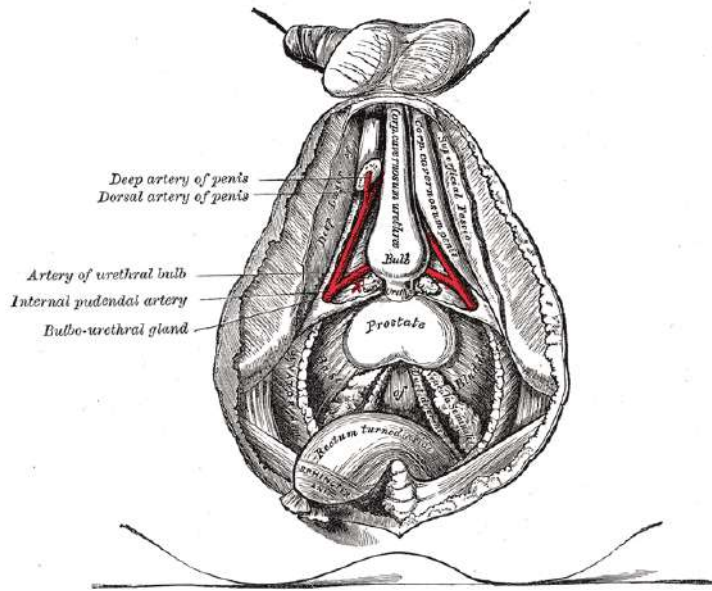
Şekil 1. Penis longitudinal ve enine kesiti (netterimages.com)

9.1.1 Penisin Arteriyel Beslenmesi

Penisin arteriyel beslenmesi, yüzeysel ve derin arteriyel sistemlerden oluşan bir yapı sergiler. Yüzeysel arteriyel beslenme, femoral arterden köken alan eksternal pudendal arterin superfisiyal ve derin dalları ile sağlanır. Eksternal pudendal arterler,

femoral üçgen boyunca ilerler ve penisin derisini besleyen dorsolateral ve ventrolateral olmak üzere iki dala ayrılır. Dartos fasyası içerisinde longitudinal olarak seyreden dalları penisin derisini, cilt altı dokularını besler. Ancak penisin daha derin ve erektil dokularının beslenmesinde rolü yoktur.

Penisin derin dokularının arteriyel beslenmesi, her iki tarafta internal pudendal arterin üç ana dalı tarafından sağlanır. İnternal pudendal arter, Alcock kanalı olarak bilinen pudendal kanal içerisinde geçtikten sonra perineal membranın üzerinde üç ana dal verir: bulboüretral arter, kavernoza arter ve dorsal arter (penisin derin arteri) (Şekil – 2);



Şekil 2. Henry Vandyke Carter - Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human*, Bartleby.com: Gray's Anatomy, Sayfa 543

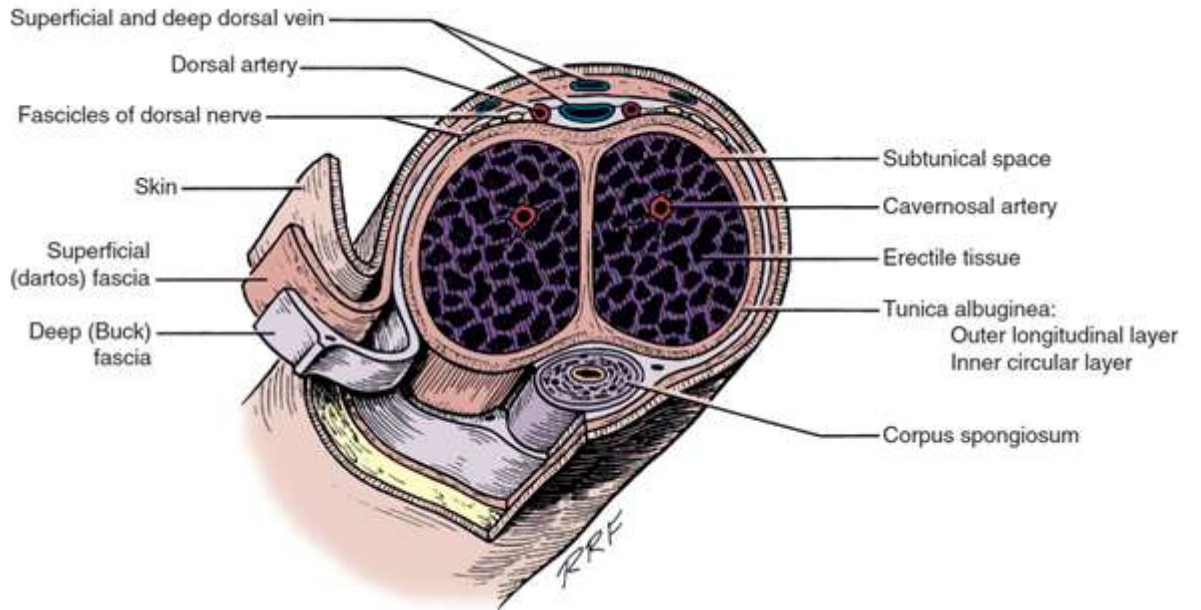
Bulboüretral arter, penis kökünde saat 5 ve 7 hizasından spongioz cisme doğru ilerleyerek perineal membranı delip içeri girer. Bu arter, başlıca üretrayı ve glans penisi besler. Ayrıca perine bölgesindeki dokulara kan desteği sağlayarak idrar yolu ve distal penisin oksijenlenmesini destekler (Şekil – 2).

Kavernozal arter, penil hilus seviyesinde her iki kavernöz cismin içerisine girerek erektil dokuların ana arteriyel desteğini sağlar. Bu arter, sinüzoidal sistemlere kan taşıyan helisin dallar verir. Ereksiyon sırasında helisin arterlerin genişlemesi,

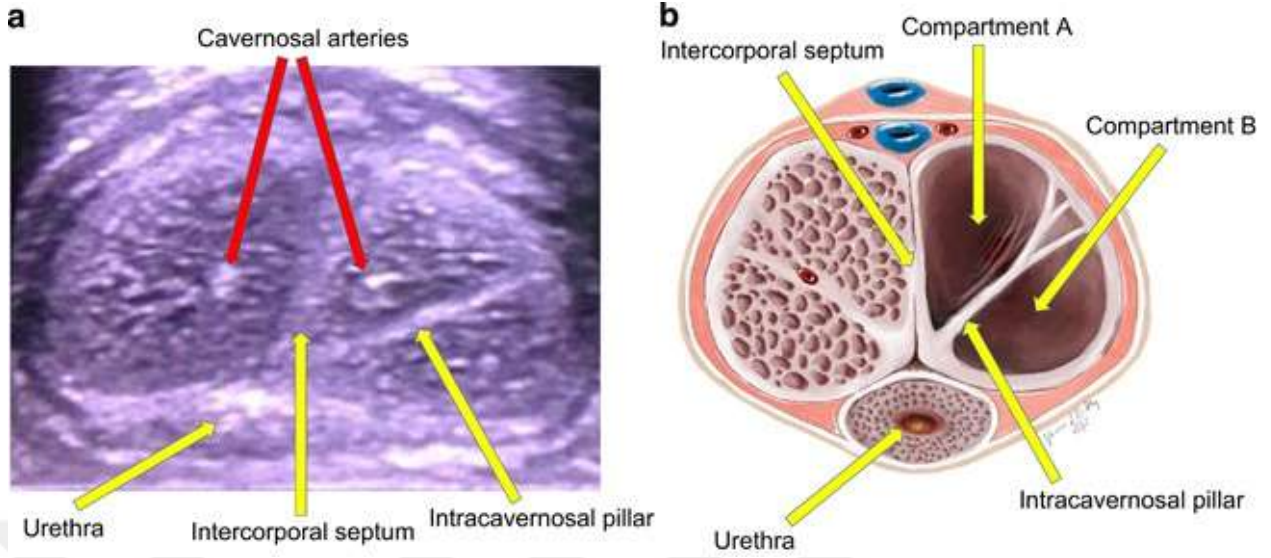
kavernöz dokulardaki düz kasların gevşemesiyle birlikte kritik bir rol oynar. Bu süreç, kavernöz sinüzoidlerin kanla dolmasını ve tunika albuginea altında venöz drenajın kısıtlanmasını sağlayarak ereksiyonun oluşumuna katkıda bulunur (Şekil – 3 ve 4).

Dorsal arter, pubik kemik ile kavernöz cisimler arasında ilerleyerek Buck fasyasının altında seyreden, dorsal ven ve dorsal sinir ile birlikte bir araya gelerek dorsal nörovasküler paketi oluşturur. Seyri boyunca hem kavernöz cisimler hem de spongioz cisme küçük dallar verir. Distale doğru ilerleyen dorsal arter, glans penise ulaşarak bu bölgedeki vasküler desteği tamamlar ve glansın optimal oksijenlenmesini sağlar (Şekil – 3 ve 4).

Penisin arteriyel anatomisi bireyler arasında varyasyonlar gösterebilir ve bu farklılıklar genellikle internal pudendal arterin dallarının kaynakları, sayısı ve seyri ile ilişkilidir. Dorsal, kavernozal ve bulboüretal arterlerin ayrılma noktaları, hedef dokulara dağılımları ve dallanma sayılarında değişkenlik gözlemlenebilir. Bazı bireylerde arterlerin sayısı artabilir veya glans penise olan kan akımında spongioz dokudan gelen dallar daha baskın hale gelebilir. Sağ ve sol arteriyel dağılımlar asimetric olabilir ve nadiren embriyolojik kökenli aberan arterler bulunabilir.



Şekil 3. Penisin koronal kesit görünümü. *Campbell Walsh Wein Urology, 12th Edition. Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male Reproductive System, Pages 1370-1389.e2, 2021*



Şekil 4. Penisin intrakavernöz ultrasonografik ve çizimsel görünümü (32)

9.1.2 Penisin Venöz Drenajı

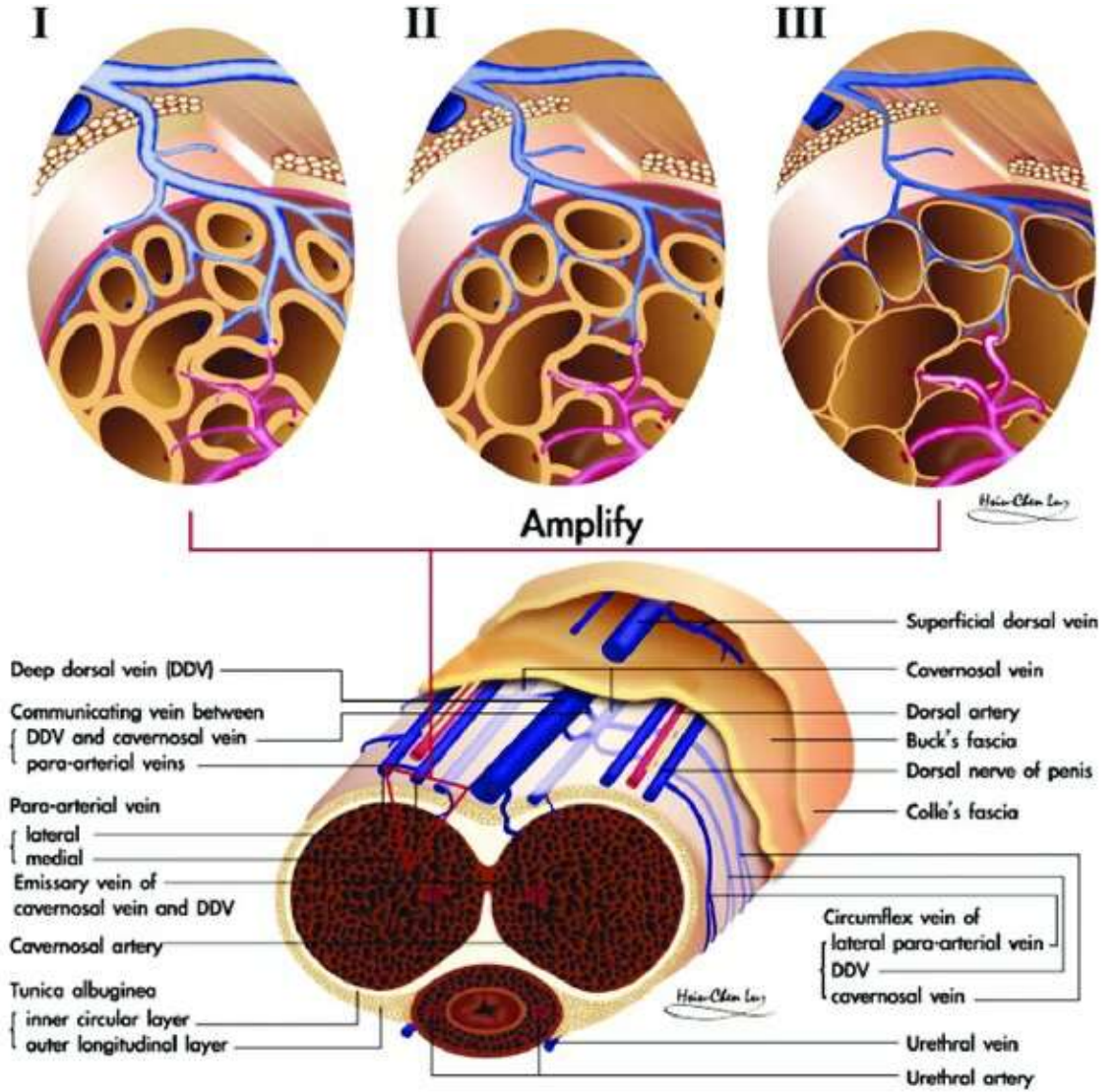
Penisin venöz drenajı, yüzeysel, orta ve derin dorsal venler başta olmak üzere bir ağ yapısından oluşur ve bu sistemler penisin farklı dokularındaki venöz kanın etkin bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlar.

Yüzeysel drenaj, penis dorsolateral yüzeyinde, dartos fasyası boyunca drenajı sağlar. Bu venler, penisin tabanında birleşerek tek bir yüzeysel dorsal veni oluşturur. Bu ven genellikle sol safen venine drene olur, ancak sağ safen venine veya her ikisine birden de drene olabilir.

Orta drenaj, emisser venler aracılığıyla dorsolateraldeki sirkümfleks venler aracılığı ile gerçekleşir. Kavernöz sinüslerden gelen venüller, subtunikal kapiller pleksusa drene olur ve buradan oblik bir yol izleyerek tunika albuginea'dan geçen emisser venlere ve oradan sirkümfleks venlere drene olur. Ereksiyon sırasında subtunikal venüller, tunika albuginea'ya karşı sıkışır ve venooklüzif mekanizmanın etkisiyle venöz drenaj sınırlanır (Şekil – 5). Bu da intrakavernöz basıncın yükselmesini

sağlar. Detümesans sırasında düz kasların kasılmasıyla subtunikal venöz drenaj yeniden aktive olur ve venöz kan normal dolaşıma döner.

Glans penisten gelen venöz ağ ise derin dorsal vene akar; bu ven, simfizis pubisin altından geçerek prostatik pleksusa (Santorini pleksusu) drene olur.

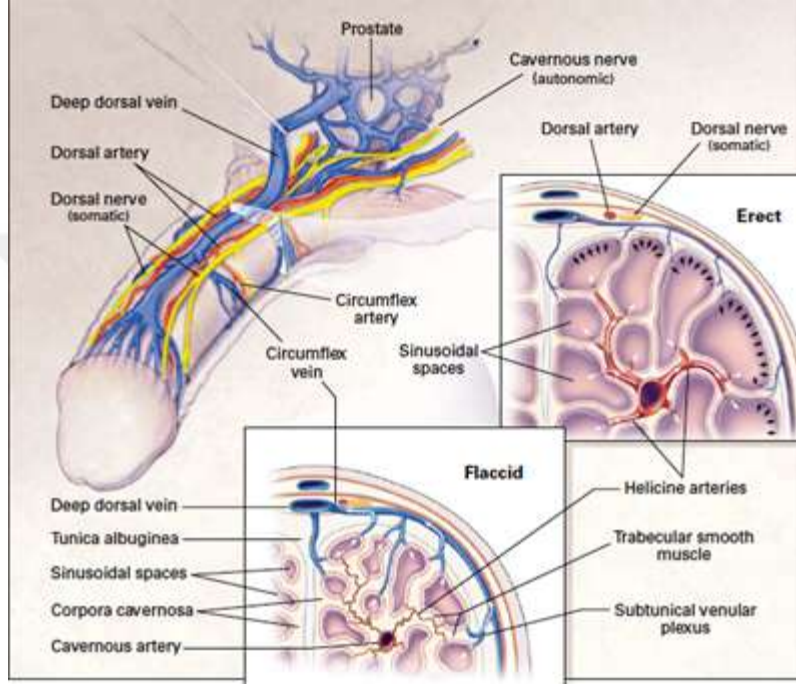


Şekil 5. Tümesansın temeli olarak subtunikal emisser venlerin anatomisi. Molodysky ve ark. (33)

Derin Drenaj ise penisin proksimal üçte birlik kısmında bulunan kavernöz venler, bir veya iki ven olarak birleşir ve prostatik pleksus veya internal pudendal

venlere katılır. Ek olarak, her bir proksimal krustan köken alan üç ila dört küçük krural ven de internal pudendal venlere drene olur.

Bu venöz drenaj sistemi, hem ereksiyonun sürdürülebilirliği hem de penisin normal hemodinamik işlevi için hayati öneme sahiptir.



Şekil 6. Penil venöz vasküler oluşumlar. Lue TF. "Erectile Dysfunction." The New England Journal of Medicine 2000, 342: 1802-1813

9.1.3 Penisin Lenfatik Drenajı

Penisin lenfatik drenajı, yüzeysel ve derin lenfatik sistemler aracılığıyla gerçekleşir ve bu sistemler, doku homeostazının korunmasında enfeksiyonların kontrol altına alınmasında ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynar.

Yüzeysel lenfatik sistem, penisin cildine hizmet eden yüzeysel lenfatik sistem, ince lenf damarlarının deriden başlayarak öncelikli olarak subinguinal ve yüzeysel inguinal lenf nodlarına yönelmesiyle karakterizedir. Penisin dış yüzeyindeki geniş lenf ağı, özellikle travma, inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında bu nodlara hızlı bir drenaj sağlayarak bağışıklık yanıtını destekler.

Derin lenfatik sistem, özellikle glans penis ve korpus kavernozum gibi derin yapılardan gelen lenf damarlarıyla gerçekleşir. Buck fasyası altında seyreden ve glans penisten başlayan lenf damarları, bilateral olarak hem yüzeysel hem de derin inguinal lenf nodlarına yönelir. Korpus kavernozumların iç dokularından gelen lenf akışı derin inguinal lenf nodlarına ve buradan da eksternal iliak lenf nodlarına drene olur.

9.1.4 Penisin Sinirsel Uyarımı

Penisin sinirsel uyarımı, otonom ve somatik sinirlerin iş birliğiyle sağlanır ve bu sinirler, ereksiyon, ejakülasyon, duyu algısı ve reflekslerin düzenlenmesinde roller oynar. Sinirsel innervasyonun bu düzeni, hem istemli hem de istemsiz süreçlerin koordine edilmesine olanak tanır.

Penisin somatik sinirsel uyarımı, başlıca pudental sinirden kaynaklanır. Pudental sinir, dorsal sinir aracılığıyla penisin yüzeysel yapılarının ve glans penisin somatik motor ve duysal innervasyonunu sağlar. Dorsal sinir, penisin dorsumunda, Buck fasyasının altında, dorsal arter ve dorsal ven ile birlikte seyreder. Bu sinir, özellikle glans peniste yoğun olarak bulunan duysal reseptörleri içerir ve penisteki duysal girdilerin merkezi sinir sistemine iletilmesinden sorumludur. Glans penisteki duysal reseptörler, cinsel uyarılma sürecinde hayati bir rol oynar ve aynı zamanda penil reflekslerin oluşumuna katkı sağlar.

Penisin otonom sinirsel kontrolü, sempatik ve parasempatik sinirlerden oluşan bir ağ tarafından sağlanır.

Parasempatik innervasyon, sakral pleksustan (S2-S4 seviyeleri) kaynaklanır ve pelvik splanknik sinirler aracılığıyla penise ulaşır. Bu sinirler, ereksiyonun temel taşlarından biridir ve nitrik oksit (NO) ile Vazoaktif İnterstinal Peptid (VIP) salınımını artırarak erektile dokuların gevşemesini sağlar. Bu kimyasal araçlar, kavernoöz düz kasların gevşemesini ve sinüzoidal yapıların kanla dolmasını sağlayarak ereksiyonun gerçekleşmesine olanak tanır.

Sempatik innervasyon, torakolomber omurilik seviyelerinden (T11-L2) çıkar ve hipogastrik plexus üzerinden penise ulaşır. Sempatik sinirler, ereksiyon sonrası detümesans sürecinde ve ejakülasyonun kontrolünde önemli bir rol oynar. Vazokonstriksiyonu artırarak venöz drenajı hızlandırır ve ereksiyonun sonlanmasını sağlar.

Penisin intrinsik sinir sistemi, otonom sinirlerin etkisini doğrudan kavernoöz dokulara ileten kavernoöz sinirler aracılığıyla çalışır. Kavernoöz sinirler, pelvik pleksustan kaynaklanır, prostat çevresinden geçerek penise ulaşır ve ereksiyonun nörolojik kontrolünde merkezi bir rol oynar. Bu sinirler, ereksiyonun başlamasında, sürdürülmesinde ve erektile dokuların kan akışını düzenlemesinde doğrudan etkilidir.

9.1.5 Fasiyal Yapılar ve Tabakalar

Penisin üç erektile yapısını çevreleyen yüzeyel (Dartos) fasya ve derin (Buck) fasya, anatomik destek ve işlev açısından farklı roller üstlenir. Dartos fasya, penisin cildini Buck fasyasına gevşek bir şekilde bağlayan ince bir doku katmanıdır ve yüzeyel damarlar ile sinirleri içerir. Bu yapı, penisin hareketliliğini sağlarken cilt altındaki vasküler ve sinirsel yapılar için bir koruyucu katman görevi görür.

Buck fasyası, kavernoöz cisimleri sıkıca çevreler ve penisin derin yapılarına yapısal bütünlük kazandırır. Ventral tarafta, korpus spongiosumu da içine alarak tüm erektile dokuları bir arada tutar. Buck fasyasının distalde glans penisin koronasına ulaşır burada sonlanması ve proksimalde perine bölgesinde tunica albuginea ile birleşmesi, penisin mekanik dayanıklılığını artırır ve travmalara karşı direnç sağlar.

Tunica albuginea, kavernoöz cisimlerin çevresinde bulunan yoğun kollajen liflerden oluşmuş sert bir kılıftır. Bu yapı, ereksiyon sırasında penisin şeklini koruyarak intrakavernoöz basıncı dengeler. Tunica albuginea, hem longitudinal hem de sirküler kollajen lif katmanlarından oluşur; bu da onun yüksek mukavemetli ve esnek bir yapıya sahip olmasını sağlar. Penisin travmatik yaralanmalarında, özellikle korporal yırtılmaların (penil fraktür) meydana geldiği durumlarda, tunica albuginea'nın bu dayanıklılığı genellikle yerel hasarı sınırlar.

Penis fraktürü gibi durumlarda, tunica albuginea yırtıldığında, Buck fasyası bu yırtılmayı çevreleyen destekleyici bir bariyer görevi görür. Ancak Buck fasyası sağlam kaldığında, kanın dışa yayılması sınırlı olur ve oluşan ekimoz, genellikle sadece penil shaft ile sınırlı kalır. Bunun aksine, Buck fasyasının yırtıldığı daha ciddi yaralanmalarda, kanama skrotum ve perineye kadar yayılabilir.

Bu fasya sistemleri ve tunica albuginea'nın birlikte çalışması, penisin hem yapısal bütünlüğünü hem de işlevselliğini sürdüren temel birimlerdir. Bu anatomik düzen, penisin erektil fonksiyonları sırasında intrakavernöz basıncı koruyarak optimal cinsel performansı sağlar ve yaralanmalara karşı koruyucu bir rol oynar.

9.2 EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Penil ereksiyon, nokturnal, psikojenik ve refleks mekanizmalarla gerçekleşen fizyolojik süreçtir ve bu mekanizmalar vasküler, sinirsel ve hormonal sistemlerin koordineli etkileşimiyle şekillenir.

Nokturnal ereksiyon, uykunun hızlı göz hareketi (REM) fazında peniste bulunan retiküler formasyon tarafından kontrol edilir ve peniste atrofi gelişmesini önlemek için refleksif olarak indüklendiği düşünülmektedir.

Psikojenik ereksiyon, görsel veya işitsel bir uyarana ya da zihinsel bir fantezi sonucu, hipotalamus, hipokampus ve medial preoptik alanın uyarılmasıyla başlar.

Refleks ereksiyon ise penisin duysal uyarımıyla tetiklenir; taktil uyarılar, medulla spinaliste S2-S4 seviyesindeki ereksiyon merkezine iletilerek kavernoöz sinirlerden nörotransmitterlerin salınımını sağlar. Bu süreçte özellikle NO aracılığıyla kavernoöz düz kasların gevşemesi ve arteriyel dilatasyon sağlanır, böylece kavernoöz sinüzoidlerin kanla dolması ve intrakavernöz basıncın yükselmesi ile ereksiyon gerçekleşir. Venooklüzif mekanizma venöz drenajı sınırlandırarak penisin rijiditesini korur.

9.2.1 Penil Eretil Fonksiyonun Moleküler Düzenlenmesi

Penil ereksiyonun moleküler düzenlenmesi oldukça karmaşıktır ve bu süreçte birçok kimyasal aracı rol oynar. Kavernoöz düz kas, iyon kanalları ve gap junction'ların varlığı nedeniyle fonksiyonel olarak bir sensityumdur. Bu hücresel özellikler, moleküler sinyallerin hızlı iletimini ve kavernoöz düz kas hücrelerinin eş zamanlı aktivitesini kolaylaştırır.

Moleküler düzeyde, erektil dokuda lokal olarak salınabilen çeşitli nörotransmitterler, hormonlar ve diğer düzenleyici maddeler erektil yanıtın etkileyicileri olarak görev yapar. Penil ereksiyonun baskın aracı molekülü NO olup, NO sentez enzimi (NOS) tarafından nöronlarda (nNOS, NOS-I), endotelyumda (eNOS, NOS-III) ve immünolojik uyarılara yanıt olarak indüklenebilir NOS (iNOS, NOS-II) aracılığıyla sentezlenir. NOS, post-translasyonel fosforilasyon ile düzenlenir; bu süreç, NOS-I ve NOS-III üzerindeki aktif ve baskılayıcı bölgelerin fosforilasyon durumunu içerir. NOS'un fosforilasyon durumu yaşlanma, diyabet ve orak hücre anemisi gibi ED modellerinde değişir ve bu durumların ED'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

nNOS, penisi innerve eden Non-Adrenerjik, Non-Kolinerjik (NANC) nöronlarda bulunur ve bu nöronlardan salınan NO, penil ereksiyonun başlatılmasında temel faktörlerden biri olarak kabul edilir. NO ayrıca kavernoöz endotelial hücrelerde bulunan eNOS tarafından da üretilir. Kavernoöz endotelial hücreler, parasempatik sinir sisteminin kolinerjik nöronal liflerinin etkisi ve vasküler lümen içindeki kayma kuvvetleri ile NO üretmek üzere uyarılır.

Bunun yanında, inflamatuvar süreçlerde iNOS aktive olur ve büyük miktarlarda NO üretir. iNOS, genellikle kavernoöz dokudaki makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerde ekspres edilir ve patolojik durumlarda doku mikroçevresine etki eder.

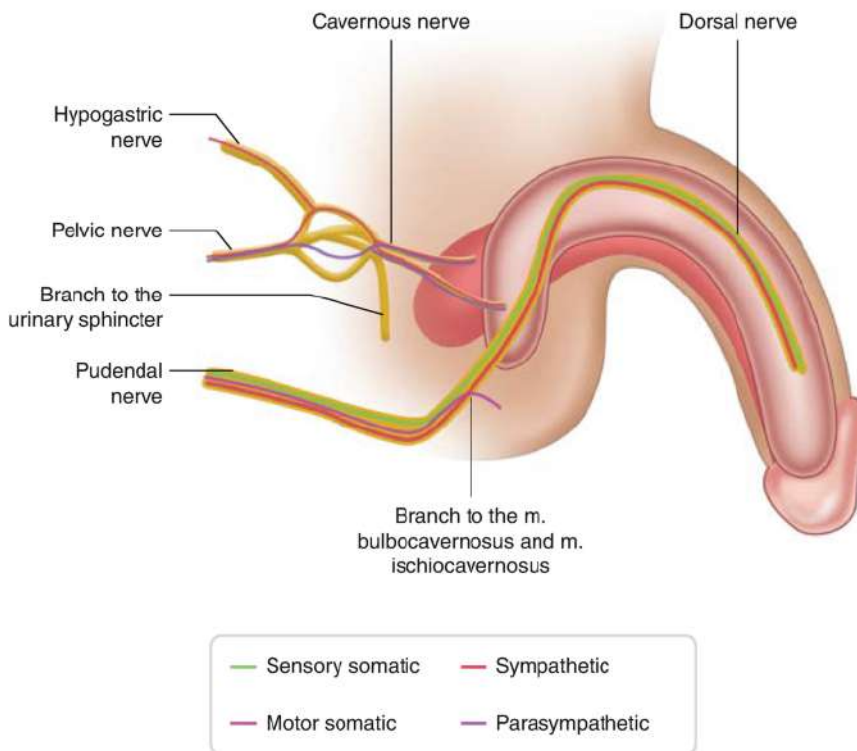
NO, peniste guanilat siklazı uyarır ve bu enzim Guanozin Trifosfat'ı (GTP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür. Artan cGMP, protein kinaz-G aracılığıyla kalsiyum homeostazını ve diğer hücresel süreçleri düzenleyen bir dizi alt etkileyici yolak aracılığıyla düz kas gevşemesini sağlar. Düz kas gevşemesinin nihai

sonucu penil ereksiyondur. Ayrıca, parasempatik aktivasyonla adenilat siklazdan türeyen relaksan prostanooidler ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) de düz kas gevşemesi ve ereksiyon sürecine katkıda bulunur.

Eretil süreçte spinal ve supraspinal merkezlerde etkili olan vazoaktif intestinal polipeptid, karbon monoksit, monoaminler, aminoasitler, nöropeptidler ve diğer gaz molekülleri gibi birçok başka molekülün de rol oynadığı gösterilmiştir.

9.2.2 Ereksiyonun Nörofizyolojisi

Ereksiyon, somatik ve otonom sinir sistemi (SSS ve OSS) ile kortikal kontrolün karmaşık bir etkileşimi sonucu gerçekleşir. Penisin innervasyonu, pelvik sinirden gelen parasempatik, hipogastrik sinirden gelen sempatik ve pudental sinir aracılığıyla gerçekleşen somatik girdileri içerir (Şekil – 7). Pudental sinir, aynı zamanda penisin duyuusal innervasyonundan da sorumludur. Sempatik ve parasempatik lifler birleşerek kavernöz sinirleri oluşturur.



Şekil 7. Penisin Sinir Yapılanması (34)

OSS, iki spinal ereksiyon merkezi içerir. Parasempatik sinir sistemi (PSS) ereksiyon merkezi, S2-S4 seviyesinde bulunur ve erektile dokunun kan damarları içerisindeki düz kasları innerve eder. Buna karşılık, SSS ereksiyon merkezi T11-L2 seviyesindedir ve korporal düz kas tonusunu kontrol eder.

Somatik sinirler açısından, penis içindeki sinirler dorsal siniri oluşturacak şekilde birleşir ve diğer liflerle birleşerek pudendal siniri meydana getirir. Bu sinir, S2-S4 seviyesindeki Onuf çekirdeğine uzanır.

Flasid durumda, sempatik sinir sistemi baskındır ve detümesansa neden olur. Sempatik tonus, kavernöz düz kasların kasılmasına yol açar ve arteriyel kan akışı düşük düzeyde kalır. Bu fazda baskın nörotransmitter olan noradrenalin, düz kasların kasılmasına neden olur. Genital bölgeden gelen somatik girdiler (duyular) veya beyinden gelen merkezi girdiler (görsel-işitsel uyaranlar ya da fantezi), torakolomber (SSS) ve sakral (PSS) spinal merkezlere ulaşarak sempatik tonusu azaltır ve parasempatik tonusu artırır. Parasempatik sinir sistemi baskın hale geldiğinde ereksiyon meydana gelir.

Erektile süreç, öncelikle asetilkolin salınımı ile başlar. Asetilkolin, noradrenalin salınımını baskılar ve bunun yerine NO ve VIP salınır. Bu moleküller, arteriyollerde düz kasların gevşemesine yol açar. Sempatik kontrolün kaybı korporal düz kasların gevşemesine, parasempatik girdi ise vazodilatasyona neden olur. Bunun sonucunda sinüzoidler kanla dolar, penis genişler, emisser venler sıkışır ve rijid bir ereksiyon oluşur.

Fizyolojik olarak, ereksiyon iki tipe ayrılır: psikojenik ve refleksojenik. Psikojenik ereksiyon, fantezi ya da görsel-işitsel uyaranlardan kaynaklanırken, refleksojenik ereksiyon genital stimülasyonla oluşur. Normal işlevde bu türler sıklıkla birlikte meydana gelse de, spinal kord yaralanmaları gibi durumlarda bu ayrım önemlidir. Psikojenik ereksiyonlar, T10-L2 seviyesindeki sempatik ereksiyon merkezinin sağlam olmasını gerektirirken, refleksojenik ereksiyonlar S2-S4 seviyesindeki parasempatik ereksiyon merkezinin sağlam olmasına bağlıdır.

9.2.3 Penil Tümesans ve Detümesans

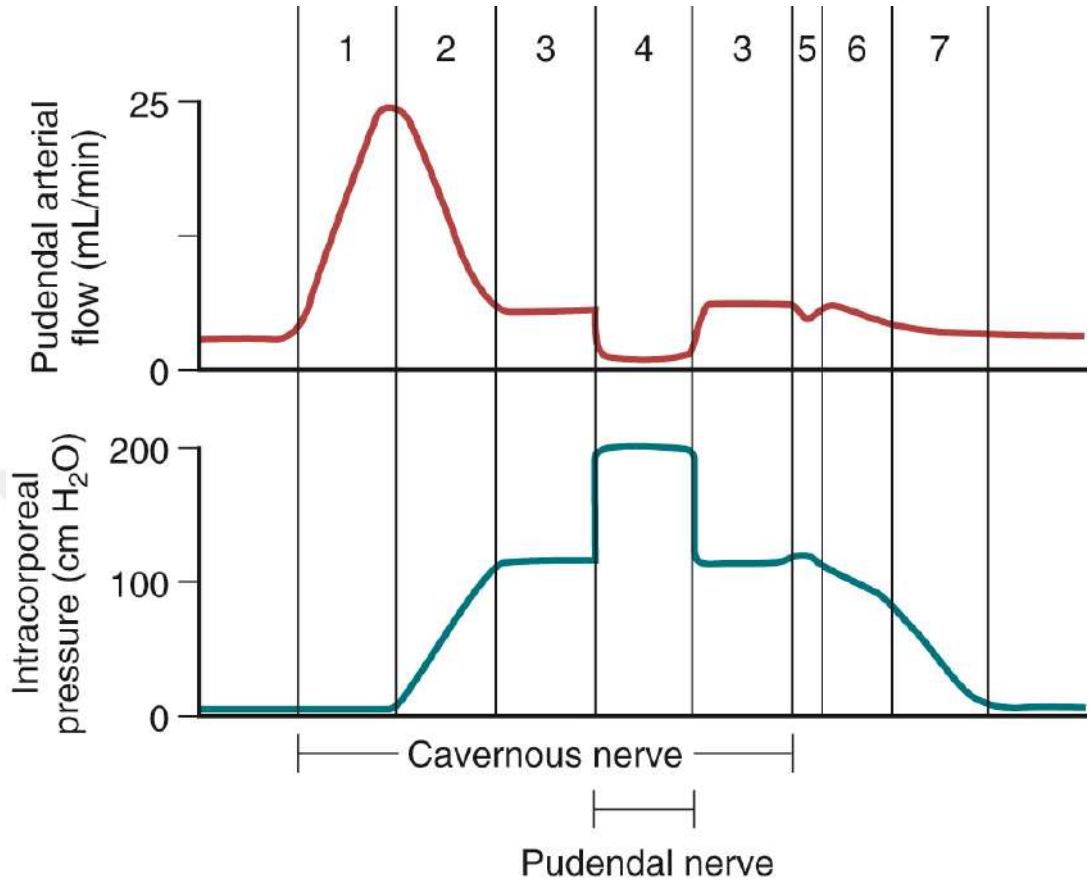
Eretil süreçte oluşan hemodinamik değişiklikleri ve penil arteriyel akım ile intrakavernözal basınç arasındaki ilişkiyi açıklamak için ereksiyon ve detümesans, yedi ayrı fazda incelenir:

Tümesans Süreci ve Fazları;

1. Latent Faz (Flasid Durum): Bu faz, penisin dinlenme durumudur. Arteriyel akım düşük, kavernöz arterlerdeki düz kaslar kasılıdır. Kavernöz dokular sertleşme öncesinde minimal kan akışı sağlar ve oksijen basıncı yaklaşık 35 mmHg'dir.
2. Tümesans Fazı: Tümesans, kan akışının artışıyla penisin hacminin ve sertliğinin kademeli olarak artmaya başlamasıdır. Kavernöz düz kaslar gevşer, arteriyel dilatasyon gerçekleşir ve sinüzoid yapıların hızlı bir şekilde kanla dolması sağlanır. Bu süreç, venöz drenajın kısıtlanmasıyla devam eder ve peniste belirgin bir sertleşme gözlenir.
3. Tam Ereksiyon Fazı: Penisin tam sertleşmiş ve bağımsız pozisyona ulaştığı aşamadır. Bu aşamada intrakavernöz basınç artarak 80 mmHg'yi aşar ve oksijen basıncı 90 mmHg'ye ulaşır. Bu, penetrasyonun mümkün olduğu dönemi temsil eder.
4. Rijit Ereksiyon Fazı: Pelvik taban kaslarının kuvvetli kasılmasıyla kan, penise yüksek basınçla zorlanır. Bu fazda intrakavernöz basınç, sistolik kan basıncını aşar ve maksimal tümesans gerçekleşir. Penis rijit bir duruma geçer ve ereksiyon sürecinin zirvesine ulaşılır.

Detümesans Süreci ve Fazları

5. Detümesans Başlangıcı: Ereksiyonun sona ermeye başladığı bu aşamada, kavernöz arterlerdeki kasılma nedeniyle intrakorporal basınçta hafif bir artış meydana gelir. Bu, venöz drenajın kısmen yeniden başlamasına zemin hazırlar.
6. Yavaş Detümesans Fazı: Venöz drenaj yavaş yavaş artar ve sinüzoidlerdeki kan miktarı azalır. Tümesansın azalması kademeli bir şekilde gerçekleşir ve penisin sertliği azalmaya başlar.
7. Hızlı Detümesans Fazı: Venöz drenaj tamamen restore edilerek, penis hızla flasid duruma döner. İntrakavernöz basınç düşer ve sinüzoidlerde kalan kan tamamen boşaltılır.



Şekil 8. Penil ereksiyon ve detümesans esnasında kan akımı ve intrakavernöz basınç değişimlerini gösteren yedi faz (Campbell-Walsh-Wein Üroloji, 12. Baskı)

9.3 PRIAPİZM

9.3.1 Priapizm Tanımı ve Tarihçesi

Priapizm, penis ereksiyonunun cinsel uyarıdan bağımsız olarak 4 saatten uzun süren ve genellikle ağrılı bir şekilde devam eden patolojik bir durumdur. Priapizm kelimesinin kökeni, Yunan mitolojisindeki bereket, doğurganlık, güç ve erkeklik tanrısı Priapos'a dayanmaktadır. Priapos, genellikle abartılı şekilde büyük bir penisle tasvir edilmiştir ve bu nedenle sürekli ereksiyon durumu, onun adıyla anılmıştır. Tarihsel olarak priapizme ilişkin en eski kayıt, M.Ö. 1550'lere ait olduğu düşünülen ve Mısır'da bulunan Ebers Papirüsü'nde yer almaktadır. Bu belgede sürekli ereksiyon durumunun bir rahatsızlık olarak dile getirildiği görülmektedir. Priapizmin ilk bilimsel tanımı ise, M.Ö. 300 yıllarında Yunan fizyolojisti Demetrius tarafından yapılmıştır. Batı tıbbında ilk kez 1616 yılında literatüre girmiştir(35). Ancak uzun tarihine rağmen,

klirik olarak yeterince anlaşılmamış ve üzerinde sınırlı araştırma yapılmış bir sorundur.

Modern fizyolojide priapizmin patofizyolojisinin açıklanmasında önemli dönüm noktaları, Frank Hinman ve oğlu Frank Hinman Jr.'ın çalışmalarıyla gerçekleşmiştir. Hinman, priapizmin venöz staz, artmış kan viskozitesi ve iskemi ile ilişkisini ortaya koymuş, bu bulgular modern dönemde priapizmin anlaşılmasında temel oluşturmuştur. Özellikle orak hücre hastalığı gibi hematolojik bozukluklarla ilişkili priapizmin tanımlanması ve bu durumun damar sistemi üzerindeki etkilerinin anlaşılması, 20. yüzyılın ortalarından itibaren priapizmin fizyopatolojisine dair önemli bilgiler sağlamıştır.

Tarih boyunca priapizm, mitolojik bir sembol olmaktan çıkarak tıp literatüründe giderek daha iyi anlaşılan bir klinik duruma evrilmiştir. 1960'lı yıllarda iskemik (düşük akışlı) ve non-iskemik (yüksek akışlı) priapizm ayrımı yapılmış ve bu sınıflandırma, tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. 1980'lerde farmakolojik tedaviler ve cerrahi müdahalelerin gelişimi, priapizmin yönetiminde daha etkin yaklaşımlar sunmuştur.

9.3.2 Priapizm Epidemiyolojisi

Genel popülasyonda insidansı yaklaşık 1-1,5 kişi/100.000 kişi/yıl olarak tahmin edilmektedir (2). Amerikada yapılan bir çalışmada bu oran yılda 100.000 erkek başına 5.34 olarak bildirilmiştir (36). İlginç bir şekilde başvurular kış ayına göre yazın daha sık görülmektedir (37). Priapizmin en sık görülen formu olan iskemik (düşük akışlı) priapizm, tüm vakaların yaklaşık %95'ini oluştururken, non-iskemik (yüksek akışlı) priapizm ve aralıklı (stuttering) priapizm daha az yaygındır. İskemik priapizm, özellikle hematolojik bozukluklarla ilişkili bireylerde daha sık görülür.

Priapizm, genellikle 20-50 yaş aralığındaki erkeklerde daha sık rapor edilmektedir, ancak orak hücre hastalığı gibi hematolojik bozukluklara sahip çocuk ve ergenlerde de önemli bir morbidite kaynağıdır. Orak hücre hastalığı olan erkeklerde priapizm insidansı %29-42 gibi yüksek bir orana ulaşabilir ve bu vakaların yaklaşık

%20'sinde kronik erektil disfonksiyon gelişir. Ayrıca, orak hücre hastalığı olan bireylerin %65'ine kadar olan bir kısmında hayatlarının bir döneminde priapizm atağı bildirilmiştir. Bu grup, priapizmin daha genç yaşlarda başlamasına yol açan yüksek risk altındadır.

Farmakolojik nedenler de priapizm epidemiyolojisinde önemli bir yer tutar. Ereksiyon disfonksiyonu tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE5i), intrakavernozal enjeksiyonlar ve antipsikotik ilaçlar gibi medikal tedavilerle ilişkili priapizm vakaları, özellikle yetişkin erkeklerde artan bir sıklıkla rapor edilmektedir. Bununla birlikte, intraarteriyel travma veya pelvis bölgesine yönelik travmalar, non-iskemik priapizmin önde gelen nedenlerindendir.

Priapizm, coğrafi ve etnik farklılıklar da gösterir. Özellikle Afrika ve Akdeniz bölgelerinde, orak hücre hastalığının prevalansı nedeniyle priapizm daha sık görülürken, batı toplumlarında bu oran daha düşüktür. Küresel olarak, priapizm vakalarının %40'a varan kısmının herhangi bir etiyolojik nedene bağlanamadığı ve idiyopatik olduğu bildirilmektedir.

Priapizm atağı çoğunlukla acil servislere tedavi edilebilirken hastaların %13'ünde hospitalizasyon ihtiyacı doğmaktadır.

ABD'de priapizm tedavisi için yıllık tahmini maliyet, 123 milyon doların üzerinde olarak hesaplanmıştır. Bu maliyetin büyük bir kısmı, hastaneye yatış gerektiren hastalardan kaynaklanmaktadır (38).

9.3.3 Priapizm Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Priapizm, iki temel tipe ayrılır: İskemik Priapizm (İP) ve Non-İskemik Priapizm (NİP). İskemik priapizm, "düşük akımlı" veya "veno-oklüzif priapizm" olarak bilinirken, non-iskemik priapizm "yüksek akımlı" veya "arteriyel priapizm" olarak adlandırılır(39). Bu iki tip arasında ayırım yapmak, tedavi yöntemlerinin farklılığı nedeniyle hayati öneme sahiptir. Tekrarlayan iskemik priapizm (TİP), genellikle orak hücre hastalığı (OHH) veya taşıyıcılığı ile ilişkilidir ve sabah

saatlerinde başlayan, birkaç saat süren ereksiyon atakları ile karakterizedir. OHH'ye bağlı vakalarda, bu atakların süresi ve sıklığı, tıbbi veya cerrahi müdahale gerektiren iskemik priapizm epizotları ile bağlantılıdır. Genellikle kendiliğinden sonlanabilen bu ağrılı ataklar, zamanla kavernoöz dokularda hasara yol açabilir. İskemik priapizm vakalarının yaklaşık %25'inde, 1 yıl içinde tekrarlayan ataklar görülmesi, etkili yönetim ve önleyici stratejilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır (40)

Normal ereksiyon, kavernoöz arter akışının artışı ve kavernoöz venöz oklüzyon mekanizmasıyla (valf mekanizması) penil venöz çıkışın azalması sonucu oluşur. İP, orgazm sonrası penil ereksiyonun bu veno-oklüzif mekanizmasının tersine dönmemesi sonucu meydana gelir. Sürekli venöz oklüzyon, kanın kavernoöz sinüzoidlerde hapsolmasına neden olur. Normal bir ereksiyon sırasında venöz çıkışın kısıtlanması arzu edilen bir durumken, kanın tahliye edilememesi (oksijenlenmiş kanın girişine izin verilmemesi) zamanla kavernoöz çevrede oksijen seviyesinin azalması, hiperkapni ve asidoz gibi değişimlere yol açar.

Kavernoöz veno-oklüzif mekanizmanın kontrolü, kavernoöz düz kasların kasılma kapasitesine bağlıdır. İlerleyen iskemi durumunda, kavernoöz düz kaslar felç olur ve kasılma yeteneklerini kaybeder. Son dönemlerde yapılan araştırmalar, İP patogenezinde nitrejik ve ilgili moleküler yolların disfonksiyonunun önemli bir rol oynadığını göstermektedir (41). Bu moleküler salınımda rol oynayan dokuların fibrozisini engellemeyi hedefleme ile de ED gelişimi önlenabilir.

İP, penisin bir kompartman sendromu olarak kavramsallaştırılabilir. Kavernoöz dokular içinde kanın durgunluğu ile meydana gelen iskemi ve asidoz, doku fonksiyon bozukluğuna ve nihayetinde doku ölümüne yol açar (bu durum, miyokard enfarktüsüne oldukça benzer). Mikroskopik yapısal değişiklikler, İP başlangıcından itibaren 8 saat içinde oluşmaya başlar. 12 saat sonra alınan biyopsiler, interstisyel ödem kanıtlarını ortaya koyar. 24 saat sonra, biyopsiler endotel hücre hasarı ve tromboz gösterir. 48 saat veya daha fazla süre geçtiğinde, genellikle düz kas nekrozu ve fibroblast proliferasyonu gözlemlenir (8) (42) (43). Tüm bu süreçlerin her

aşamasında geri döndürülebilir ve döndürülemez hasarlar meydana gelmektedir. Geri döndürülemez hasarın en önemli göstergesi ise fibrozistir.

Bu süreçler, priapizmin zamanla ciddi doku hasarına yol açan bir klinik acil durum olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

İP ile ilişkili Durumlar Tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1. Priapizm Nedenleri, Kaynak: Huang ve ark., 2009 (44)

Kategori	Nedenler
İdiopatik	Bilinen bir sebep yok.
Hematolojik	- Orak Hücre Hastalığı veya Taşıyıcılığı - Talasemi - Multipl Miyelom - Hiperalimentasyon/Total Parenteral Beslenme - Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği - Hemodiyaliz - Lösemi
İlaçlar	- Erektogenik Reçeteli İlaçlar - Bitkisel Terapiler - Antihipertansifler - Nöroleptikler - Antidepresanlar - Antikoagülanlar - Metilfenidat/Atomoksetin
Neoplastik/Malign	- Penis - Üretra - Mesane - Prostat - Rektum - Pelvik Bölgeye Metastaz Yapmış Kanserler

Nörolojik	- Frengi (Sifiliz) - Spinal Kord Yaralanması - Cauda Equina Sendromu - Spinal Kord Stenozu/Disk Hernisi
Travma	- Pelvik Travma - Perineal Travma - Penil Travma (iyatrojenik dahil)

Hematolojik hastalıklar, priapizmin önemli etiyolojik faktörlerinden biridir. En yaygın kalıtsal multisistem kan hastalığı olan OHH, İP'nin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. OHH, tüm etnik gruplarda görülmekle birlikte, Afrika kökenli bireylerde daha yaygın olarak bildirilmiştir. Afrika kökenli Amerikalıların yaklaşık %8'i orak hücre genini taşıırken, OHH'ye sahip erkeklerin yaklaşık %40'ı yaşamları boyunca en az bir İP atağı geçirmektedir.

Önceki teoriler, OHH'ye bağlı İP'nin, deforme olmuş eritrositlerin kavernöz dokularda hapsolması ve bu hücrelerin kan akışını bozarak “sludge” fenomenine yol açması ile açıklandığını öne sürmekteydi. Ancak güncel çalışmalar, OHH ile ilişkili İP'nin patogenezinde temel mekanizmanın, eNOS seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak penil dokuda NO ve cGMP biyoyararlanımının düşmesi olduğunu ortaya koymuştur (45) (46).

OHH'ye bağlı priapizm vakalarında, priapizm yaşamayan OHH hastalarına kıyasla belirgin düzeyde artmış hemoliz görülmektedir (47). Ayrıca, hipoksik koşullar altında Fosfodiesteraz-5 (PDE5) ekspresyonunun bozulması ve RhoA/Rho Kinaz yolunun düzensiz çalışması, cGMP'nin yıkımını engelleyerek arteriyel vazokonstriksiyonu önlemekte ve İP'nin klinik şiddetini artırmaktadır (48) (49) (50). Uyku sırasında görülen oksijenlenme bozukluklarının da OHH ile ilişkili priapizm patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (51).

Diğer hematolojik hastalıklara bağlı priapizm mekanizması daha az anlaşılmıştır; ancak artmış kan viskozitesi ve hiperkoagülabilitenin de bu süreçte bir

rol oynadığı varsayılmaktadır. Son olarak, korona virüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sırasında bildirilen olgu serileri, priapizm ile COVID-19 arasındaki olası ilişkiye dikkat çekmiştir (52). Bu durum, tromboembolik süreçlerin ortak bir mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bu ilişkinin potansiyel karıştırıcı faktörlerden etkilenmiş olabileceği ve COVID-19 ile priapizm arasındaki bağlantının daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır.

Coğrafyamız ve ülkemizdeki genetik çeşitlilik nedeniyle hematolojik hastalıklar en sık bilinen etyolojileri oluşturmakla beraber Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık neden olarak karşımıza enjeksiyon yoluyla kullanılan erektojenik ilaçlar ve üretral süpozituarlar çıkmaktadır (53) (54). Fosfodiesteraz-5 inhibitör (PDE5i) kullanımı sonrası priapizm vakaları bildirilmiş olsa da, bu durum nadirdir ve genellikle eşlik eden predispozan faktörlerin (örneğin yasa dışı uyuşturucular, hematolojik hastalıklar) varlığına bağlıdır (55). Enjeksiyonla uygulanan erektojenik ilaçların kullanımı sırasında İP ataklarının, ürolog olmayan hekimler tarafından reçete edildiğinde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (56).

Psikotrop ilaçlar (örneğin trazodon, klozapin, ziprasidon, risperidon, ketiapin, metilfenidat, karbamazepin)(57–62), eğlence amaçlı kullanılan uyuşturucular (örneğin kokain)(63), efedrin(63) ve bazı bitkisel ilaçların da(64, 65) İP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, priapizmin nörolojik nedenleri, otonom sinir sistemi disfonksiyonu ve penil vasküler tonusun bozulmasıyla ilişkili olabilir (66).

Daha nadir görülen İP nedenleri arasında primer ve metastatik pelvik/penil maligniteler (67, 68), alfa blokerler (69), kara dul ve Tx2-6 örümcek zehirleri (70), düşük moleküler ağırlıklı heparin (71), propofol (67), yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) (72), tersiyer frengi (sifiliz) (73), prostat apsesi (74), omurilik lezyonları (75, 76) ve olası olarak lomber sempatik sinir blokajı (77) yer almaktadır.

NİP, genellikle penil veya perineal travma sonucu gelişen kavernöz arteriyolar-sinüzoidal fistül nedeniyle kavernöz dokulara kontrolsüz kan akışından kaynaklanır. NİP, yenidoğanlarda doğum kanalı travması sonucu perineye olan hasar nedeniyle

bildirilmiş olsa da, perineal veya penil travmanın tanımlanamadığı durumlarda da gözlenmiştir (78).

NİP, gerçek bir acil durum olarak kabul edilmez. Bu durumda kavernöz dokulardaki kan oksijenlenmiş olduğu için iskemi kaynaklı doku hasarı oluşmaz. Ancak, ereksiyonun uzamış doğasının iskemik priapizm ile karışmaması için acil bir değerlendirme yapılması önemlidir.

NİP'nin doğal seyri, haftalar ile aylar arasında değişen süre boyunca kısmi ereksiyonun devam etmesidir. Bu süreçte hastalar genellikle cinsel uyarıya bağlı ereksiyon yeteneğini korurlar. Ancak, kesin tanı ve uygun yönetim için dikkatli bir değerlendirme gereklidir.

9.3.4 Priapizmin Tanısal Değerlendirilmesi

Uzamış penil ereksiyon şikayetiyle başvuran bir hastanın yönetimindeki en önemli adım, priapizm epizodunun İP veya NİP olarak sınıflandırılmasıdır, çünkü prognoz ve tedavi yaklaşımları belirgin şekilde farklılık gösterir.

İskemik priapizm yönetiminde hızlı müdahale kritik öneme sahiptir. 12 saatten kısa süren İP vakalarında, erkeklerin normal erektile fonksiyonlarını koruma olasılığı oldukça yüksektir (79). 12-24 saat süren, ilaç kaynaklı priapizm vakalarında erektile fonksiyonun korunma oranı yaklaşık %92'dir (80). Ancak, bu oran ED tedavisi ile ilişkili olmayan priapizm vakalarında veya tekrarlayan priapizm durumlarında daha düşük olabilir (80). 36 saatten uzun süren İP vakalarında ise uzun vadeli erektile disfonksiyon gelişme oranı oldukça yüksektir (79). Ereksiyonun iyileşme ihtimali düşük olsa bile, patolojik ereksiyonun tersine çevrilmesi ağrıyı hafifletmek ve hastalık sürecini kısaltmak açısından önemlidir.

Priapizmin etiyolojisini ayırt etmek için öncelikli adımlar odaklı bir anamnez ve fizik muayenedir. Anamnezde dikkate alınması gereken önemli unsurlar şunlardır:

ereksiyonun süresi, ereksiyonla ilişkili penil ağrı ve priapizm öyküsü. Ayrıca, genital, perineal veya pelvik bölgeye yakın zamanda travma olup olmadığı kaydedilmelidir.

Hasta, priapizm ile ilişkili olduğu bilinen erektojenik ilaçlar, eğlence amaçlı kullanılan uyuşturucular ve reçeteli ilaçların kullanımını da belirtmelidir. Ereksiyon tedavisi için kullanılan penil enjeksiyonlar, genellikle uzamış ereksiyon (1-4 saat) ile ilişkilidir ancak özellikle hastalar ilk ev tedavilerine başladıklarında veya penil enjeksiyonları oral PDE5i ya da kokain gibi uyuşturucularla birleştirdiklerinde gerçek İP neden olabilir. PDE5i'ler nadiren priapizmle ilişkilendirilir ve PDE5i kaynaklı priapizm tüm ilaç kaynaklı priapizmlerin %3'ünden daha azını oluşturur (81). Ancak, İP için diğer risk faktörlerine sahip erkeklerde PDE5i kullanımının İP riskini hafifçe artırdığı gözlemlenmiştir (3). Ek olarak, hematolojik hastalıklar veya ileri evre pelvik malignite öyküsü araştırılmalıdır. Bu bilgiler, priapizmin altında yatan nedenin belirlenmesi ve uygun tedavi planının oluşturulması açısından kritik öneme sahiptir.

NİP genellikle penil veya perineal travma ile ilişkilidir ve genellikle ağrısızdır. Bu durumda ereksiyon tam rijiditeye ulaşmaz. Literatürde, daha önce İP tedavisi amacıyla penil şant uygulanan erkeklerde renkli Doppler ultrasonografi(RDU) ile NİP tanısı konulan vakalar bildirilmiştir.

Bazı durumlarda, kavernöz arterin aspirasyon veya cerrahi şant girişimi sırasında iyatrojenik olarak yaralanması sonucu İP'nin NİP'ye dönüştüğü düşünülmektedir. Bu mekanizma, NİP'nin gelişiminde cerrahi müdahalelerin potansiyel bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır.

Priapizm tipini belirlemek için acil tanı yöntemleri şunlardır;

Kavernöz kan gazı analizi ve bu analiz belirsiz olduğunda penisin RDU. Kavernöz kan gazı analizi değerlendirilmelidir (82). RDU bulgularının özetine Tablo 2'de yer verilmiştir.

İskemik priapizmde, koyu renkli, asidotik, hipoksik ve hiperkapnik kan, tipik bir bulgudur. Non-iskemik priapizmde ise kavernöz kan gazı genellikle arteriyel kan özellikleriyle uyumludur. RDU incelemeleri, özellikle ata biner tarzda düşme travma

öyküsü veren çocuklarda ve yetişkin erkeklerde, yalnızca penisin shaftını değil, aynı zamanda perineyi de kapsamalıdır. Yaralanma, non-iskemik priapizm ile başvuru arasında uzun bir süre önce gerçekleşmiş olabilir ve buna rağmen NİP gelişimine neden olabilir.

Tablo 2. Priapizm Etiyolojisine Göre Kavernöz Kan Gazı ve Doppler Değerleri

Durum	pH	pO ₂ (mmHg)	pCO ₂ (mmHg)	Kavernöz Arter Kan Akış Hızı
İskemik Priapizm (İP)	<7.25	<30	>60	Yok veya Minimal
Non-İskemik Priapizm (NİP)	7.4	>90	<40	Yüksek veya Normal
Normal Arteriyel Kan	7.35	40	50	-
pH:Potansiyel Hidrojen, pO ₂ :Parsiyel Oksijen, pCO ₂ :Parsiyel Karbondioksit Basıncı				

RDU, müdahalelerden önce veya sonra (aspirasyon, kavernöz sulama, kavernöz şant uygulaması) kavernöz kan akışını değerlendirmek için gerçek zamanlı bir testtir (83). NİP, kavernöz cisimlerde tepe sistolik hız genellikle oldukça yüksektir (> 50 cm/sn). Normal bir ereksiyonda Doppler incelemesi, tepe sistolik hızın > 35 cm/sn olduğunu ve diyastolik akışın bulunmadığını veya tersine döndüğünü gösterir. Bu dalga formları, iskemik priapizm durumunda penisin shaft tabanında veya perinede görülebilir, ancak zamanla iskemik priapizmde distal kavernöz arterlerde hiç akış gözlenmez(84).

RDU ayrıca, NİP nedeni olarak bir fistülü ortaya çıkarabilir ve tanı sürecinde önemli bir katkı sağlar (82).

Penisin manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, kavernöz doku bütünlüğünü değerlendirmek (örneğin, trombozu belgelemek) ve kan akışını incelemek için

önerilmiştir (85). Şüpheli malign priapizm durumlarında, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), penil kitlelerin değerlendirilmesi açısından oldukça faydalıdır (86).

Ayrıca, RDU, iskemik priapizmin tedaviye verdiği yanıtı izlemek için de kullanılabilir (87).

9.3.5 İskemik Priapizmin Tedavisi

Tedavi edilmeyen iskemik priapizmin doğal seyri, kavernoöz fibrozis ve erektil disfonksiyon ile sonuçlanır. İskemik priapizmin süresine bağlı olarak, girişimsel tedaviler ağırlı ereksiyonu sonlandırmada başarılı olabilir, ancak gelecekteki erektil fonksiyonun korunması garanti edilemeyebilir.

İskemik priapizm yönetiminde üç temel hedef vardır: tümesansın sonlandırılması (detümesans), erektil fonksiyonun korunması ve gelecekteki priapizm epizotlarının önlenmesi.

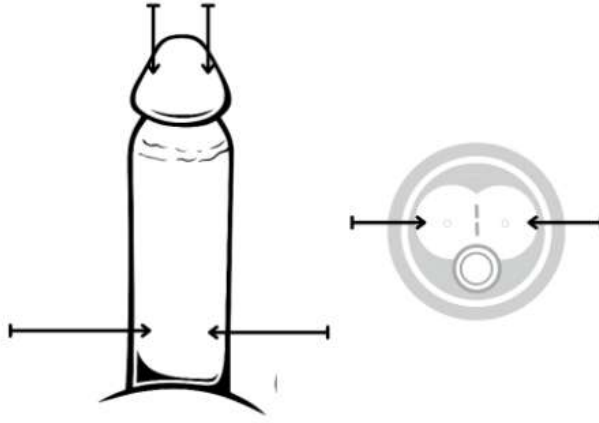
Priapizm tedavisinde ilk ve en kritik adım, durumun iskemik veya non-iskemik priapizm olarak doğru bir şekilde sınıflandırılmasıdır.

NİP tedavisi genellikle acil müdahale gerektirmez ve tedavi hastanın semptomlarına göre şekillendirilir. İlk etapta hafif şiddette semptomlu hastalar için soğuk uygulama ve kompresyon eşliğinde düzenli takip önerilebilir. Bu süreçte renkli Doppler ultrasonografi ile arteriyolar-sinüzoidal fistül gibi altta yatan nedenler araştırılabilir. Tedavi gereksinimi olan vakalarda, seçici arteriyel embolizasyon birinci basamak yöntem olarak kullanılır ve genellikle başarılıdır (88). Embolizasyonun yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi olarak arteriyel ligasyon nadiren tercih edilir.

İP’de ise gözlem, oral ilaçlar, soğuk kompresler ve egzersiz gibi konservatif tedaviler genellikle önerilmemekte ve tümesansın sonlandırılmasında etkisiz kabul edilmektedir. Bu yöntemler, düşük başarı oranları ve kesin tedaviyi geciktirme riski nedeniyle büyük ölçüde caydırılmaktadır.

9.3.5.1 Kavernöz Aspirasyon ve İrrigasyon Prosedürü

Kavernöz aspirasyon ve irrigasyon, geniş çaplı bir iğnenin (16 veya 14 gauge) bir veya her iki korpora kavernoza yerleştirilmesiyle gerçekleştirilen invaziv bir müdahaledir (89). İşlem, hastalarda dorsal sinir bloğu (lidokain veya lidokain/bupivakain karışımı) uygulanarak hasta konforu sağlandıktan sonra başlatılır. İğne yerleştirilmesi genellikle penisin tabanına yakın, lateral pozisyonda (saat 3 veya 9 yönü) gerçekleştirilir (Şekil – 9). Anestezi altında yapılan uygulamalarda, geniş çaplı iğneler transglanüler yaklaşımla (glans üzerinden) yerleştirilebilir (90).



Şekil 9. Kavernöz aspirasyon ve irrigasyon için penise önerilen giriş yerleri. <https://university.auanet.org/core/sexualmedicineandrology/priapism/index.cfm?&AUAID=01082509>.

Hastalarda sıklıkla 19 veya 18 gauge kelebek iğne ya da anjiyokateter kullanılır. Hasta konforunu maksimize etmek için, iğne işlemin başlangıcında sabitlenir ve aspirasyon ya da irrigasyon işlemleri sırasında tekrar tekrar çıkarılmamalıdır. Korpora kavernoza arasındaki anatomik bağlantılar, karşı taraftaki kavernöz dokudan eski kanın tahliyesini kolaylaştırır.

Aspirasyon sırasında, eski kan 30-60 cc'lik Luer Lock şırıngalar kullanılarak boşaltılır. Aspirasyonu takiben, steril serum fizyolojik ile (mümkünse soğutulmuş) irrigasyon işlemi, kavernöz sinüzoidlerde birikmiş pıhtıların temizlenmesinde etkili bir yöntemdir. Bu yaklaşım, işlemin etkinliğini artırırken komplikasyon riskini azaltmayı hedefler.

9.3.5.2 İskemik Priapizmin Farmakolojik Tedavisi

Uzamış ereksiyonun veya iskemik priapizmin farmakolojik olarak tersine çevrilmesinde ilk adım, kavernöz dokudan oksijensiz, hiperkapnik ve asidotik kanın aspirasyonudur. Vazoaktif maddeler (örneğin alprostadil) kullanımına bağlı priapizm vakalarında, formal aspirasyon/irrigasyon öncesinde küçük çaplı bir iğne (27 gauge) kullanılarak intrakavernöz semptomimetik ilaç enjeksiyonu uygulanabilir. Penisin tabanını cerrahın dominant olmayan elindeki başparmak ve işaret parmağıyla sıkarak yeniden dolumu önlemek gerekir. Penis flasid hale gelene kadar aspirasyon yapılmalı, ardından alfa-adrenerjik ilaç uygulanmalıdır. Bu işlem, taze kan dolumunu sağlar. Adrenerjik enjeksiyon öncesinde tekrarlayan aspirasyonlar, kavernöz düz kasların yeniden aktive edilmesi için gerekli olabilir.

Fenilefrin, saf alfa agonist profili nedeniyle İP tedavisinde tercih edilen ajan olarak kabul edilir (91). Fenilefrin dozu, 100-500 mcg/ml salin içinde hazırlanarak, 1 ml'lik dozlar halinde geniş çaplı bir iğne ile kavernöz dokuya uygulanmalıdır (89). Bu süreçte hastanın tansiyonu otomatik bir sfingomanometre ile izlenmelidir. Alfa-adrenerjik ilaçların yan etkileri arasında hipertansiyon ve refleks bradikardi bulunur. Kalp hastalığı olan erkeklerde ve çocuklarda kardiyak monitörizasyon yapılmalı ve daha düşük dozlar kullanılmalıdır. Penis, detümesans olup olmadığını değerlendirmek için muayene edilmelidir. Fenilefrinin intravenöz yarı ömrü yaklaşık 5 dakikadır. Penis 3-5 dakika içinde hala tamamen erekte ise, benzer dozda fenilefrin ile aspirasyon ve enjeksiyon tekrarlanabilir (89).

Yüksek doz protokoller içeren küçük vaka serilerinde, fenilefrin dozunun 12 mg'a kadar çıktığı bildirilmiştir (92). Bu protokoller genellikle güvenli kabul edilse de (92), angina, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir (93). Şiddetli komplikasyonlar arasında subaraknoid kanama ve kardiyojenik şok ile seyreden miyokard enfarktüsü yer almaktadır (94, 95). Ayrıca, depresyon tedavisinde kullanılan monoamin oksidaz inhibitörleri, bu ajanların hipertansif etkisini uzatabileceğinden önemli bir risk faktörüdür.

Fenilefrin uygulamalarında, yanlış doz hazırlamaya bağlı felç vakaları ve 2 mg dozdan sonra bile yan etkiler bildirilmiştir. Fenilefrin genellikle 10 mg/ml ampuller halinde bulunur, bu nedenle intrakavernöz enjeksiyon için doğru dozun hazırlanması kritiktir.

9.3.5.3 İskemik Priapizm Tedavisinde Cerrahi Müdahale İhtiyacı

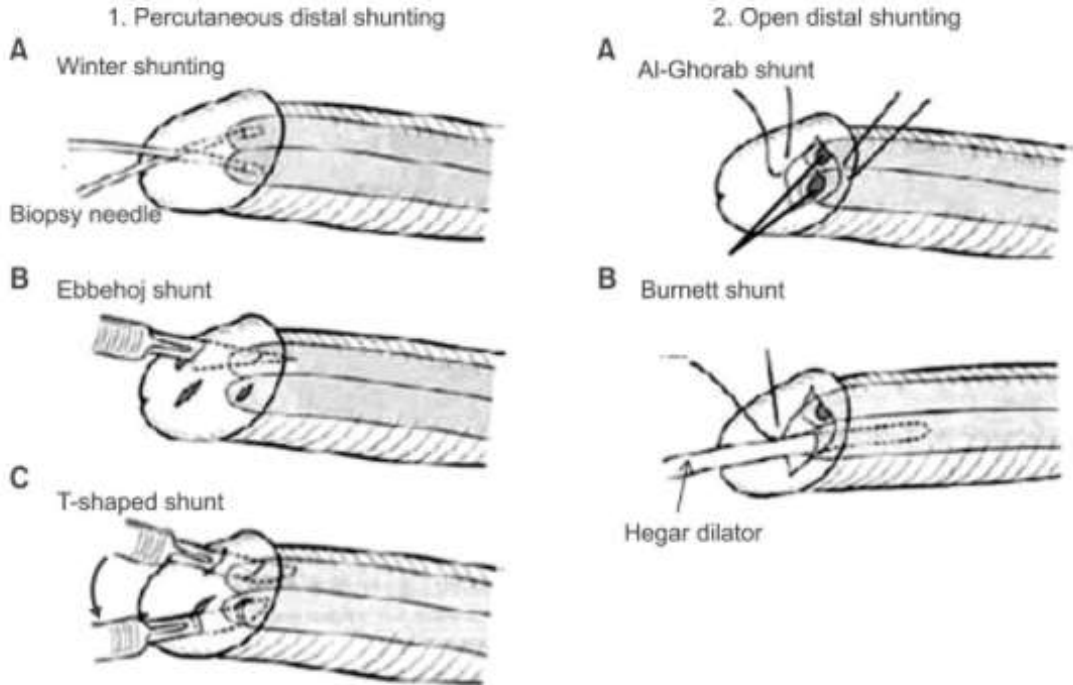
İlk 6-8 saat sonrası cerrahi tedavi seçeneği düşünülmeli olsa da, geç başvurularda 36 saat veya daha kısa süren birçok İP vakası cerrahi dışı yöntemlerle başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (92). Ancak, cerrahi olmayan yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi müdahale bir sonraki adımdır. Priapizmin süresi, daha önceki priapizm öyküsü ve 950 mcg'den yüksek dozda fenilefrin kullanımı, cerrahi şant ihtiyacının belirlenmesinde öngörücü faktörler olarak tanımlanmıştır (96, 97). Son yıllarda, birden fazla klinik faktörü bir arada değerlendiren makine öğrenimi modelleri, İP için şant gereksiniminin olasılığını tahmin etmede kullanılmaya başlanmıştır (98).

Refrakter İP tedavisinde, korpora kavernoza ile bir venöz yapı (genellikle glans penis veya korpus spongiosum) arasında drenajı kolaylaştırmak amacıyla şant oluşturmayı hedefleyen çeşitli prosedürler geliştirilmiştir (Tablo 3 ve Şekil 10). Tüm prosedürler belirli başarı oranları sunsa da, takip çalışmalarında bu sonuçlar genellikle yeterince doğrulanmamıştır.

Tablo 3. Şant Operasyonları

Şant Türü	Açıklama
Perkütan Şantlar	
Winters (99)	Transglanüler yolla korporalara bir biyopsi iğnesinin defalarca geçirilmesiyle yapılan prosedür.
Ebbehoj (100)	Distal korporalara transglanüler olarak yerleştirilen 11 numaralı neşterin 90 derece döndürülmesi.
T-Shunt (101)	Distal korporalara transglanüler olarak 10 numaralı neşter yerleştirilir ve 90 derece döndürülür; gerektiğinde dilatörle tünelleme yapılır.

Distal Şantlar	
Al-Ghorab (102)	Glans insizyonu yapılarak korporal uçların glanüler spongiozuma anastomoz edilmesi.
Korporal Snake (103)	Distal korporalara transglanüler olarak bir neşter yerleştirilir, ardından insizyon yoluyla dilatörle tünelleme yapılır.
Proksimal Şantlar	
Sacher (bilateral) (104)veya Quackel (unilateral) (105)	Proksimal korporalardan korpus spongiozuma bağlantı oluşturulması.
Venöz Şantlar	
Barry (106)	Dorsal penil venin korpus kavernozauma bağlanması.
Grayhack (107)	Safen veninin korpus kavernozauma bağlanması.



Şekil 10. Priapizm cerrahi tedavisi giriş teknik yolları. <https://university.auanet.org/core/sexual-medicineandrology/priapism/index.cfm?&AUAID=01082509>

Genel olarak, distal şant prosedürlerinde başarı oranları %66-74 arasında değişmekte olup, uzun dönem erektil disfonksiyon oranı %25'tir. Proksimal şant prosedürlerinin başarı oranları %76'ya kadar bildirilmiş olmakla birlikte, uzun dönem erektil disfonksiyon oranı %50'ye kadar çıkmaktadır (39).

Günümüzde refrakter İP'nin farmakolojik tedaviye yanıt vermediği durumlarda tedavi, genellikle kaverno-glanüler şant uygulamasına dayanır. Proksimal şantlar, üretral yaralanma riski (korpora kavernozum ile korpus spongiozum arasında şant) veya safen veya derin dorsal ven şantları sonrası pulmoner emboli gibi komplikasyon risklerinin yüksek olması nedeniyle büyük ölçüde tercih edilmemektedir (108).

Refrakter iskemik priapizmin cerrahi yönetimi için, proksimal insizyonlara gerek kalmadan distal şant ve kavernöz tünellemenin birleştirildiği iki modern cerrahi yöntem tanımlanmıştır.

T-Şant da (Lue Prosedürü), 10 numaralı bir neşter, transglanüler bir yaklaşımla distal kavernöz dokuya ilerletilir. Rijid ereksiyonda kavernöz uçlar genellikle glans boyunca kolayca palpe edilebilir. Neşter, üretradan uzak olacak şekilde paralel olarak yerleştirilir ve cilt, glans ve alttaki korpus kavernozumun ucunu deler. Neşter çıkarılmadan önce kesici yüzey üretradan uzağa doğru 90 derece döndürülür ve ardından geri çekilir, böylece T şeklinde bir açıklık oluşturulur. Pıhtılaşmış kan bu insizyondan dışarı çıkarılabilir. Aynı işlem, diğer korporal yapıda da tekrarlanarak kalan pıhtılı kanın boşaltılması sağlanabilir (43, 108).

Korporal Snake, transglanüler insizyon prosedürlerinin bir modifikasyonu olarak geliştirilmiştir ve glans insizyonundan bir Hegar dilatörün bir veya her iki kavernöz yapıya ilerletilmesini içerir. Dilatatör, genellikle Hegar tipi, bir veya her iki kavernöz yapı boyunca proksimale doğru ilerletilir ve tromboze olmuş pıhtılaşmış kanın kavernöz boşluktan boşaltılmasını sağlar (43, 108). Kanın boşaltılması sırasında, parlak oksijenlenmiş kanın görülmesi ve tümesansın sonlanması başarılı bir işlem olduğunu gösterir.

Penoskrotal dekompresyon, uzamış iskemik priapizm tedavisinde kurtarıcı veya cerrahi korporoglanüler yaklaşımlara alternatif olarak tanımlanmıştır. Bu teknikte, penoskrotal bir insizyon yapılır ve bilateral korporal yapılar, penoskrotal yaklaşım kullanılarak penil protez yerleştirilmesindeki prosedüre benzer şekilde ortaya konur. Prosedürde korporotomi uygulanır ve kavernöz yapıların proksimal ve distal uçlarına doğru, pıhtılaşmış koyu kanın tahliyesi için bir aspirasyon ucu veya Hegar dilatör kullanılarak nazikçe dilatasyon yapılır. Aynı işlem karşı tarafta da tekrarlanır. Tümesansın sonlanması sağlandıktan sonra korporal yapılar kapatılır. Bu yaklaşımın önemli bir avantajı, distal tunika albuginea'nın korunmasıdır. Böylece, ileride bir penil implant yerleştirilmesi gerektiğinde distal erozyon riski daha düşük olabilir. Küçük çaplı birçok merkezli kohortta tanımlanan bu yöntemin, bilateral penoskrotal dekompresyonda %100 başarı oranına sahip olduğu bildirilmiştir (109, 110).

Akut iskemik priapizm nedeniyle şant prosedürü uygulanmış ancak ereksiyonun devam ettiği hastalarda, kavernöz kan gazı analizi veya penil RDU yapılması önerilir (89). Bu değerlendirme, penil hemodinamik parametrelerin belirlenmesine yardımcı olarak sonraki cerrahi müdahaleleri, örneğin penil protez yerleştirilmesini yönlendirebilir.

Bu yaklaşım, özellikle refrakter priapizm nedeniyle cerrahi konsültasyon için sevk edilen ve başlangıçta başka bir klinisyen tarafından tedavi edilmiş hastalarda önem taşımaktadır.

Cerrahi şant prosedürleri, iskemik priapizmin tedavisinde etkili olmasına rağmen, çeşitli riskler taşır. Bu riskler arasında enfeksiyon veya apse oluşumu, kompartman sendromunun çözülmemesi ve cerrahi sırasında kavernöz arterlerin zarar görmesi nedeniyle non-iskemik priapizm gelişimi yer alır. Ayrıca, kompartman sendromu çözülsün bile penil ödem bir süre daha devam edebilir.

Kavernöz kan akışının yeniden sağlandığını doğrulamak için en güvenilir yöntem renkli Doppler ultrasonografidir ve kalıcı priapizm şüphesi varsa mutlaka yapılmalıdır. İntrakavernöz basınç ölçümü (< 40 mm Hg olmalıdır) ve/veya kavernöz kan gazı analizi yardımcı olabilir. Ancak, asidoz ve hiperkapni çözülmesinin birkaç saat sürebileceği göz önünde bulundurulmalıdır, bu nedenle anında alınan sonuçlar kan akışının uygun şekilde yeniden sağlandığını tam olarak yansıtmayabilir (89).

9.3.5.4 Penil Protez Yerleştirilmesi: Acil ve Gecikmiş Yaklaşımlar

9.3.5.4.1 Acil Protez Yerleştirilmesi

Uzun süreli veya şiddetli priapizm vakalarında, 36 saatten uzun süren İP veya şant prosedürlerine rağmen çözülmeyen refrakter priapizmde, penil protezin hemen yerleştirilmesi düşünülebilir (111, 112). Acil protez yerleştirilmesinin avantajları arasında penil boy kaybının azaltılması ve yoğun fibrozis gelişiminin önlenmesi bulunur. Ancak, distal şant sonrası protez yerleştirilmesi üretral yaralanma (0-20%), erozyon (0-6%) ve enfeksiyon (6-7%) risklerini artırabilir (112–114). Penil ödem ve morarma durumlarında, malleable protezler tercih edilmeli ve distal erozyon riskini azaltmak için protezin distale sabitlenmesi önerilir (115).

9.3.5.4.2 Gecikmiş Protez Yerleştirilmesi

Gecikmiş penil protez yerleştirilmesi, hastanın klinik durumu, cerrahın deneyimi ve enfeksiyon riskine bağlı olarak planlanabilir. Ancak, yoğun fibrozis nedeniyle cerrahi kompleksliği artar ve silindir boyutları küçültülebilir. Hastaların cinsel fonksiyon geri kazanım oranı %96'ya kadar bildirilmiş olsa da, penil kısalığa bağlı hasta memnuniyeti oranı %60'a düşebilir (116). Gecikmiş protez yerleştirilmesi enfeksiyon riskini azaltabilir; ancak yoğun fibrozis gelişimi bu süreci zorlaştırabilir.

9.3.5.5 Rekürren İskemik Priapizm (RİP) Yönetimi

RİP, non-iskemik gece ereksiyonlarından ayırt edilerek geniş semptom yelpazesi göz önünde bulundurulmalıdır. İlk adım olarak, priapizm ile ilişkilendirilebilecek ilaç ve takviyelerin kesilmesi önerilir (89). RİP'nin tedavisi, hastanın bireysel durumu ve hastalık öyküsüne göre şekillenir. OHH olan hastalarda hidroksiüre ve gerektiğinde hematolog ile konsültasyon eşliğinde kronik değişim transfüzyonları önerilebilir (117–119).

İdiopatik RİP'de tıbbi tedavi, yan etkisi düşük ve etkinliği kanıtlanmış ilaçlarla basamaklı olarak uygulanır. Adrenerjik ajanlar (fenilefrin) intrakavernöz enjeksiyon veya oral yolla kullanılabilir, ancak etkileri sınırlıdır (9). Kas gevşetici (baklofen) ve antikonvülsan (gabapentin) ilaçlar da alternatifler arasında yer alır (120). Paradoksal olarak, düşük doz düzenli PDE5i (sildenafil, tadalafil) kullanımı, penil dolaşımda vazodilatasyonu azaltarak RİP ataklarını önlemede etkili bulunmuştur (121).

Hormonal tedaviler, diğer yöntemlere dirençli vakalarda kullanılabilir, ancak hipogonadal duruma neden olması ve yan etki profili nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Periferik etkili anti-androjenler (ketokonazol, bicalutamid) daha sık tercih edilirken, ketokonazolün kortikosteroid takviyesi ile kullanılması adrenal baskılanmayı önlemek açısından önemlidir (122). Merkezi androjen ablasyonu (leuprolid asetat) yalnızca dirençli vakalarda ve bilgilendirilmiş onam sonrası düşünülmelidir (39).

9.4 KÖK HÜCRELER VE STROMAL VASKÜLER FRAKSİYON TEDAVİSİ

Kök hücreler, farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç gruba ayrılır. Totipotent kök hücreler, zigotun ilk bölünmeleri sırasında oluşur ve hem embriyonik hem de ekstra embriyonik dokulara (plasenta gibi) farklılaşabilme kapasitesine sahiptir (123). Bu hücreler, tam bir organizmayı oluşturabilecek potansiyelde olan en erken kök hücre türüdür ve morula evresinde bulunurlar (123).

Pluripotent kök hücreler, blastosist evresinde iç hücre kitlesinden elde edilir. Bu hücreler, üç germ tabakasının (ektoderm, mezoderm ve endoderm) tümünü oluşturabilir ve dolayısıyla vücutta bulunan her türlü hücre tipine farklılaşabilir (123). Ancak, ekstra embriyonik dokulara (örneğin plasenta) dönüşme kapasitesine sahip değildirler.

Multipotent kök hücreler, belirli bir doku veya organın hücre tiplerine dönüşme kapasitesine sahiptir (124). Örneğin, hematopoetik kök hücreler yalnızca kan

hücrelerine farklılaşabilir. Multipotent hücrelerin, pluripotent ve totipotent hücrelere kıyasla daha sınırlı bir farklılaşma kapasitesine sahip olmasına rağmen, bu hücrelerin klinik uygulamalarda ulaşılabilirliğinden ötürü daha yaygın kullanım alanına sahiptir. Multipotent kök hücreler, genellikle yetişkin dokulardan (örneğin kemik iliği, yağ dokusu) kolaylıkla elde edilebilir ve bu da onların daha ulaşılabilir ve pratik bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasını sağlamaktadır (13, 14, 21, 123). Bu özellikleri sayesinde multipotent hücreler, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında çeşitli tedavilerde test edilmiş ve umut vadeden sonuçlar göstermiştir (13, 14, 21, 123).

Kök hücre tedavilerinde yalnızca hücrelerin farklı hücrelere dönüşebilme yetenekleri ile değil, aynı zamanda çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler salgılayarak terapötik etki gösterdiği düşünülmektedir (125). Salgılanan sitokinlerin hücreler üzerinde trofik ve sitoprotektif etkiler gösterdiği, hücresel yaşam süresini uzattığı ve immünmodülasyonu desteklediği ortaya konmuştur (126). Kök hücrelerin yara iyileşmesini hızlandırarak kontraksiyonu artırdığı ve ekstra sellüler matriks (ESM) üretimini azaltarak doku kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (127, 128). Kök hücreler hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan daha önce yapılmış çalışmalardan MKH antifibrotik etkilerinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, mevcut kanıtlar doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin modülasyonu, reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonu, anjiyogenezin desteklenmesi ve miyofibroblast aktivitesinin inhibisyonu gibi süreçlerin bu etkilere katkıda bulunabileceğini göstermektedir (129).

İnflamasyon sırasında, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interferon gama (IFN- γ) gibi sitokinlerin artışı; MKH'lerden NO, prostaglandin E2 (PGE2), interlökin-10 (IL-10), hepatosit büyüme faktörü (HGF), indolamin 2-3 dioksijenaz (IDO) ve hem oksijenaz (HO) gibi anti-inflamatuar moleküllerin salgılanmasını tetiklemektedir (130).

NO, ESM ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) üretimini doğrudan baskılayarak miyofibroblastları apoptoza yönlendirir (131). Ayrıca NO, reaktif oksijen türlerini (ROS) peroksinitrit gibi daha az toksik nitrojen türevlerine dönüştürerek

oksidatif hasarı azaltır (132). Yara iyileşmesi sürecinde, ROS membran lipidlerini okside ederek ve TGF ekspresyonunu artırarak fibrozis oluşumuna katkıda bulunur (133).

PGE2, endotel hücreleri, fibroblastlar ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından salgılanır ve T hücrelerinde interlökin-2 (IL-2) üretimini inhibe ederek T hücre proliferasyonunu baskılar (134). PGE2, interlökin-4 (IL-4) ekspresyonunu artırırken IFN- γ üretimini baskılayarak T helper-1 (Th1) ve T helper-2 (Th2) hücreleri arasındaki dengeyi Th2 yönüne kaydırır. Bu durum, düşük IFN- γ ve yüksek IL-4 seviyelerinin M2 makrofajlarını artırmasına yol açar. M2 makrofajlar ise belirgin anti-inflamatuar özellikler sergiler (135, 136).

IL-10, nötrofillerin invazyonunu engelleyerek ROS salınımını azaltır (137). Aynı zamanda, TGF-beta ve kollajen ekspresyonunu baskılar ve miyofibroblastlardan matriks metalloproteinazların (MMP) salınımını teşvik eder (137). HGF ise benzer şekilde TGF-beta ve kollajen ekspresyonunu inhibe ederek antifibrotik etkiler gösterir (138).

Bir diğer önemli kök hücre kaynağı SVF, adipöz dokudan minimal invaziv yöntemlerle kolaylıkla elde edilebilir ve bu özelliği ile klinik uygulamalarda önemli bir avantaj sunar. SVF, MKH yanı sıra endotel hücreleri, perisitler, preadipositler, lökositler ve hematopoetik kök hücreler gibi çeşitli hücreler içerir (22).

Bu heterojen hücre yapısı, SVF'yi yalnızca hücrelerel farklılaşma kapasiteleri açısından değil, aynı zamanda içerdiği büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyomoleküller sayesinde doku iyileşmesi ve immünmodülasyon süreçlerinde güçlü bir araç haline getirir (23). SVF'nin anti-inflamatuar, anjiyogenik ve antifibrotik etkileri, yara iyileşmesi, osteoartrit, kardiyak rejenerasyon ve çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde umut vaat eden sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır (18, 20, 24–27, 29, 30).

Adipöz dokunun bol miktarda bulunması, SVF'nin diğer kök hücre kaynaklarına kıyasla daha erişilebilir olmasını sağlarken (insanlarda da lokal anestezi

altında abdominal yağlı dokudan elde edilebilmesi), izolasyon işlemlerinin hızlı ve etkili olması da klinik kullanımı kolaylaştırmaktadır. Bu özellikleri sayesinde SVF, rejeneratif tıp alanında kök hücre bazlı tedavilere yönelik pratik ve üstün bir seçenek sunmaktadır.

Priapizm'in definitif bir tedavisinin bulunmaması, sadece tek başına bir tedavi olarak değil aynı zamanda tedavi yaklaşımlarının her aşamasında kombinasyon içerisinde SVF'nin eklenebilir olduğunu düşündürmektedir. Aspirasyon ve irrigasyon ile başarılı bir şekilde priapizm durumu sonlanmış bir hastadan, cerrahi tedavi görmesi muhtemel hastaya kadar ED ihtimalini azaltabileceği ve uygulanan tedavilerin başarı şansını artırabileceğini düşündürmüştür.

10.GEREÇ VE YÖNTEMLER

10.1 ÇALIŞMA DİZAYNI VE PRIAPİZM MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Çalışmamız, İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 23.02.2024 tarihinde 2023-29 protokol numarası ile onaylanmış olup, araştırmada görev alan hekimler tarafından Bağcılar Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi'nde (BADABEM) gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda, 24 adet erişkin Wistar Albino cinsi sıçan denek olarak kullanılmıştır. Sıçanların ortalama vücut ağırlıkları 350-400 gram arasında değişmekteydi. Deney süresi boyunca, sıçanlara standart sıçan yemi verilmiş olup, su ve yem kısıtlaması uygulanmamıştır. Denekler, 20 ± 2 °C sıcaklıkta, 12 saatlik karanlık ve 12 saatlik aydınlık döngüsü sağlayan kontrollü bir ortamda, geleneksel sıçan kafeslerinde tutulmuştur.

İskemik priapizm modeli, Şanlı ve arkadaşlarının tanımladığı yöntem temel alınarak oluşturulmuştur (139). Bu amaçla, çam uçlu bir irrigasyon enjektörünün ucuna, 16 Fr Foley kateterden 2 mm kalınlığında kesilen konstrüktör bant yerleştirilerek bir vakum ereksiyon mekanizması tasarlanmıştır (Şekil – 11, 12 ve 13).



Şekil 11. Priapizm modeli için kullanılan 16F sonda ve vakum mekanizması için kullanılan çam uçlu enjektör.



Şekil 12. Sıçan üzerinde oluşturulmuş priapizm modeli örneği



Şekil 13. Sıçan üzerinde oluşturulmuş priapizm modeli örneği

Flask haldeki penisin köküne katajel ile kayganlaştırılmış enjektör ucu, penisi tamamen içine alacak şekilde yerleştirildi ve pistonu yavaşça 1-2 cm geri çekilerek negatif basınç oluşturuldu. Negatif basınç etkisiyle ereksiyon sağlanıp enjektör ucunu penis köküne dayadıktan sonra ereksiyonun sürekliliğini sağlamak amacıyla konstrüktör bant penisin köküne dikkatlice yerleştirildi. Belirlenen süre tamamlandığında, konstrüktör bant Potts - Smith makası kullanılarak güvenli bir şekilde çıkarıldı.

Tüm cerrahi işlemler deney süresince anestezi altında gerçekleştirilmiş olup, sıçanların yeterli cerrahi anestezi derinliğine ulaşması beklenmiştir. Sedatif ve düz kas gevşetici özelliklere sahip ksilazin hidroklorür (%2 Rompun, Bayer, Türkiye) intraperitoneal yolla 10 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Dissosiyatif anestezik özellik taşıyan ketamin hidroklorür (%10 Alfamine, Ege Vet, Türkiye) ise 50-60 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verilmiştir.

Sıçanlar, bilgisayar destekli bir yöntemle rastgele üç gruba ayrılmıştır: Grup 1 (Sham grubu, n=8), Grup 2 (priapizm kontrol grubu, n=8) ve Grup 3 (priapizm tedavi grubu, n=8). Sham grubunda, sıçanlara yalnızca intrakavernozal olarak 0,2 cc serum fizyolojik uygulanmıştır. Priapizm kontrol grubunda, iskemik priapizm modeli

oluşturulmuş ve belirlenen süre sonunda konstrüktör band çıkarıldıktan sonra intrakavernozal 0,2 cc serum fizyolojik enjekte edilmiştir. Grup 3'te, iskemik priapizm modeli oluşturulduktan sonra penis kökündeki konstrüktör band çıkarılmış ve ardından 0,2 cc SVF intrakavernozal olarak uygulanmıştır (Şekil – 14).



Şekil 14. Priapizm modeli oluşturulmuş tedavi grubundan bir sıçana İntrakavernozal SVF uygulaması.

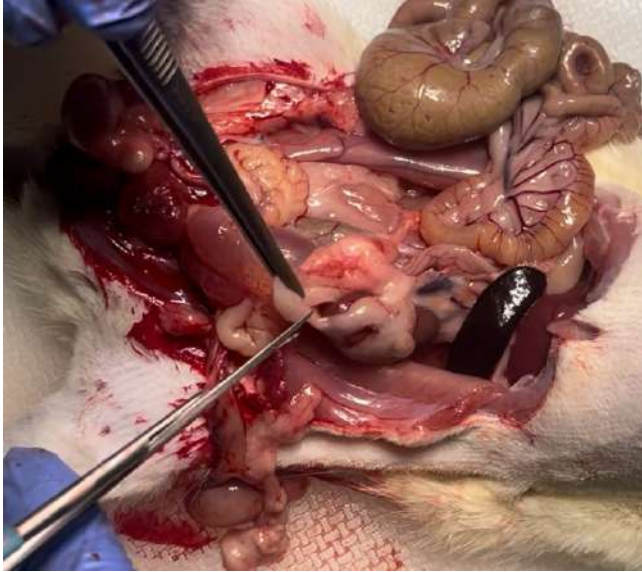
Tüm sıçanlar dört haftalık takip sürecinin ardından elektrofizyolojik basınç ölçümleri yapılmış ve penektomi işlemi gerçekleştirilmiştir. Uygulanan SVF miktarı ve veriliş yöntemi, daha önceki penil fibrozis deneysel çalışma modelleri baz alınarak belirlenmiştir (21) (140).

10.2 SVF İZOLASYONU VE İMMUNOFENOTİPİK ANALİZİ

Çalışmamızda SVF elde etmek amacıyla sham grubu sıçanlar sakrifiye edildikten sonra testis çevresi ve perirenal yağlı dokular kullanılmıştır (Şekil 15 ve 16). Bu süreçte, yağlı dokular steril koşullarda dikkatlice izole edilmiştir. A sınıfı deney kabininde çevre dokulardan arındırılıp temizlendi ve serum fizyolojik ile yıkanarak yabancı materyallerden arındırılmıştır.



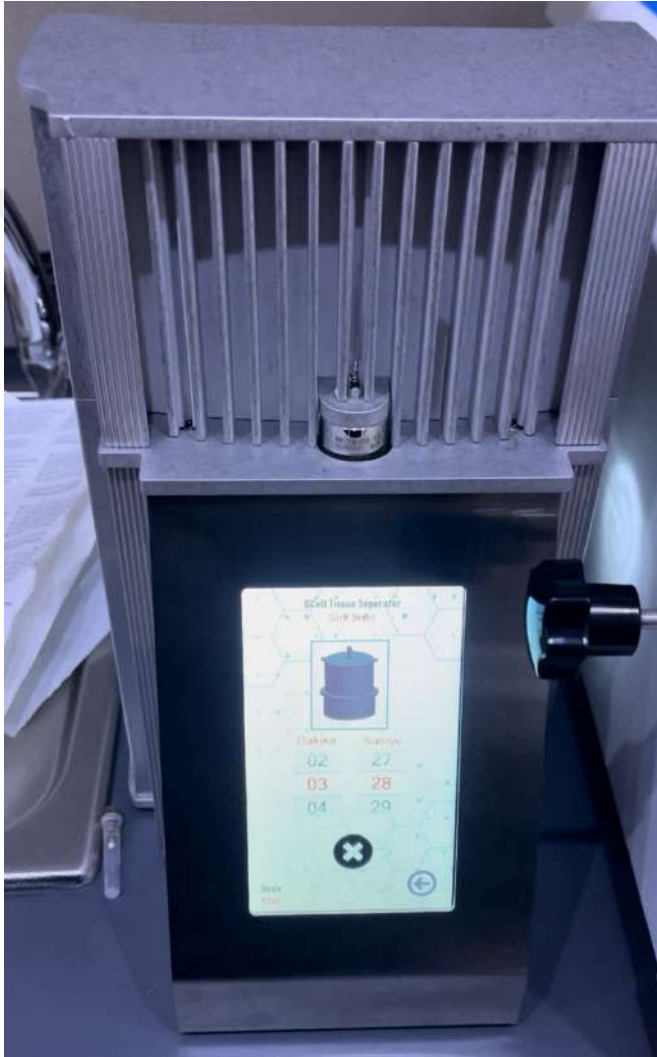
Şekil 15. Peritestiküler yağlı doku



Şekil 16. Perirenal yağlı doku

Ratlar harveste edildikten sonra perirenal adipoz doku toplandı ve doku ağırlığı 20 cc olarak ölçüldü. Elde edilen dokular, 11 bisturi kullanılarak fragmente edildi. Daha sonra, fragmente edilen dokular 2400 mikron konnektörden 35 kez geçirilerek homojenize edildi. Homojenize edilen preparat, 350 mikron ve 30 derece bıçaklar içeren GCELL® kit kullanılarak GCELL doku ayırıcı cihazında 100 RPM’de 12

dakika süren protokolle nanofat haline getirildi (Şekil – 17). Elde edilen nanofat içeriği sitratsız tüpe alınarak 90 derece açılı santrifüjde 400 RCF’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası tüp tabanında oluşan pellet toplanıp 41 mikron filtreden süzüldü ve toplamda 2 cc solübl SVF elde edildi. Preparat flow incelemeye alındı ve flow inceleme öncesinde yapılan toma lamı sayımında toplam $23,8 \times 10^6$ hücre sayısı elde edildi.



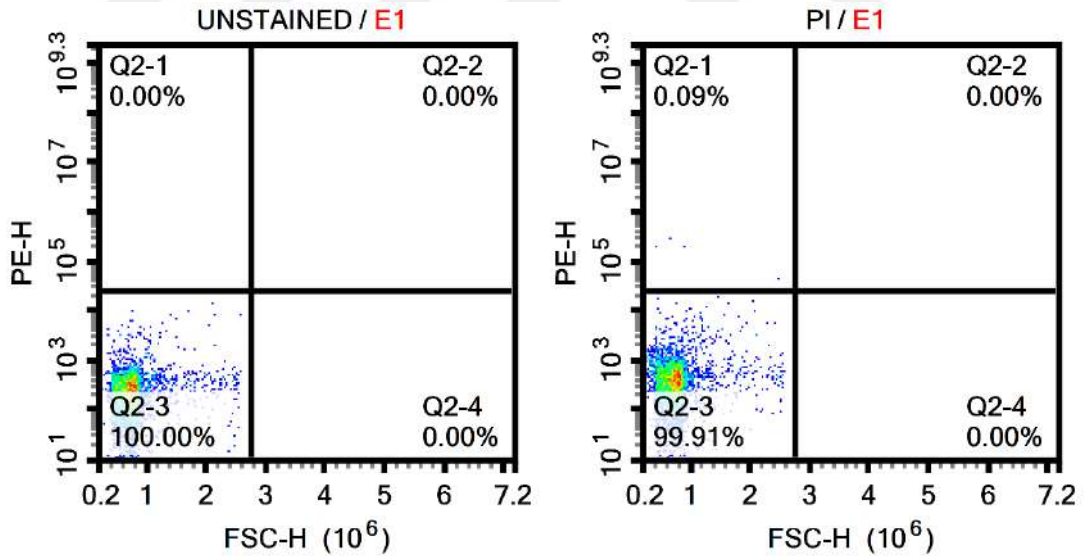
Şekil 17. GCELL doku ayırıcı cihazı

İzolasyon sonrasında elde edilen SVF örneği belirlenen CD105, CD90, CD73 ve CD45 hücre yüzey işaretçilerine özel fluorescein isothiocyanate (FITC)-konjuge

monoklonal antikorlar ile 10 dk +4°C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda hücrelerin üzerine 1mL flow staining buffer (Tonbo Biosciences) eklendi, 300g’de 10 dk santrifüj edildi ve süpernatant uzaklaştırıldı. Pellet üzerine 400µL flow staining buffer (Tonbo Biosciences) eklendi. Flow sitometri (Agilent, NovoCyte 3005, Santa Clara, ABD) cihazında okutuldu ve NovoExpress 6.0 programı (Agilent, Santa Clara, ABD) ile analiz edildi.

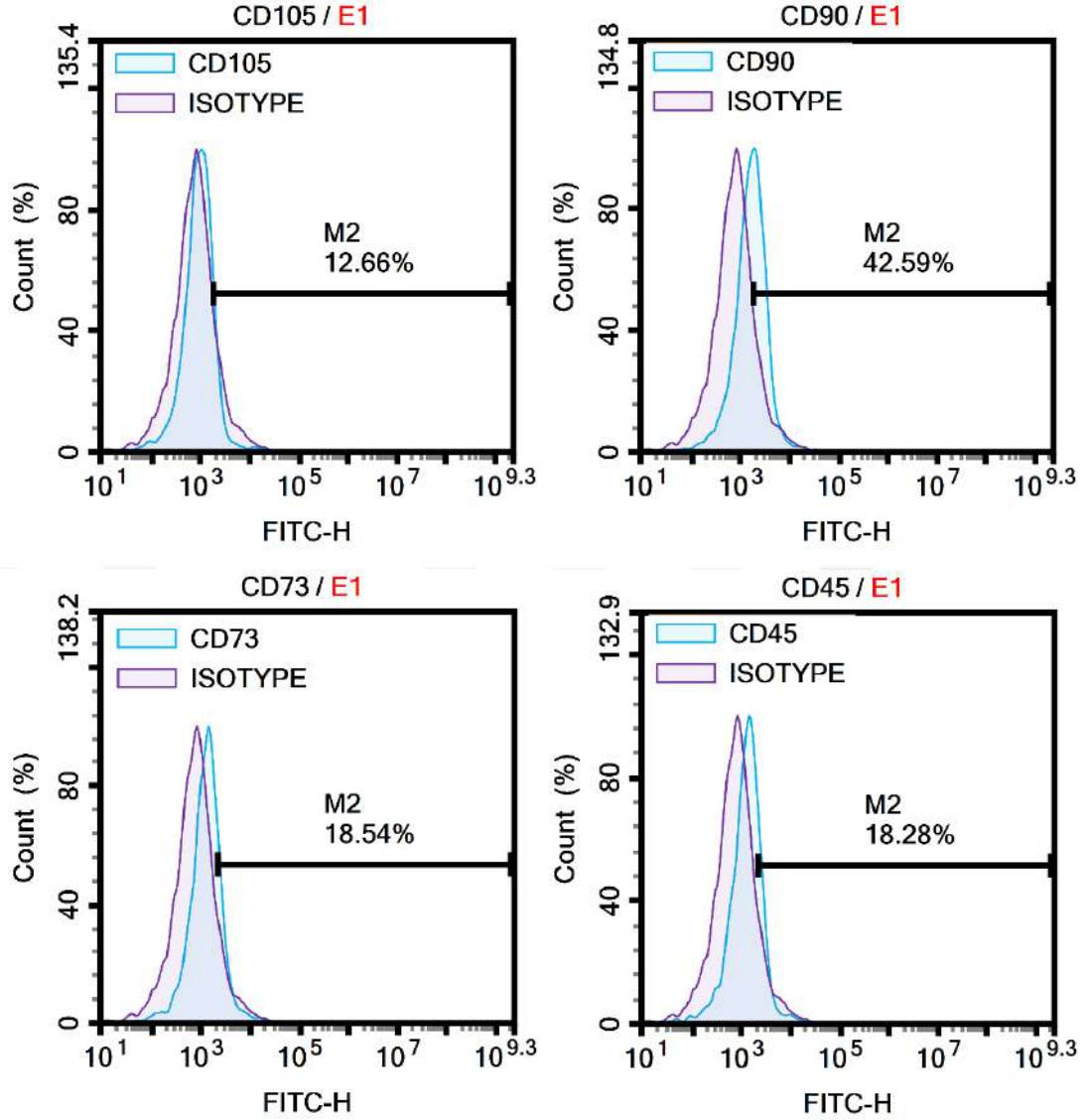
İzolasyon sonrasında elde edilen SVF örneğinin canlılık analizi DNA’ya bağlanan Propidyum iyodid boyası ile gerçekleştirildi. SVF örneğine Propidyum iyodid boyası (1:200) eklendi. 15 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Flow sitometri (Agilent, NovoCyte 3005, Santa Clara, ABD) cihazında okutuldu ve NovoExpress 6.0 programı (Agilent, Santa Clara, ABD) ile analiz edildi.

Yapılan analiz sonucunda SVF örneğinde hücrelerin %99.91 oranında canlı olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 18).



Şekil 18. SVF örneğinin flow sitometri ile gerçekleştirilen canlılık analizi.

Yapılan analizi sonucunda SVF örneğinde CD105 %12.66, CD90 %42.59, CD73 %18.54 ve CD45 %18.28 olarak bulundu (Şekil 19).



Şekil 19. SVF örneğinin flow sitometri ile gerçekleştirilen immunofenotipik analizleri. SVF örneğinde CD105 %12.66, CD90 %42.59, CD73 %18.54 ve CD45 %18.28. Histogram üzerinde hedef antikorlar mavi, izotip antikorları (negatif kontrol) ise mor renk ile gösterilmiştir.

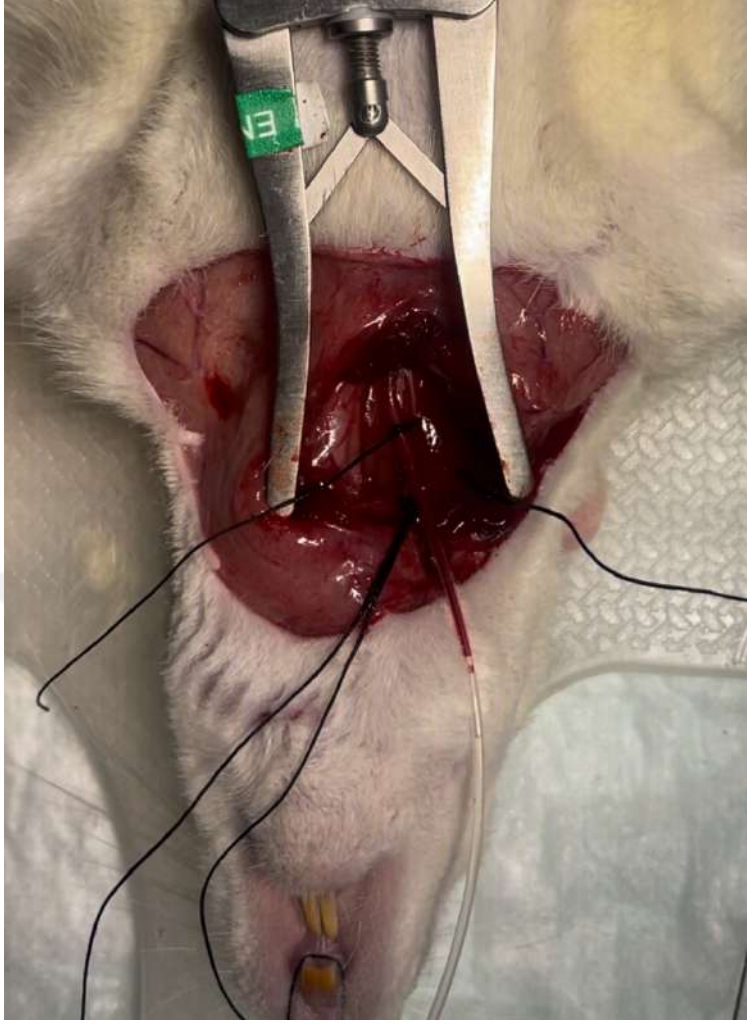
10.3 ELEKTROFİZYOLOJİK BASINÇ ÖLÇÜMÜ

İntraperitoneal anestezi uygulamasını takiben, deney hayvanları sırt üstü (supin) pozisyona yerleştirilmiş ve deney sırasında oluşabilecek hareketleri engellemek amacıyla dişlerinden ve dört ekstremitesinden dikkatlice sabitlenmiştir (Şekil 21).



Şekil 20. Deney hayvanının pozisyonun verilmesi

Transvers bir boyun insizyonu yapılarak, trakeanın yan tarafında yer alan sağ karotis arter dikkatlice diseke edilmiş, çevresindeki vagus sinirinden ayrılmış ve bu işlem sırasında sternohyoid, sternotiroid ve platisma kasları dikkatlice ekarte edilmiştir. Arter, distal ucundan 4/0 ipek sütür ile ligatüre edilmiş, kardiyak uç ise dikkatlice asıldıktan sonra kardiyak tarafa bir bulldog klemp yerleştirilerek kan akışı kontrol altına alınmıştır. Karotis arterine ince bir kesi yapılarak PE50 tüp dikkatlice kanüle edilmiş ve askı sütürü, tüpü sabitlemek amacıyla kanül ve etrafında arter çevresine bağlanmıştır (Şekil – 21).



Şekil 21. Arteria Karotis ve nervus vagus diseksiyonu sonrası karotis arterin kanülizasyonu

PE50 tüpü, basınç transdüsörüne sahip güçlendirici bir üniteye (COMMAT Pharmacology & Physiology Instruments, Ankara, Türkiye) bağlanmış ve bu ünite, veri toplama modülü (MP 35 data acquisition system, Ankara, Türkiye) ile entegre edilerek basınç ölçümleri gerçekleştirilmiştir (Şekil – 22).

Alt abdominal bölgeye yapılan insizyon, penisin deglove edilmesiyle birlikte skrotuma doğru genişletilmiş ve penil kruslar tamamen ortaya çıkarılmıştır. Sol korpus kavernozumun proksimaline 25 gauge iğne yerleştirilerek 250 U/ml heparin solüsyonu enjekte edilmiş ve ardından iğne basınç ölçüm cihazına bağlanmıştır.

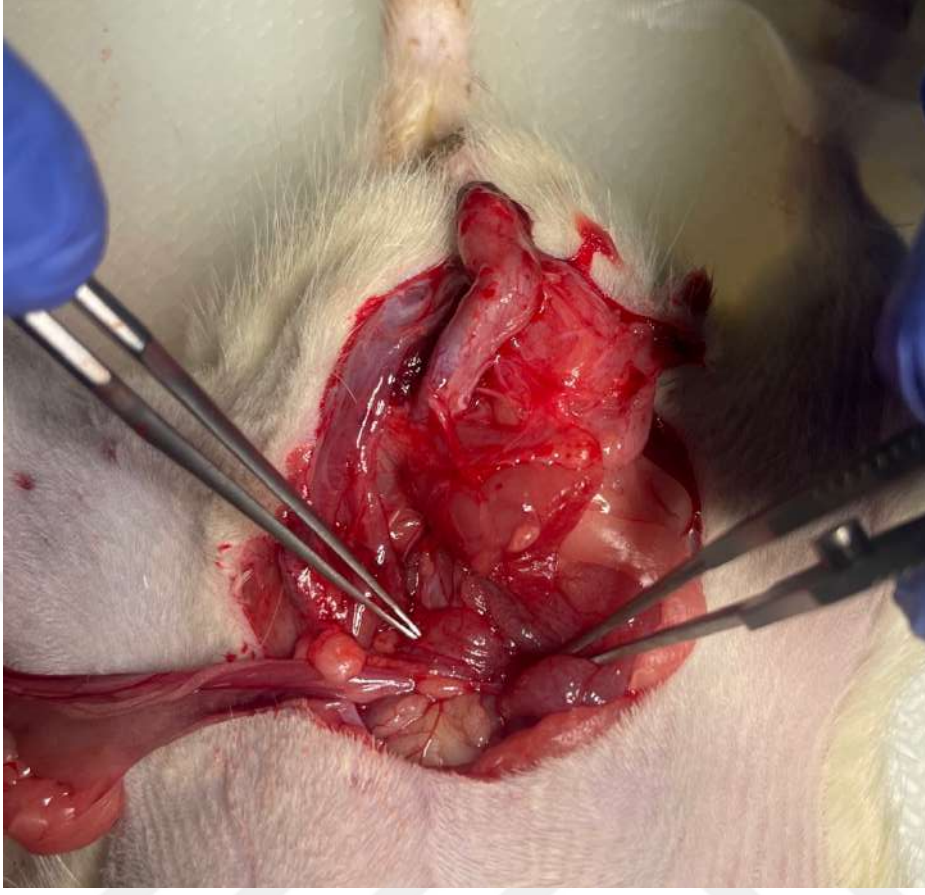
Orta hat laparotomi insizyonu sonrası mesaneye erişim sağlandı ve mesane, cerrahi alanı genişletmek amacıyla dikkatlice sağ tarafa çekildi. Sol testis, skrotal

bölgeden dışarı çıkarılarak yukarı doğru retrakte edildi ve gubernakulum dokusundan ayrıldıktan sonra abdominal boşluğa taşındı. Mesane, vas deferens ve ventral prostat arasındaki anatomik bölgeye künt diseksiyon ile ulaşıldı. Prostatın dorsalinde yer alan Major Pelvik Gangliyon (MPG), çevresindeki dokular hassas bir şekilde ayrılarak görünür hale getirildi ve izole edildi (Şekil – 23).

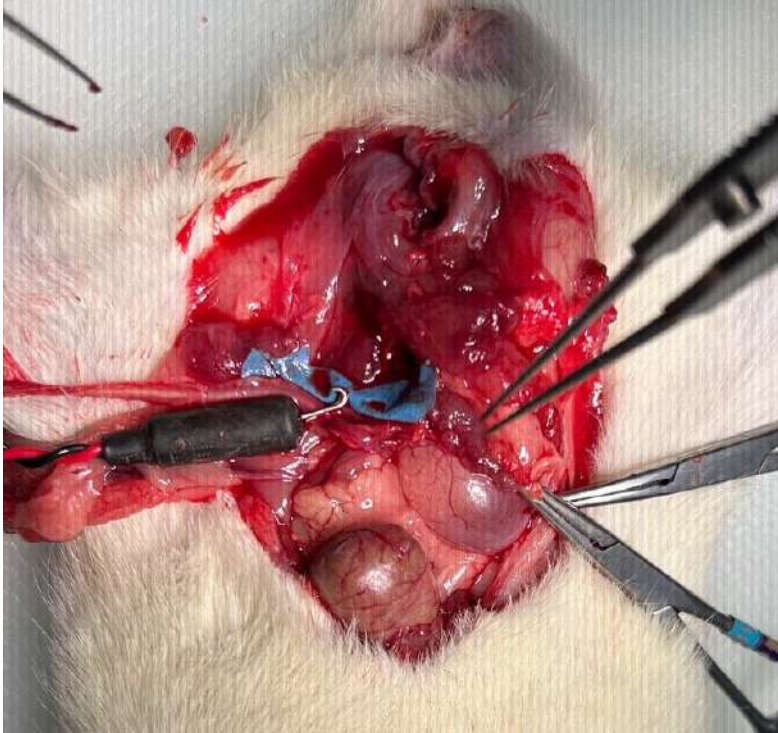
MPG'nin lateralinde yer alan satellit gangliyonlardan dikkatlice diseke edilen kavernoza sinir izole edildi. Sinir, ana gangliyonun hemen distalinde belirlenerek çevresindeki dokulardan ayrıldı ve hassas bir işlemle bipolar bir elektrotla askıya alındı (Şekil – 24). Elektrot, STPT02 stimülatör cihazına (COMMAT Pharmacology & Physiology) bağlandı. Stimülasyon protokolü, sinir aktivasyonunu sağlamak amacıyla 1,5 mA akım, 15 Hz frekans, 5 ms darbe genişliği, 35 ms gecikme ve 4 volt voltaj parametrelerinde 60 saniye boyunca uygulandı. Bu süreç, kavernoza sinir fonksiyonunun objektif değerlendirilmesi için hassas bir şekilde optimize edilmiştir.



Şekil 22. Üstte mavi Güçlendirici Ünite ve Veri Toplama Modülü. Altta stimülatör cihazı.



Şekil 23. Prostat dorsolateralinde yer alan Major Pelvik Ganglion.



Şekil 24. Bipolar elektrot ile askıya alınmış kavernöz sinir

Bazal, plato ve maksimum intrakavernozal basınç değerlerinin yanı sıra ortalama arteriyel basıncın (MAP) ölçümleri, Biopac Students Lab yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler sırasında, intrakavernozal basınç parametreleri sırasıyla Bazal İntrakavernozal Basınç (ICP basal, mmHg), plato sırasında ortalama intrakavernozal basınç (ICP mean, mmHg) ve Maksimum İntrakavernozal Basınç (ICP max, mmHg) olarak kayıt altına alınmıştır. Ölçümler, hemodinamik yanıtın kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve deneysel modelin etkinliğinin doğrulanması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Kavernozal sinir stimülasyonunun ardından, sistemik basınçtaki değişimlerin intrakavernozal basınç üzerinde doğrudan etkili olabileceği göz önünde bulundurularak, intrakavernozal basıncın değerlendirilmesi için ICP mean/MAP oranı kullanılmıştır (141). Bu yöntem, intrakavernozal basıncın sistemik hemodinamik değişikliklerden bağımsız bir şekilde standardize edilmesini ve daha güvenilir bir karşılaştırma yapılmasını sağlamıştır.

10.4 PENEKTOMİ VE KAVERNOZAL DOKU ÖRNEKLERİNİN ELDE EDİLMESİ

Deneylerin tamamlanmasının ardından, tüm sıçanların penisleri sakrifikasyon öncesinde dikkatlice krus seviyesinden kesilerek çıkarıldı. Elde edilen örnekler, buz aküsü üzerinde saklanarak horizontal bir kesiyle iki eşit parçaya ayrıldı. Parçalardan biri histolojik analiz için %10'luk formaldehit solüsyonuna yerleştirilirken, diğer Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) amacıyla steril bir Eppendorf tüpüne alınarak -80°C'de donduruldu.

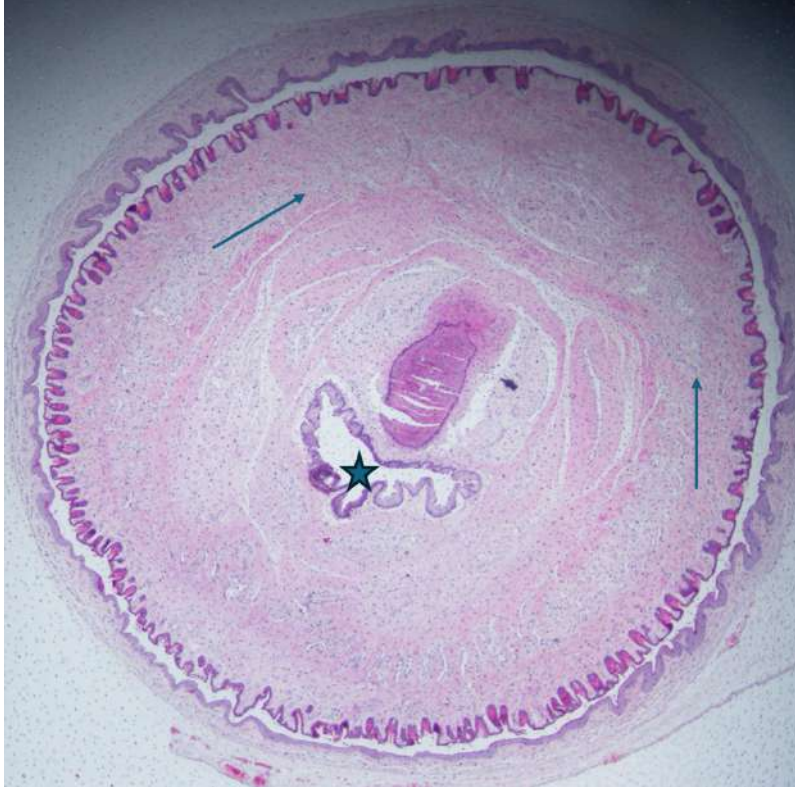
PCR için ayrılan örnek, soğuk zincir korunarak kuru buz içerisinde taşındı ve 24 saat içerisinde analiz yapılmak üzere laboratuvara teslim edildi. Bu süreç, örneklerin bütünlüğünü korumak ve deney sonuçlarının doğruluğunu maksimize etmek için titizlikle planlanmış ve uygulanmıştır.

10.5 PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

10.5.1 Doku Fiksasyonu

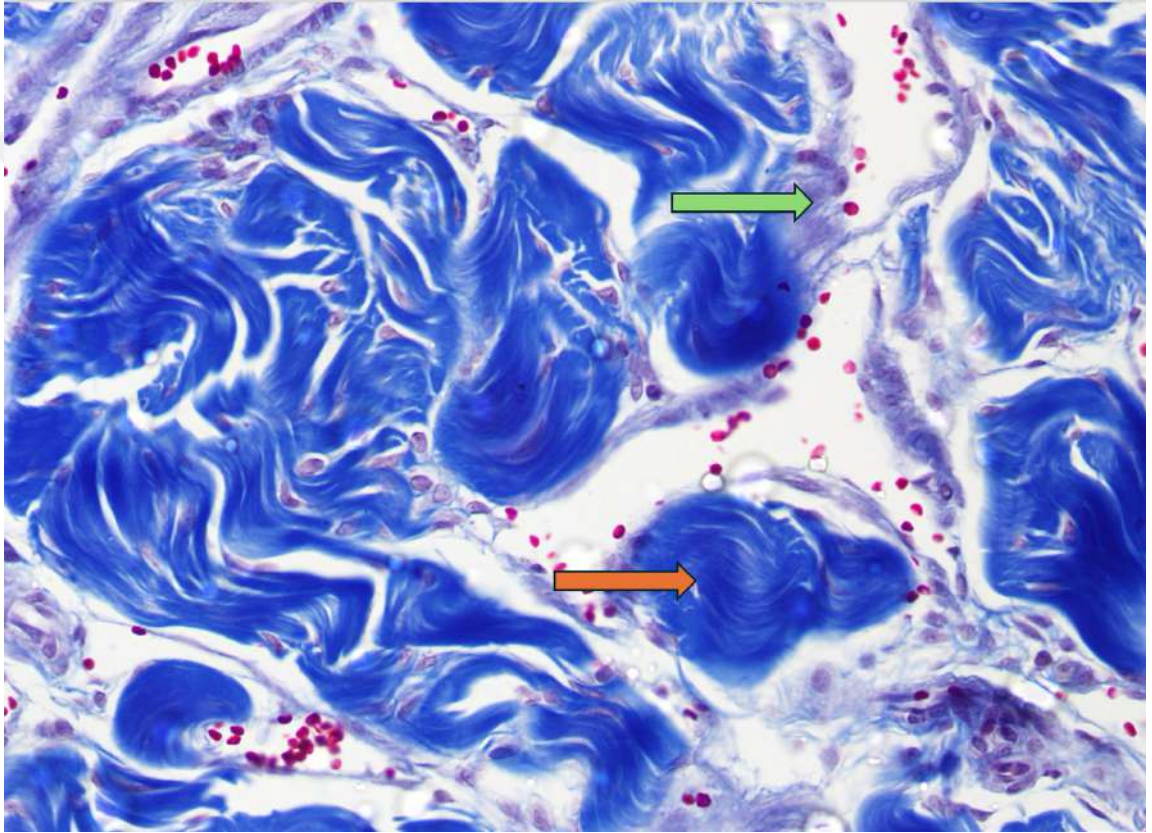
Deneyden elde edilen sıçan spesimenleri, dokuların morfolojik yapısını korumak amacıyla %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edilmiştir. Fiksasyon süreci tamamlandıktan sonra, her bir grup özel olarak kodlanarak makroskopik inceleme ve örnekleme aşamasına geçilmiştir.

Sıçan penisine ait her bir spesimen, sagittal düzlemde dikkatlice dilimlenmiş ve üretrayı içerecek şekilde dairesel örnekler alınmıştır. Kesitler 60°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamalar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %90, %70) . 1 dakika akar suda yıkandıktan sonra, Harris Hematoksilen'de 2 dakika boyandı ve 2x2 dakika akar suda yıkandılar. %1 Amonyak-Su karışımına batırılıp tekrar 1 dakika akar suda yıkandı. Lamalar 2 dakika Eozinde bekletilip artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı. Netice Hematoksilen & Eozin boyama ile preparatlar inceleme için hazır hale getirildi (Şekil 25).



Şekil 25. Hematoksilen & Eozin x20 sıçan penis dokusunun genel görünümü. Korpus kavernozum (oklar) ve üretra (yıldız)

Masson's Trikrom ile preparatların boyanması ve hazırlanması amacıyla ise kesitler alkol serilerinden geçirilip yıkandıktan sonra, Weigert's Iron Hematoxylin 5 dakika boyandı. Picric acid 5 dakika bekletilip 3x1 dakika akar suda yıkandı. Lamlar 5 dakika Biebrich Scarlet-Acid Fuchsin Solüsyonunda boyandı. Distile su ile 2x1 dk yıkandı. Phosphotungstic/Phosphomolybdic Acid for 5 dakika bekletildi. Aniline Blue Solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Distile su ile 2x1 dk yıkandı. Artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellanile kapatıldı (Şekil 26).



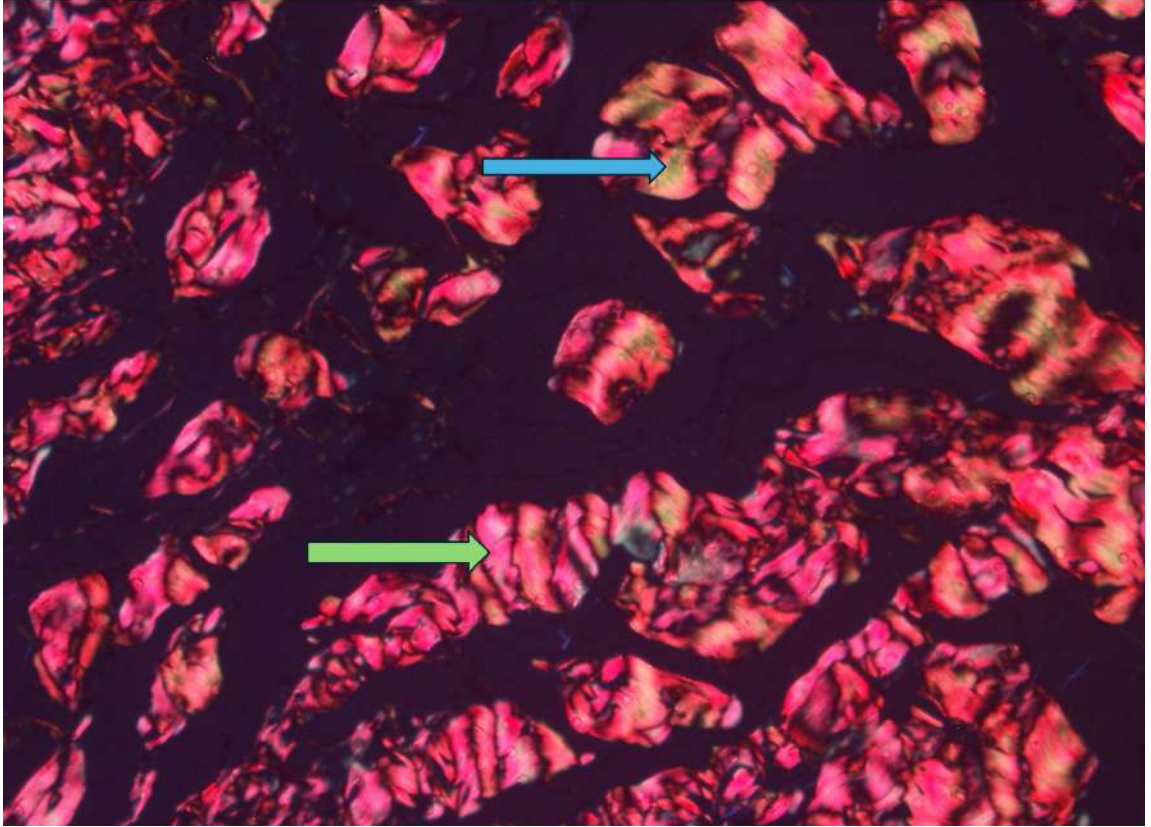
Şekil 26. Masson's Trikrom x40 korpus kavernozumdan kesit. Turuncu okla gösterilen mavi alan fibrotik doku. Yeşil okla gösterilen pembe alanlar kas

Periodic Acid Schiff (PAS) ile preparatların boyanması ve hazırlanması amacıyla ise kesitler alkol serilerinden geçirilip yıkandıktan sonra, Periodic Acid Solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Lamlar distile suyunda yıkandı. Schiff Reagent Solüsyonunda 10 dakika bekletildi. Lamlar distile suda 5 dk yıkandı. Mayer Hematoxylin de 1 dakika bekletildi. Lamlar distile suda yıkandı. Bluing Reagent 5 saniye bekletildikten sonra, 1 dakika akar suda yıkandı. Artan dereceli alkol

serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

Picro-Sirius Kırmızısı ile preparatların boyanması ve hazırlanması amacıyla ise kesitler alkol serilerinden geçirilip yıkandıktan sonra, Lamlar 50 dakika Sirius red picrate solüsyonunda boyandı. Distile su ile 1x1 dk yıkandı. Buffer solüsyonunda 2 x 2 dakika bekletildi. Distile su 10 saniye yıkandı. Mayer's Hemalum'da 3 dakika boyandı. 1 dakika akar suda yıkandıktan sonra lamlar alkol serilerinden geçirilerek (%96, %100), 2x1 dakika ksilole alındı ve entellanile kapatıldı (Şekil 27).

Tüm bu boyanmalarda Bioptica(İtalya) boyalar kullanılmıştır.



Şekil 27. Picro-Sirius x40 korpus kavernozumdan kesit. Yeşil okla gösterilen kırmızı alan tip 1 Kollajen, mavi okla gösterilen yeşil alan tip 3 kollajenin yoğunlaştığı doku.

10.5.2 Hematoksilen Eozin, Picro-Sirius, PAS ve Masson's Trikrom Boyaları ile Sıçan Penis Dokusunun Değerlendirilmesi

Sıçan penis dokuları, inflamasyon varlığı, endotel hücre hasarı, granülasyon, hipoplazi, elastin ve fibrozis açısından incelenmiştir. Bunlar histolojik inceleme sonuçlarına göre aşağıdaki şekilde skorlanmıştır:

- **0:** Hiç fibrozis/inflamasyon yok
- **1:** Hafif fibrozis/inflamasyon
- **2:** Orta derecede fibrozis/inflamasyon
- **3:** Yoğun fibrozis/inflamasyon

Değerlendirme süreci, standart bir protokol doğrultusunda yürütülmüş ve sonuçlar görsel materyallerle desteklenmiştir

10.5.3 İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmada, immünohistokimyasal belirteçler olarak Elastin, VEGF, Bcl-2 e-NOS, n-NOS ve i-NOS kullanılmıştır. Seçilen parafin kesitlere, ilgili antikorlar (anti-TGF-beta 1, anti-Elastin, anti-VEGF, anti-Bcl-2, anti-eNOS, anti-nNOS ve anti-iNOS) otomatik immünohistokimyasal boyama cihazı (BenchMark ULTRA, Ventana Medical System, Tucson, AZ, USA) kullanılarak uygulanmıştır. VEGF ve iNOS antikorları için Thermo Scientific (USA), eNOS için Boster (USA), nNOS için Biorbyt(UK) ve Bcl-2 için ise Bioss (USA) markaları kullanılmıştır.

Boyama işlemi sonrasında, immünohistokimyasal değerlendirmeler kavernoza dokularda gerçekleştirilmiş ve antikorların ekspresyon yoğunluğu ile dokudaki yaygınlıkları semi-kantitatif bir yöntemle analiz edilmiştir. Skorlama işlemleri belirli kriterlere göre yapılmıştır:

- **Elastin** dokudaki dağılım yaygınlığına göre (Şekil 28),
- **VEGF** dokudaki boyanma yoğunluğuna göre,
- **Bcl-2** dokudaki boyanma yoğunluğuna göre (Şekil 29),
- **e-NOS** endotel hücrelerindeki ekspresyon yoğunluğuna göre (Şekil 30),
- **n-NOS** dorsal sinir hücrelerindeki varlığına göre,
- **i-NOS** ise inflamatuvar hücrelerdeki boyanma derecesine göre

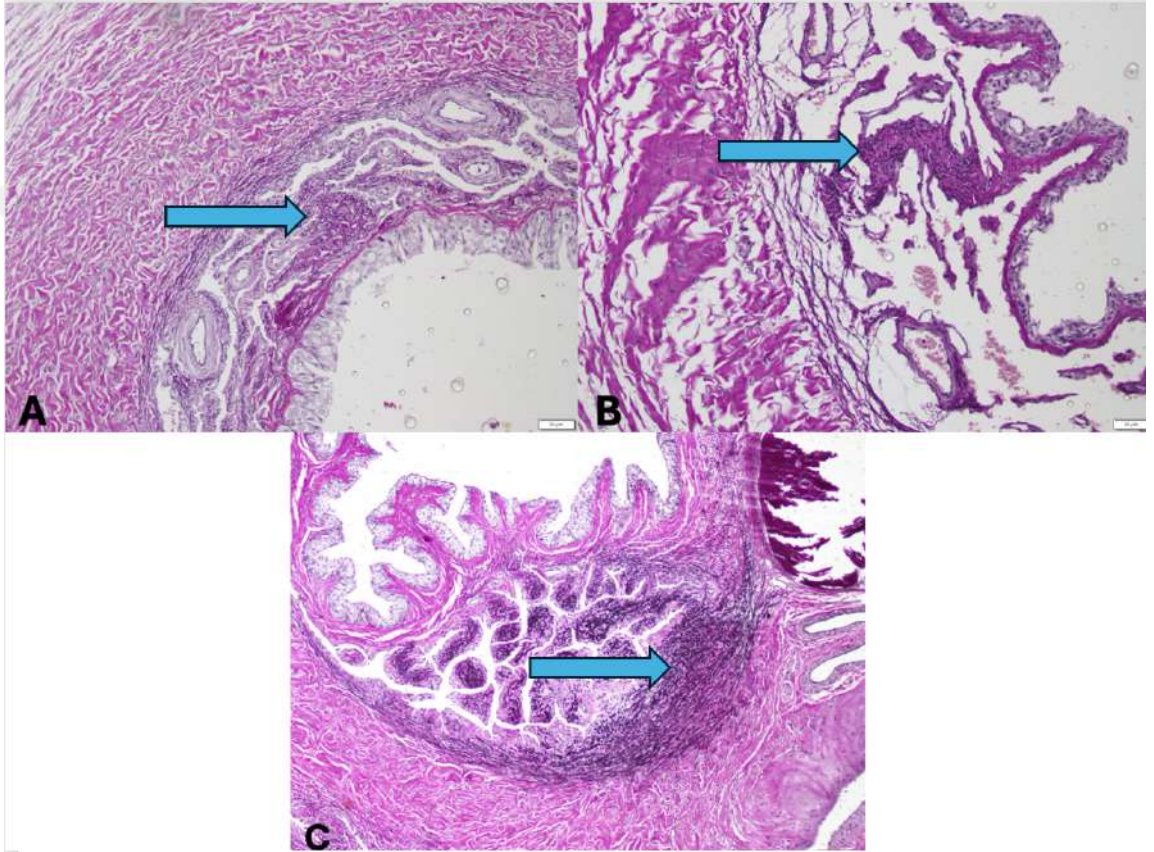
Yaygınlık için skarlama kriterleri:

- **0:** Hiç yok
- **1:** %0-25

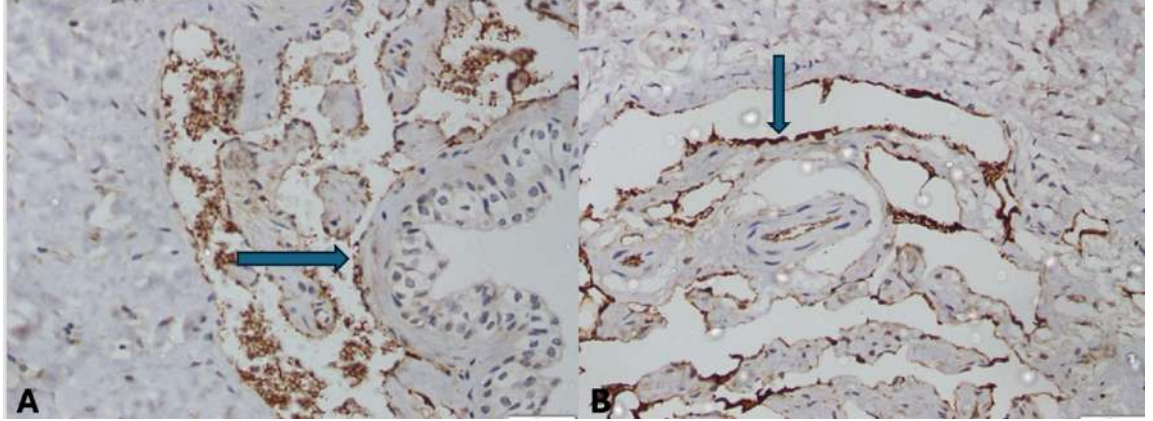
- 2: %25-75
- 3: %75-100

Yoğunluk için skorlama kriterleri:

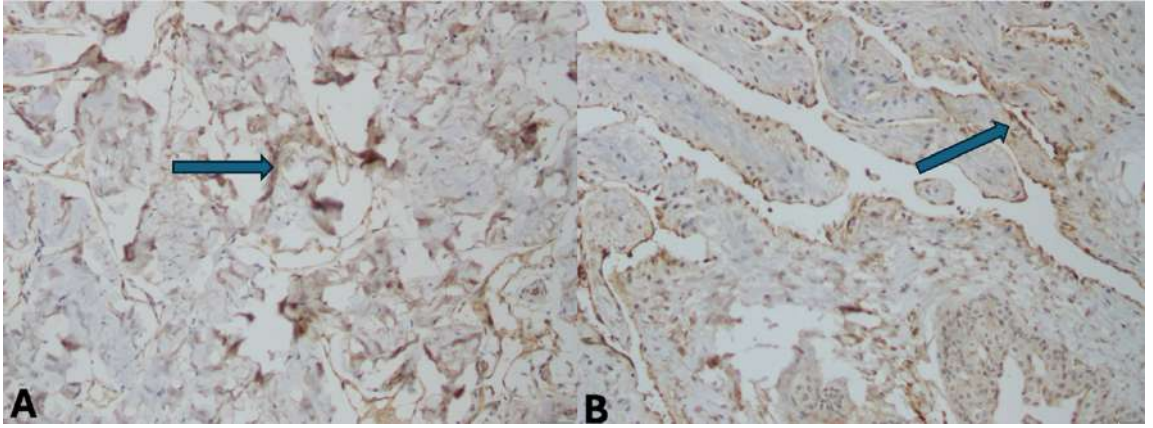
- 0: Hiç yok
- 1: Hafif derecede boyanma
- 2: Orta derecede boyanma
- 3: Kuvvetli boyanma



Şekil 28. A. elastin, x20, B. elastin, x20, 1+ yoğunluk ve yaygınlık. C. elastin, x10 3+ yoğunluk ve yaygınlık. Mavi oklarla gösterilen bölgelerde siyah alanlar boyanmanın yoğun olduğu bölgeleri göstermekte



Şekil 29. A. bcl-2, x40 1+ yoğunluk ve yaygınlık, B. bcl-2, x40, 3+ yoğunluk ve yaygınlık. Mavi oklarla gösterilen kahverengi yoğunlukta bölgeler bcl-2 ekspresyonunun daha yüksek olup boyanmanın arttığı alanları göstermekte



Şekil 30. A. e-NOS, x20, 1+ yoğunluk ve yaygınlık B. e-NOS, x20 3+ yoğunluk ve yaygınlık. Mavi oklarla gösterilen kahverengi yoğunlukta bölgeler e-NOS ekspresyonunun daha yüksek olup boyanmanın arttığı alanları göstermekte

10.6 RT-PCR DEĞERLENDİRİLMESİ

10.6.1 Dokuların Homojenizasyonu

Sıçan penis dokuları, steril koşullarda dikkatlice toplanarak, -80°C'de önceden soğutulmuş ve etiketlenmiş 1.5 ml'lik Eppendorf tüplerine yerleştirildi. Homojenizasyon işlemini kolaylaştırmak için her tüpe iki adet tungsten karbit bilya ile 20 adet mikro cam bilya eklendi. Tüpler, başlıkları da önceden -80°C'de soğutulmuş olan TissueLyser LT sistemi (Qiagen, ABD) cihazına yerleştirilerek ilk aşamada 1 dakika boyunca yüksek hızda parçalandı.

Parçalama işlemini takiben, dokuların tüp duvarlarında kalan kısımlarının tabana toplanması amacıyla örnekler santrifüj edildi ve ardından -80°C'de 5 dakika boyunca tekrar donduruldu. Örnekler, bu süreçten sonra ikinci kez TissueLyser LT cihazına yerleştirilerek 1 dakika süreyle parçalandı. Homojenizasyonun tam olarak sağlanması için aynı işlem toplamda üç kez tekrarlandı. Bu çok aşamalı süreç, dokuların mekanik olarak tamamen parçalanmasını ve homojen bir süspansiyon oluşturulmasını sağladı.

Tüm dokular homojenize edildikten sonra, tüpler dikkatlice oda sıcaklığına alınarak Ribonükleik Asit (RNA) izolasyonu işlemine geçildi. Bu çok yönlü işlem, dokuların biyolojik yapısını koruyarak yüksek kaliteli RNA elde edilmesi için optimize edilmiştir. Mekanik parçalanma ve soğutma işlemleri arasındaki döngüler, örneklerin hem moleküler stabilitesini hem de biyolojik analizler için uygunluğunu en üst düzeye çıkarmayı amaçlamaktadır.

10.6.2 RNA İzolasyonu ve Komplementer Deoksiribonükleik Asit (cDNA) Sentezi

Çalışmada RNA izolasyonu, TRIzol™ Reagent ve PureLink RNA Mini Kit (Thermo Scientific, ABD) kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Homojenizasyon işlemi tamamlanmış örnekler, oda sıcaklığına alındıktan sonra Bioner termo çalkayıcıda işleme tabi tutuldu. Her bir örneğe 500 µl TRIzol™ Reagent eklenerek 400 rpm hızında 5-10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. Bu süre zarfında dokuların tamamen homojenize olup şeffaf bir süspansiyon oluşturmasına özen gösterildi.

İnkübasyonun ardından, her bir tüpe 100 µl kloroform (Merck, ABD) eklendi ve örnekler 2-3 dakika süreyle oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra tüpler, dikkatlice alt üst edilerek iyice karıştırıldı. Bu işleminden sonra, örnekler Hettich 200 R santrifüj cihazı kullanılarak 12.000 × g hızında, 4°C'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra oluşan üç fazdan, en üstte yer alan şeffaf ve renksiz RNA fazı dikkatlice alınarak steril 1.5 ml Eppendorf tüplerine transfer edildi.

Toplanan RNA fazına, eşit hacimde %70 ultra saf etanol (Merck, ABD) eklendi ve örnekler vortex ile iyice karıştırıldı. Karışım, PureLink RNA Mini Kit'in sağladığı kolonlara 700 µl'lik hacimlerle yüklendi. Her yükleme aşamasında, örnekler 12.000 ×

g hızında 30 saniye boyunca santrifüj edilerek RNA'ların kolona bağlanması sağlandı. Kolonlar daha sonra sırasıyla yıkama solüsyonu-1 ve iki kez yıkama solüsyonu-2 ile yıkandı. Her yıkama adımı, $12.000 \times g$ hızında 30 saniyelik santrifüj işlemleriyle gerçekleştirildi. Yıkama işlemlerinin ardından, kolonlar kurutma işlemi için $12.000 \times g$ hızında 3 dakika süreyle santrifüj edildi.

Saf RNA'lar, kolonlara kitin sağladığı solüsyondan 60 µl eklenerek elde edildi. Solüsyon, kolon membranının ortasına pipetlenip $12.000 \times g$ hızında 1 dakika santrifüj edilerek RNA'lar steril Eppendorf tüplerine toplandı. Elde edilen RNA'ların saflık ve konsantrasyonu, Nanodrop-One spektrofotometresi (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, ABD) kullanılarak doğrulandı.

10.6.3 cDNA Sentezi Hazırlığı ve Protokolü

Elde edilen RNA'lar, DNase ve RNase içermeyen ultra saf su (Sigma, ABD) kullanılarak 750 ng/10 µl'lik bir konsantrasyona eşitlendi. Bu eşitlenmiş RNA'lar, High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Life Technologies, ABD) ile cDNA sentezi için kullanıldı. Kit protokolü doğrultusunda, Deoksiribonükleotid Trifosfat Karışımı (DNTP) karışımı, random primerler ve enzim, PCR tüplerine 10 µl olacak şekilde pipetlendi. Daha sonra, eşitlenmiş RNA, aynı tüplere eklenerek son karışım hazırlandı.

cDNA sentezi, SimpliAmp (Thermo Fisher Scientific Applied Biosystems) termal siklir cihazında aşağıdaki program doğrultusunda gerçekleştirildi:

- **Adım 1:** 25°C'de 10 dakika
- **Adım 2:** 37°C'de 120 dakika
- **Adım 3:** 85°C'de 5 dakika

Sentez tamamlandıktan sonra elde edilen cDNA'lar, sonraki analizler için -20°C'de saklandı. Bu titizlikle optimize edilmiş süreç, yüksek kaliteli RNA ve cDNA elde edilmesini sağlayarak deneysel sonuçların güvenilirliğini artırmayı hedeflemiştir.

10.6.4 Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR Çalışması, Gen Ekspresyonlarının Belirlenmesi

Bu çalışmada, sıçanların kontrol ve uygulama gruplarında TGF-β1, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Nöronal Büyüme Faktörü

(NGF) ve Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF), Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz(G6PDH) genlerinin ekspresyon seviyeleri Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR (qRT-PCR) yöntemiyle analiz edilmiştir. Belirtilen genlerin ifadelerindeki değişimleri belirlemek amacıyla kullanılan primer dizileri aşağıda sırasıyla verilmiştir (5'-3'):

- **TGF-β1:** F: GCCTCCGCATCCCACCTTTG, R: GCGGGTGACTTCTTTGGCGT
- **VEGF:** F: ACCTCCACCATGCCAAGT, R: TTGGTCTGCATTACATCTG
- **NGF:** F: AATCAACTCCTGCTTGGC, R: GTATTTAGCCCCTCCTCC
- **BDNF:** F: CCGGTATCCAAAGGCCAACT, R: CTGCAGCCTTCCTTGGTGTA
- **G6PDH:** F: GGTCACCAGGGCTGCTTTT, R: ATCTCGCTCCTGGAAGATGGT

Gen ekspresyon analizinde kullanılan cDNA'lar, çalışmanın "Toplam RNA İzolasyonu" bölümünde detaylandırıldığı gibi izole edilen RNA'lardan elde edilmiştir. Bu cDNA'lar, qRT-PCR için Power SYBR Green qPCR MasterMix (Thermo, ABD) kullanılarak işlenmiştir. Amplifikasyon işlemleri, Rotor-GeneQ Real-Time PCR cihazı (Qiagen, Hilden, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir.

qRT-PCR protokolü şu şekilde uygulanmıştır:

1. **Enzim aktivasyonu:** 95°C'de 10 dakika
2. **Denatürasyon:** 95°C'de 15 saniye
3. **Primer bağlanması ve zincir uzaması:** 60°C'de 1 dakika
4. **Ergime eğrisi analizi:** 95°C'de 15 saniye, 60°C'de 1 dakika ve 95°C'de 15 saniye

Bu protokol sırasında elde edilen floresan piklerinden Ct değerleri hesaplanmış ve gen ekspresyon seviyeleri, 2-ΔΔCtmetodu kullanılarak analiz edilmiştir. Hesaplamalarda, gen ekspresyonlarının normalize edilmesi ve güvenilir karşılaştırmalar yapılması amacıyla G6PDH gibi endojen referans gen ifadesi multiple kontrol yöntemiyle kullanılmıştır. Bu referans gen, kalibrasyon ve düzeltme faktörleri olarak seçilmiş, deney grupları arasındaki varyasyonların kontrol edilmesine olanak sağlamıştır.

10.7 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda, her biri 8 sıçandan oluşan toplam 3 grup oluşturulmuştur. Örneklem büyüklüğü hesaplamasında, G*Power 3.0.10 istatistik programı (Department of Cognitive and Industrial Psychology, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Germany) kullanılmıştır. Hesaplamalar sırasında, alfa hata düzeyi 0,05 ve istatistiksel güç (power) 0,8 değerleri esas alınmıştır.

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi ve değerlendirilmesi için SPSS 26.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik yazılımı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiksel analizinde, ortalama $\pm$ standart sapma, medyan $\pm$ interkuartil aralık (IQR) ve yüzdelik oranlar gibi yöntemler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve tüm sayısal parametrelerin normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Normal dağılım sergileyen sayısal verilerin sıçanlar arasındaki karşılaştırmalarında One Way Anova Analizi Uygulanmıştır. Normallik varsayımı sağlandığı için de çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD çoklu karşılaştırma test istatistikleri hesaplanmıştır. Hangi sıçanlar arasında farklılık olduğu bu yöntemle incelenmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ($p < 0.05$) olarak kabul edilmiştir. Bu kapsamlı istatistiksel yaklaşım, verilerin doğru ve güvenilir bir şekilde analiz edilmesini ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların tespit edilmesini sağlamak amacıyla uygulanmıştır.

11.BULGULAR

Bu çalışmada, toplamda 24 sıçan, üç ana grup olacak şekilde rastgele dağıtılarak incelenmiştir: Sham grubu, priapizm grubu ve priapizm + tedavi grubu. Priapizm ve priapizm + tedavi gruplarında, deney protokolleri kapsamında sham grubu hariç sıçanlara 1 saatlik priapizm modeli uygulanmıştır. Tüm deneysel işlemler, oluşturulan protokoller doğrultusunda eksiksiz bir şekilde tamamlanmıştır. 2. ve 3. Grupta birer sıçan priapizm modeli öncesi kiloya uygun anestezi dozuna rağmen anestezi uygulamasında ex olmuştur. Çalışma süreci boyunca, geri kalan her bir sıçan grubu dikkatle izlenmiş ve belirtilen süre sonunda planlanan prosedürler tamamlandıktan sonra hayvanlar etik kurallar çerçevesinde kurban edilmiştir.

11.1 SHAM, PRIAPIZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

11.1.1 Grupların Elektrofizyolojik Değerlerinin Karşılaştırma Analizleri

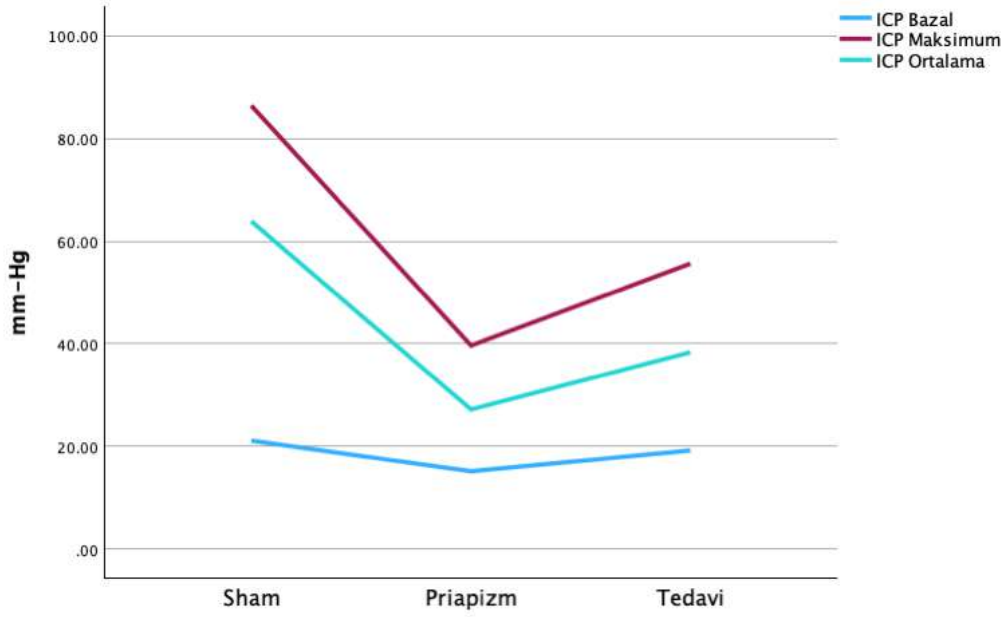
Tablo 4. Grupların Elektrofizyolojik Değerlerinin Anova Analizi Sonuçları

Elektrofizyolojik Parametreler	Sham (n=8) ($\bar{x}\pm sd$)	Priapizm (n=7) ($\bar{x}\pm sd$)	Tedavi (n=7) ($\bar{x}\pm sd$)	P
ICP basal (mm-Hg)	21.12 $\pm$ 5.59	15.31 $\pm$ 5.02	19.21 $\pm$ 4.90	0.105
ICP max (mm-Hg)	86.44 $\pm$ 9.59	39.67 $\pm$ 6.16	55.66 $\pm$ 5.52	0.001*
ICP mean (mm-Hg)	63.92 $\pm$ 13.10	27.18 $\pm$ 5.55	38.35 $\pm$ 5.40	0.001*
MAP (mm-Hg)	93.73 $\pm$ 5.80	94.11 $\pm$ 5.39	95.31 $\pm$ 9.93	0.911
ICP/MAP (mm-Hg)	0.68 $\pm$ 0.14	0.29 $\pm$ 0.06	0.40 $\pm$ 0.07	0.001*

Anova Analizi ile Gruplar Arası Ortalama Farklılıkları *p<0.05

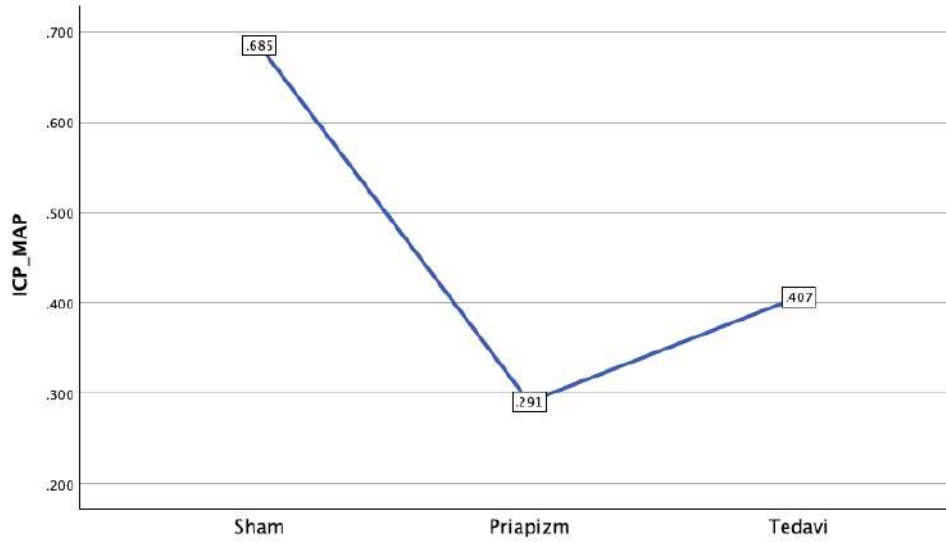
ICP: İntrakavernozal Basınç, Max: Maksimum, Mean: ortalama, MAP: Ortalama Arteriyel Basınç, sd: standart sapma,

Çalışmada, elektrofizyolojik parametrelerin gruplar arasındaki farklılıklarını değerlendirmek amacıyla yapılan Anova analizi sonuçlarına göre (Tablo 4), ICP basal değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.105). Ancak ICP max, ICP mean ve ICP/MAP değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir (p<0.001). ICP max değerleri en yüksek Sham grubunda ölçülmüşken, en düşük değerler priapizm grubunda saptanmıştır. Tedavi grubunda ise ICP max değeri, priapizm grubuna kıyasla anlamlı bir artış göstermiştir ancak Sham grubunun altında kalmıştır. Benzer şekilde, ICP mean değerleri de Sham grubunda en yüksek, priapizm grubunda en düşük seviyede tespit edilmiştir ve tedavi grubunda bu düşüş kısmen düzelmiştir. MAP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p=0.911), ICP/MAP oranı Sham grubunda en yüksek, priapizm grubunda en düşük olarak belirlenmiş ve tedavi grubunda bu parametrede anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (p<0.001).



Şekil 31. Grupların ICP Bazal, Maksimum, Ortalama Değerlerinin Karşılaştırması

Şekil 31’de bulunan grafikte Sham, Priapizm ve Tedavi gruplarına ait ICP değerlerinin karşılaştırılması gösterilmektedir. ICP basal, ICP max ve ICP mean parametrelerinin gruplar arasındaki değişimi incelendiğinde, tüm ölçümlerde Sham grubunun en yüksek değerlere sahip olduğu, Priapizm grubunda belirgin bir düşüş yaşandığı ve Tedavi grubunda ise bu düşüşün kısmen düzeldiği gözlemlenmektedir. Özellikle ICP max ve ICP mean değerlerinde Priapizm grubunda en düşük seviyeye ulaşıldığı, Tedavi grubunda ise bu parametrelerin artış gösterdiği dikkati çekmektedir. Ancak Tedavi grubundaki iyileşmeye rağmen, ICP max ve ICP mean değerlerinin Sham grubunun altında kaldığı görülmektedir. ICP basal değerlerinde ise gruplar arasındaki fark daha az belirgin olup, genel eğilim benzer şekilde izlenmektedir.



Şekil 32. Grupların ICP MAP Değerinin Karşılaştırması

Şekil 32’de bulunan grafikte, gruplar arasındaki ICP/MAP oranlarının değişimi gösterilmektedir. Sham grubunda en yüksek ICP/MAP oranı gözlemlenirken, Priapizm grubunda belirgin bir düşüş yaşanmıştır. Tedavi grubunda ise bu oran kısmen arttığı ancak Sham grubunun altında kaldığı görülmektedir.

11.1.2 Grupların Elektrofizyolojik Değerlerinin Çoklu Karşılaştırmaları

Tablo 5. Grupların Elektrofizyolojik Değerlerinin Tukey HSD ile Çoklu Karşılaştırması

Bağımlı değişkenler	Gruplar	Ortalamalar Farkı	P	%95 CI
ICP basal (mm-Hg)	Sham-Priapizm	5.98	0.093	-0.85-12.83
	Sham-Tedavi	1.91	0.760	-4.92-8.76
	Priapizm-Tedavi	-4.07	0.330	-11.14-2.99
ICP max (mm-Hg)	Sham-Priapizm	46.77	0.001*	36.97-56.57
	Sham-Tedavi	30.78	0.001*	20.98-40.57
	Priapizm-Tedavi	-15.99	0.002*	-26.11-(-5.87)
ICP mean (mm-Hg)	Sham-Priapizm	36.73	0.001*	24.81-48.65
	Sham-Tedavi	25.56	0.001*	13.64-37.48
	Priapizm-Tedavi	-11.17	0.079	-23.48-1.14
ICP/MAP (mm-Hg)	Sham-Priapizm	0.39	0.001*	0.25-0.53
	Sham-Tedavi	0.27	0.001*	0.13-0.41

	Priapizm-Tedavi	-0.11	0.0129	-0.26-0.02
--	-----------------	-------	--------	------------

TUKEY HSD Testi ile Çoklu Karşılaştırmalar *p<0.05

ICP: İntrakavernozal Basınç, Max: Maksimum, Mean: ortalama, MAP: Ortalama Arteriyel Basınç

Tukey HSD testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar, gruplar arasında belirgin farklılıklar olduğunu göstermektedir. ICP basal değerleri açısından Sham ve Priapizm, Sham ve Tedavi ile Priapizm ve Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak ICP max ve ICP mean değerlerinde Sham ve Priapizm, Sham ve Tedavi grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Priapizm ve Tedavi grubu arasında da anlamlı farklılık saptanmış olup, tedavinin ICP max ve ICP mean değerlerinde iyileşme sağladığı ancak Sham grubunun seviyelerine ulaşmadığı gözlemlenmiştir. ICP/MAP oranı açısından ise tüm grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$). Priapizm grubunda ICP/MAP oranı en düşük seviyede olup, tedavi sonrasında bu oranın kısmen arttığı görülmektedir.

11.2 SHAM, PRIAPIZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA PCR BULGULARININ KARŞILAŞTIRMASI

11.2.1 Grupların PCR Bulgularının Karşılaştırma Analizleri

Tablo 6. Grupların PCR Bulgularının Ortalama değerleri ve Standart sapmaları

Parametreler	Sham (n=8) ($\bar{x}\pm sd$)	Priapizm (n=7) ($\bar{x}\pm sd$)	Tedavi (n=7) ($\bar{x}\pm sd$)
NGF	1.16 $\pm$ 0.71	0.70 $\pm$ 0.37	2.93 $\pm$ 3.43
TGF	1.04 $\pm$ 0.32	0.90 $\pm$ 0.23	0.96 $\pm$ 0.16
VEGF	1.03 $\pm$ 0.25	1.04 $\pm$ 0.33	0.88 $\pm$ 0.36
BDNF	1.10 $\pm$ 0.11	0.27 $\pm$ 0.36	1.19 $\pm$ 0.47

NGF: Sinir Büyüme Faktörü, TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü, VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü, BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Tablo 7. Grupların PCR Bulgularının Tukey HSD ile Çoklu Karşılaştırması

Bağımlı değişkenler	Gruplar	Ortalamalar Farkı	P	%95 CI
NGF	Sham-Priapizm	0.45	0.907	-2.31-3.23
	Sham-Tedavi	-1.77	0.259	-4.55-1.00

	Priapizm-Tedavi	-2.23	0.128	-5.01-0.54
TGFB	Sham-Priapizm	0.13	0.566	-0.20-0.48
	Sham-Tedavi	0.08	0.821	-0.26-0.42
	Priapizm-Tedavi	-0.05	0.903	-0.39-0.28
VEGF	Sham-Priapizm	-0.01	0.997	-0.45-0.42
	Sham-Tedavi	0.15	0.664	-0.29-0.59
	Priapizm-Tedavi	0.16	0.622	-0.27-0.60
BDNF	Sham-Priapizm	-0.16	0.650	-0.64-0.31
	Sham-Tedavi	-0.09	0.872	-0.57-0.38
	Priapizm-Tedavi	0.07	0.918	-0.40-0.55

TUKEY HSD Testi ile Çoklu Karşılaştırmalar *p<0.05

NGF: Sinir Büyüme Faktörü, TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü, VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü, BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Tablo 7’de grupların PCR bulgularının Tukey HSD ile ikili karşılaştırmalarında, NGF, TGFB, VEGF ve BDNF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Tüm bağımlı değişkenler için gruplar arasındaki ortalama farklar düşük olup, %95 güven aralıkları sıfırı içermektedir. NGF açısından en büyük fark Priapizm-Tedavi grubu arasında gözlenmiş olsa da (-2.23, $p=0.128$), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. TGFB, VEGF ve BDNF düzeylerinde de gruplar arasında belirgin bir değişiklik saptanmamıştır.

11.3 SHAM, PRIAPİZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA HİSTOPATOLOJİK DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Tablo 8. Grupların Histopatolojik Değerlerinin (Inflamasyon, Fibrozis, Hücre Hasarı, Gramülasyon, Hipoplazi) Karşılaştırması

Parametreler		Sham (n,%)	Priapizm (n,%)	Tedavi (n,%)	P	Eta
Inflamasyon	Hiç yok	(8, 100%) _a	(0, 0.0%) _b	(0, 0.0%) _b	0.001*	0.911
	Hafif	(0, 0.0%) _a	(5, 41.7%) _b	(7, 58.3%) _b		
	Orta	(0, 0.0%) _a	(2, 100%) _a	(0, 0.0%) _a		
Fibrozis	Hiç yok	(8, 36.4%) _a	(0, 0.0%) _b	(0, 0.0%) _b	0.001*	0.940
	Hafif	(0, 0.0%) _a	(0, 0.0%) _a	(2, 100%) _a		

	Orta	(0, 0.0%) _a	(5, 100%) _b	(5, 100%) _b		
	Yüksek	(0, 0.0%) _a	(2, 100%) _a	(0, 0.0%) _a		
Hücre Hasarı	Hiç yok	(8, 100%) _a	(0, 0.0%) _b	(0, 0.0%) _b	0.001*	0.948
	Hafif	(0, 0.0%) _a	(0, 0.0%) _{a,b}	(4, 100%) _b		
	Orta	(0, 0.0%) _a	(2, 40.0%) _a	(3, 60.0%) _a		
	Yüksek	(0, 0.0%) _a	(5, 100%) _b	(0, 0.0%) _a		
Gramülasyon	Hiç yok	(8, 36.4%)	(7, 31.8%)	(7, 31.8%)	-	-
Hipolazi	Hiç yok	(8, 100%) _a	(0, 0.0%) _b	(0, 0.0%) _b	0.001*	0.921
	Hafif	(0, 0.0%) _a	(1, 20%) _{a,b}	(4, 80%) _b		
	Orta	(0, 0.0%) _a	(6, 66.7%) _b	(3, 33.3%) _{a,b}		
Elastin	Düşük	(0, 0.0%) _a	(5, 71.4%) _b	(5, 71.4%) _b	0.001*	0.880
	Orta	(1, 12.5%) _a	(2, 28.6%) _a	(2, 28.6%) _a		
	Yüksek	(7, 87.5%) _a	(0, 0.0%) _b	(0, 0.0%) _b		

Ki-Kare Analizi *p<0.05

Bonferroni Düzeltmesi(farklı harfe sahip gruplar farklıdır)_{a,b;a,b}

Tablo 8, inflamasyon, fibrozis, hücre hasarı, granülasyon ve hipoplazi gibi histopatolojik parametrelerin sham, priapizm ve tedavi grupları arasındaki dağılımı karşılaştırılmıştır.

İnflamasyon açısından sham grubunda hiçbir bulgu gözlenmezken, priapizm grubunda hafif ve orta düzeyde inflamasyon saptanmıştır. Tedavi grubunda ise inflamasyonun büyük oranda hafif düzeyde olduğu görülmektedir. Fibrozis değişkeni incelendiğinde, sham grubunda fibrozis bulunmazken priapizm grubunda orta ve yüksek düzeyde fibrozis yaygın olarak tespit edilmiştir. Tedavi grubunda ise hafif ve orta düzeyde fibrozis gözlenmiş, ancak yüksek düzeyde fibrozis izlenmemiştir.

Hücre hasarı bakımından sham grubunda hiçbir hücre hasarı bulunmazken, priapizm grubunda orta ve yüksek düzeyde hasar belirgin şekilde gözlenmiştir. Tedavi grubunda ise hafif ve orta düzeyde hücre hasarı gözlemlenmiş, ancak yüksek düzeyde

hücre hasarı bulunmamaktadır. Granülasyon açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, hipoplazi parametresi açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir. Sham grubunda hipoplazi izlenmezken, priapizm grubunda hafif ve orta düzeyde hipoplazi vakaları kaydedilmiştir. Tedavi grubunda ise hafif ve orta derecede hipoplazi gözlenmiş ancak sham grubuna kıyasla daha yüksek oranlarda bulunmuştur.

11.4 SHAM, PRIAPİZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA VEGF, BCL, e-NOS, n-NOS, i-NOS DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Tablo 9. Grupların İmmünohistokimyasal Çalışma Sonrası vegf, bcl, e-nos, n-nos, i-nos Değerlerinin Ki-Kare Analizi Sonuçları

Parametreler	Yüzdelik Dilimler	Sham (n,%)	Priapizm (n,%)	Tedavi (n,%)	P	Eta
VEGF Yaygınlık	%0-%25	(5, 31.3%)	(6, 37.5%)	(5, 31.3%)	0.668	0.268
	%25-%75	(2, 40.0%)	(1, 20.0%)	(2, 40.0%)		
	%75-%100	(1, 100%)	(0, (0.0%))	(0, 0.0%)		
VEGF Yoğunluk	Hiç yok	-	-	-	0.163	0.406
	Hafif derecede	(5, 27.8%)	(7, 38.9%)	(6, 33.3%)		
	Orta derecede	(3, 75.0%)	(0, 0.0%)	(1, 25.0%)		
BCL Yaygınlık	%0-%25	(6, 50.0%)	(1, 8.3%)	(5, 41.7%)	0.035*	0.553
	%25-%75	(2, 20.0%)	(6, 60.0%)	(2, 20.0%)		
	%75-%100	-	-	-		
BCL Yoğunluk	Hiç yok	(7, 87.5%) _a	(0, 0.0%) _b	(1, 12.5%) _b	0.001*	0.866
	Hafif derecede	(1, 14.3%) _a	(1, 14.3%) _a	(5, 71.4%) _a		
	Orta derecede	(0, 0.0%) _a	(6, 85.7%) _b	(1, 14.3%) _a		
E-NOS Yaygınlık	%0-%25	(0, 0.0%) _a	(4, 66.7%) _b	(2, 33.3%) _{a,b}	0.006*	0.485
	%25-%75	(8, 61.5%) _a	(3, 23.1%) _b	(2, 15.4%) _b		
	%75-%100	(0, 0.0%) _a	(0, 0.0%) _a	(3, 100.0%) _a		
E-NOS Yoğunluk	Hiç yok	(3, 33.3%)	(3, 33.3%)	(3, 33.3%)	0.890	0.122
	Hafif derecede	(4, 36.4%)	(4, 36.4%)	(3, 27.3%)		

	Orta derecede	(1, 50.0%)	(0, 0.0%)	(1, 50.0%)		
N-NOS Yaygınlık	%0-%25	(8, 80.0%) _a	(0, 0.0%) _b	(2, 20.0%) _b	0.001*	0.842
	%25-%75	(0, 0.0%) _a	(4, 44.4%) _b	(5, 55.6%) _b		
	%75-%100	(0, 0.0%) _a	(3, 100%) _a	(0, 0.05%) _a		
N-NOS Yoğunluk	Hiç yok	-	-	-	0.001*	0.855
	Hafif derecede	(8, 61.5%) _a	(0, 0.0%) _b	(5, 38.5%) _a		
	Orta derecede	(0, 0.0%) _a	(7, 77.8%) _b	(2, 22.2%) _a		
İ-NOS Yaygınlık	%0-%25	(5, 100.0%) _a	(0, 0.0%) _b	(0, 0.0%) _b	0.003*	0.717
	%25-%75	(3, 17.6%) _a	(7, 41.2%) _b	(7, 41.2%) _b		
	%75-%100	-	-	-		
İ-NOS Yoğunluk	Hiç yok	-	-	-	0.003*	*.717
	Hafif derecede	(5, 100%)	(0, 0.0%)	(0, 0.0%)		
	Orta derecede	(3, 17.6%)	(7, 41.2%)	(7, 41.2%)		

Ki-Kare Analizi *p<0.05

Bonferroni Method a,b,c

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü BCL: B-Hücre Lenfoma TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü e-NOS: endotelial nitrik oksit sentaz, n-NOS: nöronal nitrik oksit sentaz, i-NOS: indüklenebilir nitrik oksit sentaz,

VEGF yaygınlık ve yoğunluk değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Bcl-2 yaygınlık ve yoğunluk açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla p=0.035; p=0.001).

E-NOS yaygınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş (p=0.006), Sham grubunda yüksek yaygınlık görülürken, priapizm ve tedavi gruplarında daha düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Bonferroni karşılaştırmalarında, tedavi grubunun priapizm grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Ancak e-NOS yoğunluk açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0.890).

N-NOS yaygınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmış ($p=0.001$), priapizm ve tedavi gruplarında yüksek yaygınlık oranlarının bulunduğu görülmüştür. Bonferroni analizi, Sham grubunun diğer iki gruptan anlamlı şekilde farklı olduğunu göstermektedir. N-NOS yoğunluk açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş ($p=0.001$), priapizm grubunda orta yoğunluk düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir.

İ-NOS yaygınlık ve yoğunluk açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p=0.003$). Sham grubunda düşük yaygınlık gözlenirken, priapizm ve tedavi gruplarında artış olduğu belirlenmiştir. Bonferroni karşılaştırmaları, Sham grubunun diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğunu göstermektedir. Yoğunluk açısından da benzer bir eğilim gözlemlenmiş ve priapizm grubunda belirgin bir artış olduğu, tedavi grubunda ise kısmi bir düzelme olduğu saptanmıştır.

11.5 SHAM, PRIAPİZM VE TEDAVİ GRUPLARINDA EKSPRESYON DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Tablo 10. İmmünohistokimyasal Çalışma Sonrası Grupların Ekspresyon Değerlerinin Farklılaşması

Parametreler	Ekspresyon Derecesi	Sham (n,%)	Priapizm (n,%)	Tedavi (n,%)	P	Eta
VEGF Ekspresyon	Düşük Ekspresyon	(6, 31.6%)	(7, 36.8%)	(6, 31.6%)	0.371	0.300
	Orta Ekspresyon	(2, 66.7%)	(0, 0.0%)	(1, 33.3%)		
BCL Ekspresyon	Düşük Ekspresyon	(7, 63.6%) _a	(0, 0.0%) _b	(4, 36.4%) _{a,b}	0.003*	0.727
	Orta Ekspresyon	(1, 9.1%) _a	(7, 63.6%) _b	(3, 27.3%) _{a,b}		
E-NOS Ekspresyon	Düşük Ekspresyon	(3, 30.0%)	(5, 50.0%)	(2, 20.0%)	0.320	0.398
	Orta Ekspresyon	(5, 45.5%)	(2, 18.2%)	(4, 36.4%)		
	Yüksek Ekspresyon	(0, 0.0%)	(0, 0.0%)	(1, 100.0%)		

N-NOS Ekspresyon	Düşük Ekspresyon	(8, 61.5%) _a	(0, 0.0%) _b	(5, 38.5%) _a	0.001*	0.855
	Orta Ekspresyon	(0, 0.0%) _a	(7, 77.8%) _b	(2, 22.2%) _a		
İ-NOS Ekspresyon	Düşük Ekspresyon	(5, 100%) _a	(0, 0.0%) _b	(0, 0.05%) _b	0.003*	0.717
	Orta Ekspresyon	(3, 17.6%) _a	(7, 41.2%) _b	(7, 41.2%) _b		

Ki-Kare Analizi *p<0.05

Bonferroni Method _{a,b,c}

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü BCL: B-Hücre Lenfoma TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü e-NOS: endotelial nitrik oksit sentaz, n-NOS: nöronal nitrik oksit sentaz, i-NOS: indüklenbilir nitrik oksit sentaz

VEGF ekspresyonu açısından düşük ve orta ekspresyon düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.371).

Bcl-2 ekspresyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir (p=0.003). Bonferroni karşılaştırmaları, Sham grubunun Priapizm ve Tedavi grupları ile anlamlı şekilde farklılaştığını göstermektedir. Sham grubunda düşük ekspresyon oranı yüksek iken (%63.6), Priapizm grubunda hiç düşük ekspresyon görülmemiş, bunun yerine %63.6 oranında orta ekspresyon gözlemlenmiştir. Tedavi grubunda ise hem düşük (%36.4) hem de orta (%27.3) ekspresyon seviyeleri gözlenmiş, ancak priapizm grubundan anlamlı şekilde ayrılmıştır.

E-NOS ekspresyonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.320). Ancak sadece tedavi grubunda yüksek ekspresyon örneği gözlemlenmiştir.

N-NOS ekspresyonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.001). Bonferroni analizleri, Sham grubunun Priapizm grubundan anlamlı şekilde farklı olduğunu göstermektedir. Sham grubunda düşük ekspresyon oranı oldukça yüksek (%61.5) iken, Priapizm grubunda düşük ekspresyon gözlenmemiş, bunun yerine %77.8 oranında orta ekspresyon gözlenmiştir. Tedavi grubunda ise düşük ekspresyon oranı azalmış (%38.5), ancak orta ekspresyon oranı %22.2 olarak hesaplanmıştır.

İ-NOS ekspresyonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir (p=0.003). Bonferroni karşılaştırmaları, Sham grubunun Priapizm ve Tedavi gruplarından anlamlı şekilde farklılaştığını göstermektedir. Sham grubunda %100 düşük ekspresyon gözlenirken, Priapizm grubunda düşük ekspresyon hiç gözlenmemiş, bunun yerine %41.2 oranında orta ekspresyon gözlenmiştir. Tedavi grubunda da Priapizm grubuna benzer şekilde %41.2 oranında orta ekspresyon gözlenmiştir.

11.6 MASSON'S TRİKROM KAS/KOLLAJEN VE PİCRO-SİRİUS TİP 1/TİP 3 KOLLAJEN ORANLARININ HESAPLANMASI VE ANALİZ EDİLMESİ

Masson's Trikrom boyası ile yapılan analizlerde Fiji (ImageJ) yazılımı kullanılarak Colour Deconvolution yöntemi uygulandı. Renk ayrıştırma işlemi sonrasında, kas dokusunu temsil eden kırmızı ve fibrotik alanları temsil eden mavi kanallar elde edildi. Ayrıştırılan bu kanallar doğrudan Analyze > Measure komutu ile ölçülerek düz kas ve kollajen alanları yüzdesel oranları hesaplandı. Görüntüler incelenerek kas/kollajen oranları kaydedildi ve istatistiksel analiz için değerlendirildi.

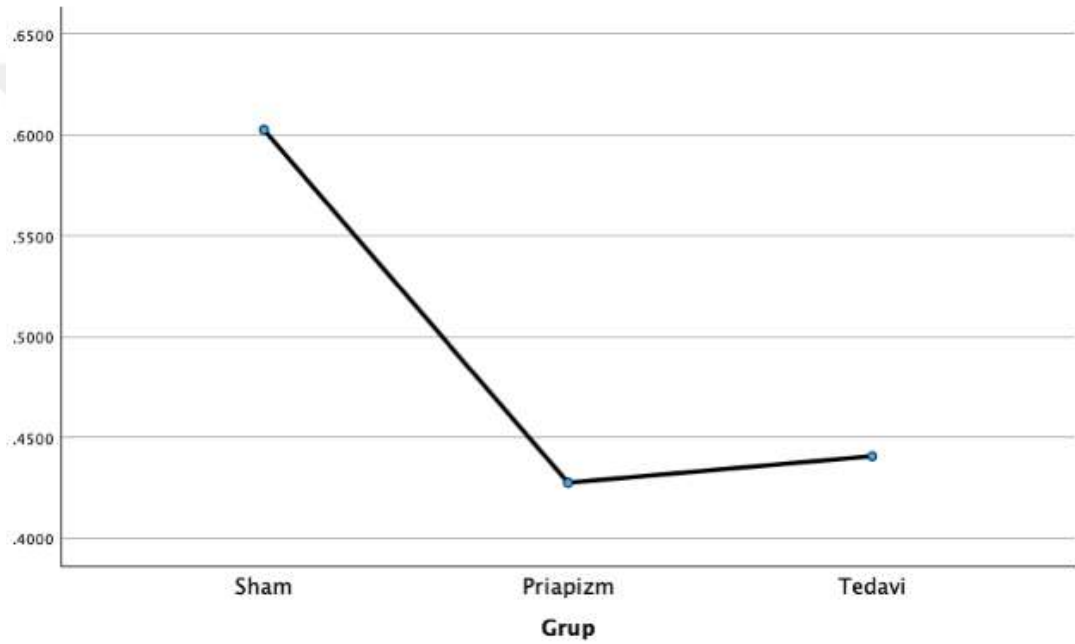
Picro-Sirius tip 1/ tip 3 oranları ile yapılan analizlerde, görüntülerin kırmızı ve yeşil kanallarına ayrıştırılması için Image > Color > Split Channels yöntemi kullanıldı. Ayrıştırılan kanallar üzerinde Image > Adjust > Threshold işlemi uygulanarak her kanal için uygun eşik değerleri belirlendi. Eşikleme işlemi sırasında Otsu ve Huang yöntemleri kullanılarak en uygun segmentasyon sağlandı. Tip 1 içeriğini temsil eden kırmızı kanal ve Tip 3 alanları temsil eden yeşil kanal ayrı ayrı analiz edildi. Bu işlemlerin ardından Analyze > Measure komutu ile her kanalın alan ölçümleri yapılarak Tip 1/Tip 3 oranları hesaplandı. Elde edilen veriler, gruplar arasında karşılaştırma yapılmak üzere kaydedildi ve istatistiksel analizlere dahil edildi.

Tablo 11. Gruplara Göre Masson's Trikrom Kas/Kollajen ve Picrosirius Tip 1/Tip 3 Kollajen Oranlarının Anova Analizi İle İncelenmesi

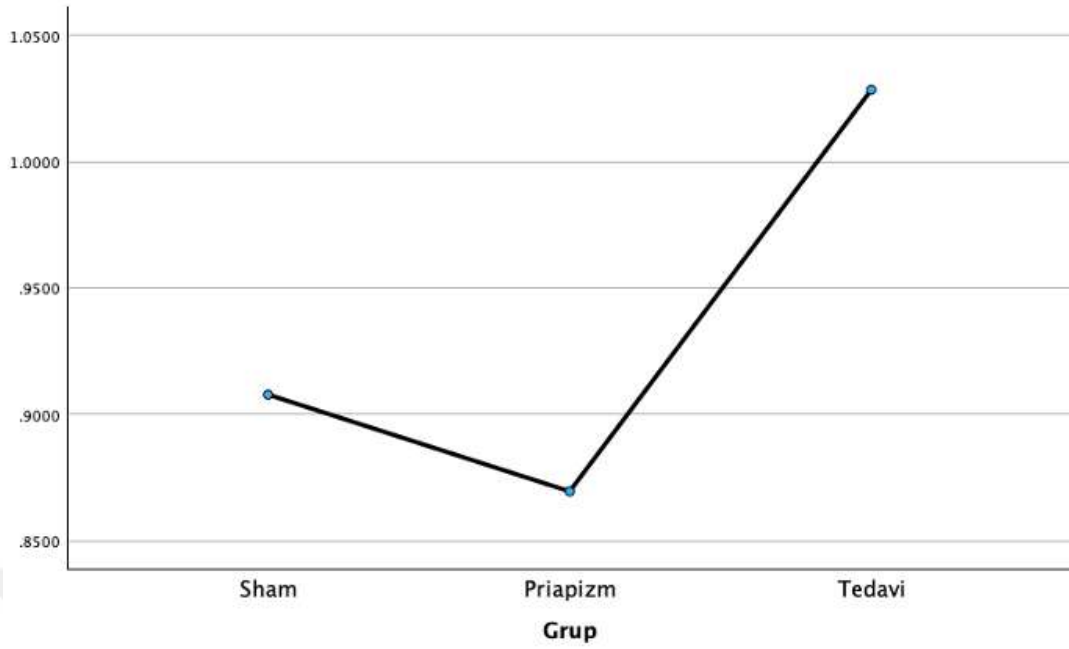
Parametreler	Sham (n=8) ($\bar{x} \pm sd$)	Priapizm (n=7) ($\bar{x} \pm sd$)	Tedavi (n=7) ($\bar{x} \pm sd$)	P
Masson's Trikrom Boyası	0.60±0.44	0.42±0.25	0.44±0.30	0.561

Picro-Sirius Boyası	0.90±0.06	0.86±0.06	1.02±0.20	0.003*
---------------------	-----------	-----------	-----------	---------------

Gruplar arasındaki Masson's Trikrom boyama ile kas/fibrosis ve Picro-Sirius boyama ile tip 1 kollajen/tip 3 kollajen oranlarının karşılaştırıldığı ANOVA analizi sonuçlarında, Masson's Trikrom boyası ile elde edilen oranlar açısından Sham, Priapizm ve Tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Picro-Sirius boyası ile değerlendirilen tip 1 kollajen/tip 3 kollajen oranlarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 11).



Şekil 33. Grupların Masson's Trikrom Kas/Fibrosis Oranlarının Karşılaştırması



Şekil 34. Grupların Picro-Sirius Tip 1/ Tip 3 Oranlarının Karşılaştırması

12.TARTIŞMA

İP, cinsel uyarı olmaksızın 4 saatten uzun süren, acil müdahale gerektiren bir durumdur (142). En sık görülen form olup, etiyolojisinde intrakavernozal ilaç kullanımı ve orak hücre anemisi öne çıkar. (3). Venöz drenajın bozulması ve arteriyel akışın yetersizliği sonucu gelişen bir kompartman sendromu olarak tanımlanır (143). Tedavi edilmezse, iskemi ve inflamasyon düz kas hücrelerinde kayba, ardından fibrozis gelişimine ve erektil disfonksiyona yol açar (144). Düz kas hücrelerinin kaybıyla yerini ekstraselüler matriksin alması, dokuda fibrozis gelişimine neden olur ve bu değişim genellikle geri döndürülemezdir. Fibrotik yapıdaki kavernoza dokuların esnekliğini kaybetmesi ise erektil disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır.

Tanı sonrası öncelikli müdahale, kavernoza aspirasyon ile detümesansı sağlamak ve geri dönüşsüz doku hasarını önlemektir. Güncel kılavuzlar, penil hipoksik ortamın hızla düzeltilmesini önerir. Ancak, iskemi ve reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik onaylanmış bir tedavi yoktur. Bu nedenle, fibrozis gelişimini engelleyecek yaklaşımlar, priapizme bağlı erektil disfonksiyonun önlenmesinde önemli bir potansiyel taşımaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda penil fibrozisi oluşumunu engelleme potansiyeli nedeniyle birçok tedavi denenmiştir. İn vivo hayvan modellerinde, iskemik priapizmde iskemi-reperfüzyon hasarını en aza indirmek amacıyla intraperitoneal yoldan melatonin, pentoksifilin, bosentan, teofilin, dipirimadol, oksitosin; oral yoldan pentoksifilin, β -aminopropionitrile, çinko protoporfirin; intrakavernozal yoldan anti-TGF-beta olmak üzere çeşitli moleküller kullanılmıştır. Anti-TGF-beta, antifibrotik özelliklere sahip bir moleküldür. Yapılan çalışmalar, 6 saat ve 24 saatlik priapizm modellerinde kavernozaal basıncı artırırken fibrozisi azalttığını göstermiştir (139). Melatonin, antioksidan özellikler gösterir ve 1 saatlik priapizm modelinde oksidatif hasar belirteçlerinin azalmasına katkıda bulunmuştur (145). Bosentan, pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir endotelin reseptör antagonisti iken, teofilin adenosin reseptör blokörü, çinko protoporfirin ise non-selektif bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Bu üç molekülün 1 saatlik priapizm modelinde etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, kavernozaal dokuda apoptotik indeksin azalmasına katkıda bulundukları gösterilmiştir (146). Pentoksifilin, vazodilatör etkili bir PDE inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda, 1 saatlik iskemik priapizm modelinde kavernozaal basıncı artırdığı ve kollajen yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir (147). β -aminopropionitril, lizil oksidaz enzimini inhibe eden bir moleküldür. Lizil oksidaz, kollajen sentezinde rol oynayarak fibrozis gelişiminde etkili olan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda, 9 saat ve 24 saat süren iskemik priapizm modellerinde intrakavernozal β -aminopropionitril uygulanan sıçanlarda kavernozaal basınçların arttığı gösterilmiştir (148). Dipirimadol, nükleozit transport inhibitörü olup aynı zamanda PDE3'ü inhibe eder. Yapılan çalışmalar, 1 saatlik iskemik priapizm modelinde dipirimadolün oksidatif enzim düzeylerini azalttığını ortaya koymuştur (149). Oksitosin, laktasyon sürecinde kritik bir rol oynayan ve aynı zamanda güçlü anti-inflamatuar ve antioksidan özellikler gösteren bir hormondur. Bir saatlik priapizm modeli oluşturulan sıçanlarda, intraperitoneal oksitosin uygulamasının kavernozaal dokuda belirgin histolojik iyileşme sağladığı ve oksidatif stres parametrelerini olumlu yönde modüle ettiği gösterilmiştir (150).

İskemik priapizmde erektil disfonksiyonun önlenmesine yönelik literatürde bildirilen çalışmalar umut vaat etse de, bugüne kadar herhangi bir çalışma klinik

deneme aşamasına ulaşamamıştır. Ayrıca bu tedavilerin yan etki profilleri, dozaj ayarlaması ve tedavi süresi belirlenmesindeki zorluklar nedeniyle alternatif tedavi arayışı sürmektedir. Bu yönden yan etki profili çok daha iyimser olan kök hücre tedavileri araştırılmaya değerdir.

Yakın bir zamanda İMKHT priapizm hayvan modelinde denenmiştir (21). Sonuçları olumlu olsa da MKH tedavisinde kök hücre eldesi için en az 3 gün gereken bir kültür süresi vardır. Aynı zamanda MKH eldesinin insanlarda pratik olmayışı başka önemli bir dezavantajdır. Pratik olmamasına rağmen kök hücre tedavileri umut vericidir ve farklı kök hücre tedavileri de bulunmaktadır.

Kök hücreler, kemik iliği, umbilikal kord, yağ dokusu ve diğer çeşitli dokularda bulunabilen, yüksek yenilenme kapasitesine sahip hücrelerdir. Uygun stimülasyon koşullarında farklı matür hücre popülasyonlarına yönlendirilerek farklılaşabilme yeteneği gösterirler. Bunun yanı sıra, salgıladıkları sitokinler, integrinler ve büyüme faktörleri gibi parakrin faktörler aracılığıyla çevresel hücrelerle etkileşime girer ve hücre-hücre iletişimi yoluyla bulundukları mikroçevrede immünmodülatör etkiler ortaya koyarlar (126).

Kök hücreler, farklılaşma kapasitelerine göre üç gruba ayrılmaktadır (151): Totipotent hücreler, tüm embriyonik ve ekstraembriyonik dokulara farklılaşabilen en geniş potansiyele sahip hücrelerdir. Pluripotent hücreler, embriyonik dokuların tamamına dönüşebilme yeteneğine sahip olup ekstraembriyonik dokulara farklılaşamazlar. Multipotent hücreler ise belirli bir hücre soyuna bağlı kalarak sınırlı farklılaşma kapasitesine sahip olup, spesifik dokuların yenilenmesi ve onarımında rol oynarlar. MKH, multipotent kök hücreler olup, erişkin dokulardan rahatça elde edilebilmesi sebebiyle klinik kullanımda tercih edilen kök hücre tipidir (151). Mezenkimal kök hücrelerin, doğal öldürücü (NK) hücrelerin, T yardımcı 1 (Th1) hücrelerinin ve B lenfositlerin infiltrasyonunu azaltarak, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskılayarak ve M1/M2 makrofaj dengesini M2 makrofajlar lehine değiştirerek anti-fibrotik etki gösterdiği belirlenmiştir (152). Mezenkimal kök hücrelerin anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik etkilerinin anlaşılması ile birlikte, penis

fibrozis ile karakterize Peyronie hastalığı, üretra darlığı, postprostatektomik kavernoza sinir hasarına bağlı erektil disfonksiyon ve diyabet gibi hastalıklarda intrakavernoza mezenkimal kök hücre tedavisinin etkinliğini değerlendiren birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (140). Siregar ve arkadaşlarının iskemik priapizm modelinde mezenkimal kök hücre tedavisinin etkinliğini incelediği çalışmada, intrakavernoza uygulanan mezenkimal kök hücrelerin kavernoza dokuda TGF-beta ve tip-1 kollajen konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (153).

Adipoz dokudan elde edilen kök hücre topluluğu içeren SVF, diğer kök hücre topluluklarına nispeten daha kolay ulaşılabilir (22). Adipoz dokudan elde edilebilmesinin yanı sıra kültür edilmesi gerekliliği olmaması bir diğer avantaj unsurudur. Bu özellikleri MKH tedavisine göre avantajları olarak değerlendirilebilir. İskemik priapizmin rutin acil tedavisi ile penil dokudaki iskemik çevre oluşturan kanın boşaltılması sonrası iskemi ve reperfüzyon hasarını engellemek amacıyla kısa süre içerisinde uygulanabilir.

SVF; MKH, endotel hücreleri, perisitler ve immün hücreler gibi çeşitli hücre popülasyonlarını içerir (23). Bu heterojen hücre topluluğu, sadece kök hücre ile değil, diğer bulundurduğu hücre toplulukları ile doku onarımı ve rejenerasyon süreçlerinde potansiyel terapötik etkiler sunmaktadır (22). Özellikle, SVF'nin immünomodülatör ve anjiyojenik özellikleri, iskemik ve dejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. SVF şimdiye kadar yapılan çalışmalarda multiple skleroz (24), yanık yaraları (25), osteoartrit (26), intrinsik sfinkter yetmezliği (27), peyronie hastalığı (28), tendon yaralanmaları (29) gibi çok farklı hastalıklarda ve dokularda hücre yenilenmesi, parakrin etkiler, immunomodulasyon, anjiogenez ve vasküler destek ile iyileşmeyi desteklediği düşünülmektedir (30)(31). SVF, priapizm sonrası oluşabilecek fibrozis ve reperfüzyon hasarına yönelik potansiyel etkileri şimdiye kadar çalışılmamıştır.

Çalışmamızda, iskemik priapizm modelinde İKSVF tedavisinin fonksiyonel, moleküler ve histolojik etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu bağlamda, basınç

ölçümleri, PCR bazlı moleküler analizler ve histolojik değerlendirmeler kullanılarak fizyolojik ve mikro düzeyde SVF'nin etkinliği incelendi.

SVF uygulama öncesi elde edilen SVF ekstratı örneği flow sitometri ile kök hücre yüzey markerları olan CD105, CD90, CD73, CD45 yönünden incelendi. MKH toplulukları içerisinde görülen kök hücre yüzey marker yüzdelik dilimleri kadar yüksek olmasa da, SVF'in benzer çalışmalarla görüldüğü düzeyde (%10-30) kök hücre topluluğu içerdiği doğrulandı (154). Normal bir MKH topluluğunda CD105, CD90 VE CD73'ün %95'ten yüksek olması ve CD45'inde %2'in altında olması beklenir (154). Bu değerler önceki çalışmalarda gösterilen SVF için beklenen yüzdelik dilimler içerisinde olması, SVF'i başarılı bir şekilde ürettiğimizi kanıtladı (155). Ancak SVF içerisinde kök hücre topluluğunun MKH'a göre daha az olması, tedavimizde kök hücrelerden beklenen rejenarasyonun teşviki konusunda SVF'nin MKH'a göre daha zayıf kalma ihtimalini doğurmaktadır.

Sham, priapizm ve priapizm tedavi grupları önceki çalışmalar incelendiğinde erektil fonksiyon ve fibrozis derecesini ve tedaviye yanıtı başarılı bir şekilde ortaya koyduğu kanıtlanmış kavernoöz basınç, doku immünohistokimya incelemeleri ve PCR analizleri ile karşılaştırıldı (21).

Penil hemodinaminin korunması, yöntemin standart hale getirilebilmesi, anestezi altında güvenilir bir şekilde ereksiyon oluşturulması ve uzun süreli priapizm modellerinde tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyulmaması nedeniyle, Şanlı ve arkadaşları tarafından tanımlanan vakum ve konstriktör bant yöntemi ereksiyon modeli olarak tercih edilmiştir (139). Bu yöntemle gerçekleştirilen önceki çalışmalar incelendiğinde, en yaygın olarak bir saat süreyle uygulanan priapizm modeli kullanıldığı, en uzun süreli priapizm modelinin ise 24 saate kadar uzandığı belirlenmiştir (139). Çalışmamızda mümkün olduğu kadar az sıçan kullanma ve işlem yapma prensibini benimsiyerek sadece 1 saatlik priapizm modeli kullanılmıştır. Sıçanlarda metabolik süreçlerin insanlara kıyasla belirgin derecede daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir; protein dönüşüm hızı yaklaşık 9,6 kat, mRNA yenilenme süreci 2,5 kat, bazal metabolizma hızı 6,4 kat daha yüksek olup, cinsel olgunluğa

erişim süresi ise insanlara oranla 35 kat daha kısa sürmektedir (156). Bu nedenle, sıçanlarda uygulanan bir saatlik iskemi süresinin insanlarda daha uzun bir süreye karşılık gelebileceği dikkate alınmıştır. Penil fibrozisle ilişkili hastalıklarda kavernoza kök hücre uygulamasının uygulama yolu, dozajı ve sıklığına dair standart bir protokol bulunmamasıyla birlikte, en yaygın kullanılan yöntem intrakavernoza yolla tek doz 1×10^6 hücre enjeksiyonu olup, bu çalışmada da aynı protokol tercih edilmiştir (21, 140). Priapizm modelimizin doğrulanması ve etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla, yalnızca intrakavernoza serum fizyolojik uygulanan bir sham grubu kullanılmıştır.

Bu çalışmada sıçanların erektile fonksiyonlarını nesnel bir yaklaşımla değerlendirebilmek amacıyla, kavernoza sinirinin elektriksel olarak uyarılmasının ardından intrakavernoza basınç ölçümleri yapılmıştır. Major pelvik gangliyon ya da kavernoza sinirinin elektriksel uyarımını takiben intrakavernoza basınç ölçümü yapma yöntemi ilk kez Quinlan ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (141). Elektriksel uyarım aracılığıyla intrakavernoza basınç ölçümünün, erektile fonksiyonunun nesnel ve güvenilir şekilde değerlendirilmesinde etkili bir parametre olduğu gösterilmiştir (157). Major pelvik gangliyonun doğrudan uyarılması mesane, pelvik kaslar ve rektumda kasılmalara neden olabileceğinden, kavernoza sinirinin izole edilip uyarılması intrakavernoza basınç ölçümünde daha güvenilir sonuçlar vermektedir (158). Bu nedenle, çalışmada yalnızca kavernoza sinirinin uyarılmasına başvurulmuştur. Ayrıca, sistemik kan basıncının intrakavernoza basıncı doğrudan etkilemesi sebebiyle, erektile fonksiyonunun değerlendirilmesinde intrakavernoza basıncının sistemik arteriyel basınca oranını (ICP/MAP) kullanmak önerilmektedir (158). Her ne kadar diğer kavernoza basınç parametreleri de istatistiksel olarak değerlendirilmiş olsa da, ICP/MAP oranının analiz edilmesinin sonuçları daha doğru yansıttığı düşünülmüştür.

Basınç değerlerini karşılaştırdığımızda ICP maks, ICP ortalama ve ICP/MAP değerlerinde, Sham grubuna göre priapizm grubunda belirgin bir azalma olması, iskemik priapizm modelinin başarılı bir şekilde oluşturulduğunu düşündürmektedir. Tedavi grubundaki ICP maks, ICP ort. ve ICP/MAP değerlerinin sham grubu değerlerini yakalayamasa da priapizm grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olması, SVF tedavisinin kavernoza hemodinami üzerinde

olumlu bir etki sunduğunu göstermektedir. Bu bulgu, iskemik ortamdaki düz kas ve endotel hücrelerini hedef alan SVF içeriğindeki rejeneratif hücrelerin ve bunun sağladığı mikroçevrenin, penil dokuda kanlanma ve basınç oluşumunu kısmen desteklediği düşüncesini pekiştirmektedir. Basınç değerlerindeki bu sonuçlar, SVF'in MKH tedavisi ile benzer olumlu etkilerin olduğunu düşündürmektedir (21). Bu durum, SVF'in kavernozaal hemodinami ve erektil fonksiyon üzerinde koruyucu veya iyileştirici bir etki sağladığına işaret etmektedir.

PCR parametrelerinden NGF, TGF, VEGF ve BDNF ekspresyon düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

NGF, öncelikle periferik ve merkezi sinir sisteminde sinir hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalması için kritik bir nörotrofik faktördür (159). Penisteki ereksiyon mekanizması, nöral uyarılar ile endotel ve düz kas hücreleri arasındaki etkileşime dayanır. İskemik priapizm sonrası hasarlanan sinir uçlarının onarılması ya da korunması bu süreçte önem taşır. NGF, nöral dokunun iyileşmesine katkıda bulunarak erektil fonksiyonun korunmasına yardımcı olabilir. Çalışmamızda NGF düzeyleri tedavi grubunda özellikle priapizm grubundan daha fazla olmak üzere üç grup içerisinde en yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiklerde anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

TGF- β , doku iyileşmesinde önemli bir rol oynamakla birlikte, aşırı salındığında fibroblast aktivasyonunu ve ekstraselüler matriks birikimini tetikleyerek skar oluşumuna - fibrozis yol açabilir (160). Normal iyileşme sürecinde TGF- β , inflamatuvar cevabın düzenlenmesi, yaralanan dokunun onarımı gibi olumlu görevler üstlenir (160). Ancak priapizm sonrası iskemi ve reperfüzyon hasarlı dokuda TGF- β 'nin fazla veya düzensiz salınımı, penil dokuda anormal fibrotik değişimlere neden olabilir. Bu nedenle TGF- β sinyal yolunun aşırı aktivitesinin kontrol altına alınması veya modülasyonu, fibrozis gelişiminin önlenmesinde bir tedavi hedefi olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda ilginç bir şekilde TGF- β ekspresyonları gruplar arasında birbirine yakın çıkmış ve anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

VEGF, anjiyogenez ve mevcut damarlarda endotelial hücre proliferasyonunu tetikleyen başlıca faktördür (161). İskemi sonrası dokunun yeniden vaskülarizasyonu, oksijen ve besin tedarikini arttırarak iyileşme sürecini hızlandırır. Penisin sağlıklı ereksiyon yanıtı, endotel hücre fonksiyonunun korunmasına bağlıdır. VEGF'nin varlığı, endotel hücre hasarını azaltabilir ve daha hızlı onarım sağlayarak lokal mikrodolaşımı iyileştirir (162). MKH'nin VEGF ekspresyonu ve salınımı üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Örneğin, Pan ve arkadaşlarının hipoksik koşullar altındaki araştırmasında, mezenkimal kök hücrelerden kaynaklanan eksozomların içerdiği mRNA ve miRNA'ların endotelial hücrelerde VEGF sekresyonunu artırarak anjiyogenez uyardığı bildirilmiştir (163). Buna karşın, diğer yakın zamanlı bir çalışmada ise MKH tedavisinin VEGF ekspresyonu ve salgılanmasını baskıladığını ortaya koymuştur (21). Çalışmamızda ise PCR analizlerinde ilginç bir şekilde tedavi grubunda nispeten sayısal olarak diğer gruplara göre daha düşük VEGF bulunsa da, gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

BDNF, sinir hücrelerinin sağkalımı, farklılaşması ve sinaptik plastisite üzerinde etkilidir (164). Periferik sinirlerde de korunma ve onarımı destekleyici özelliği olduğu bilinmektedir (162). Penil ereksiyon, NO yoluyla düz kas gevşemesine dayanır. Sinir uçlarının hasar görmesi, bu mekanizmayı bozabilir. BDNF, hasarlı nöronların iyileşmesini destekleyerek bu yolla ereksiyon mekanizmasını koruyabilir. Özellikle iskemi-reperfüzyon döneminde sinir dokusu hasarının en aza indirilmesi, uzun dönemde ereksiyon fonksiyonunu korumada önemlidir. BDNF bu anlamda koruyucu rol oynayabilir. Çalışmamızda sham grubu ve tedavi grubu sayısal olarak birbirine yakın, priapizm grubu daha düşük görünse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Bu çalışmada NGF, TGF- β , VEGF ve BDNF gibi önemli büyüme ve nörotrofik faktörlerin ekspresyon düzeylerinde gruplar arasında belirgin bir fark saptanmamış olması, birkaç olası nedene işaret edebilir. Öncelikle, priapizm sonrası dokunun iyileşme süreci oldukça karmaşık bir biyolojik yanıt gerektirir ve her bir faktörün salınımı, doku tipi, yaralanmanın derecesi ve süre gibi çok sayıda

değişkenden etkilenebilir. Ayrıca bu faktörlerin genellikle zamana bağlı olarak dalgalanan dinamik bir eksprese düzeyine sahip olması, deney süresi ve örnekleme zamanlamasının uygun pencereye denk gelmemesi durumunda istatistiksel farklılık yakalanmasını zorlaştırabilir (159, 160).

Örneğin NGF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerdeki artış, sinir hasarına yanıt olarak zaman içinde kademeli olarak ortaya çıkabilir ve bir iyileşme sürecinin ancak belirli evrelerinde belirginleşebilir. Benzer şekilde TGF- β salınımı, erken fazda inflamatuvar cevabın düzenlenmesi ve doku onarımı için fayda sağlarken, süreç uzadıkça fibrotik değişimlere katkı verebilir. Bu nedenle, iyileşmenin hangi aşamasında ölçüm yapıldığı ve bu faktörlerin geçici pik noktalarının araştırmanın ölçüm zaman aralığı ile çakışıp çakışmadığı önemli bir soru olarak ortaya çıkar. VEGF açısından ise, hem artmış anjiyogenez hem de doku onarımının regülasyonu hedeflenmiş olsa da, bazı çalışmalarda mezenkimal kök hücre temelli tedavilerin VEGF'i artırırken bazılarında ise baskıladığı bildirilmiştir (21, 163). Bu çelişkili sonuçlar, hücre kaynağı, uygulama şekli, deneysel koşullar ve hedef doku özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

PCR sonuçlarında tedavi grubunda beklenen artış veya azalışın istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmaması, örneklem büyüklüğünün sınırlı oluşuna veya ekspresyon düzeylerindeki hayvanlar arası varyasyonlara da bağlı olabilir. Aynı zamanda, tüm bu faktörlerin penil doku homeostazı ve erektil fonksiyon üzerinde birlikte rol oynadığı göz önüne alındığında, tek bir faktördeki değişikliğin kompensatör mekanizmalarla dengelenmesi olasıdır ve bu durum iyileşme yanıtının çok faktörlü ve dinamik yapısıyla ilişkilendirilebilir. İskemik periyot süresi, örneklem büyüklüğü ve zamanlama gibi faktörler de bu moleküllerin ölçümlerinde anlamlı değişim yakalanmasını zorlaştırabilir.

Histopatolojik açıdan yaptığımız karşılaştırmalarda priapizm grubunda inflamasyon, fibrozis, endotel hücre hasarı ve hipoplazi gibi doku hasarını yansıtan parametrelerde belirgin bir artış gözlenirken, tedavi grubunda bu parametrelerin kısmen daha düşük olması ve istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunması, İKSVF

tedavisinin histolojik düzeyde de iyileştirici bir etki yarattığını düşündürmektedir. İskemik priapizmde kavernoza dokuda oluşan fibrotik süreç ve düz kas hücrelerinde meydana gelen atrofi, uzun vadede erektil disfonksiyonun en önemli sebeplerinden biridir. Çalışmamızda, fibrozis seviyesinin priapizm grubunda daha yüksek, tedavi grubunda ise kısmen daha düşük seyretmesi, SVF'nin fibrozis gelişimini bir miktar baskıladığını düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, endotel hücre hasarındaki kısmi düşüş de, penil mikrodolaşımın korunmasında ve erektil cevabın iyileşmesinde terapötik bir pencere açabileceğine işaret etmektedir.

Öte yandan, elastin miktarındaki belirgin farklılık (Sham grubunda en yüksek, priapizm ve tedavi gruplarında düşük) dikkati çekmektedir. İskemik dönemde oluşan yapısal protein yıkımının elastin başta olmak üzere bağ dokusunu olumsuz etkilediği, İKS VF tedavisinin ise henüz bu parametreyi normal düzeylere geri döndürmekte tam başarılı olamadığına işaret etmektedir.

Histopatolojik bulgularımızda İKS VF tedavisinin inflamasyon, fibrozis ve endotel hasarı gibi kritik parametreleri azaltabildiğini göstermesi, bu hücresel uygulamanın doku iyileşmesini destekleme potansiyeline işaret etmektedir. SVF'nin içeriğindeki mezenkimal kök hücreler, endotel progenitör hücreler ve immün düzenleyici hücreler gibi farklı hücresel bileşenler, parakrin etkilerle proinflamatuvar sitokinleri baskılayabilir; fibrotik süreci tetikleyen fibroblast aktivasyonunu azaltabilir ve endotel hücre bütünlüğünün korunmasına katkı sağlayabilir. Bu durum, priapizm gibi hipoksik-iskemik hasar modellerinde önemli bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, elastin miktarında gözlenen belirgin azalma ve tedavi grubunda dahi bu parametrenin normal düzeylere tamamen dönmemesi, tedavinin süresi ve uygulama yoğunluğunun, doku içi elastik lif restorasyonunda henüz yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kronik fibrotik süreçlerde veya ağır iskemik hasarlarda yapısal proteinlerin (kolajen, elastin vb.) yeniden düzenlenmesi ve normal mimarinin onarımı uzun zaman gerektirebilir. Ayrıca, doku iyileşmesinin dinamik ve çok aşamalı yapısı göz önüne alındığında, tedavinin uygulanma zamanı

(akut, subakut ya da geç dönem) ve süresi de tedavinin etkinliğinde belirleyici olabilir. SVF'nin farklı bileşenlerinin sinerjistik veya rekabetçi etkileri, her dokuda aynı düzeyde sonuç vermeyebilir ve bu da histopatolojik parametrelerde kısmi iyileşme olarak görülebilir.

Bcl ekspresyonu, priapizm grubunda belirgin şekilde orta ekspresyon düzeyi artarken, Sham grubunda düşük ekspresyon oranı yüksektir. Tedavi grubunun ise bu iki uç arasında bir profil gösterdiği görülmüştür. BCL ailesindeki proteinler (örneğin Bcl-2, Bcl-xL gibi antiapoptotik üyeler) hücre içi sinyal yollarında apoptotik süreçleri baskılayarak hücre sağkalımını destekler (165). Normal koşullarda dokudaki stres düşük seviyede olduğunda, BCL ailesi homeostazisi korunur ve antiapoptotik faktörlerin ekspresyonu görece düşük/orta düzeydedir. Ancak iskemi-reperfüzyon gibi şiddetli hücresel stres durumlarında, hücreler artan oksidatif ve inflamatuvar yüke yanıt olarak BCL ailesi proteinlerini farklı düzeylerde ifade edebilir. Bu artış, bir yandan apoptotik hücre ölümünü azaltarak dokuyu koruma amacı taşıyabilirken, aynı zamanda ciddi hasar veya regülasyon bozukluğunun da göstergesi olabilir (165). Burada priapizm sonrası dokulardaki apoptotik süreçte BCL ailesine ait proteinlerin regülasyonunun bozulduğunu, ancak İKS VF tedavisinin bunu kısmen düzenleyebildiğini akla getirmektedir.

Normal fizyolojide e-NOS endotel hücrelerinde sürekli düşük dozda NO üretir ve vasküler tonusun düzenlenmesi ile kan akışının sağlanmasında kritik rol oynar. n-NOS özellikle nöronal dokuda ve penisteki sinir uçlarında ifade edilir; ereksiyon oluşumunda sinir kaynaklı NO'nun temel kaynağı olarak görev yapar. n-NOS ereksiyonun başlatılmasından, e-NOS ise düz kas hücrelerinin relaksasyonunun devam ettirilmesinden sorumludur (166). i-NOS inflamatuvar uyarılar veya patolojik koşullar altında yüksek miktarda NO üretir. Aşırı NO üretimi bazen doku için sitotoksik etkilere ve oksidatif strese yol açabilir. Liu ve çalışma arkadaşlarının sıçanlar üzerinde oluşturdukları diyabet modelinde, i-NOS'un baskılanmasının erektil fonksiyonu olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir (167).

Priapizm grubunda özellikle i-NOS ekspresyonundaki belirgin artış, iskemi-reperfüzyon hasarına ve ilgili inflamatuvar yanıtı düşündürmüştür. Ancak i-NOS

seviyelerinin tedavi grubunda gerilemediği göze çarpmaktadır. iNOS, akut ya da kronik inflamasyon ve hücrel stresin arttığı durumlarda yüksek düzeyde ifade edilir . Priapizm, özellikle iskemi-reperfüzyonla ilişkili bir tablo olduğundan, proinflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif stresin tetiklenmesi iNOS ekspresyonunda artışa yol açması beklenir (21). Tedavi grubu, her ne kadar birtakım iyileştirici uygulamalar almış olsa da, ölçümün yapıldığı zaman aralığında (örneğin akut/subakut dönem) bu inflamatuvar süreç devam ediyor olabilir. SVF vb. tedavilerin tam anlamıyla antiinflamatuvar etki gösterebilmesi için daha uzun bir süre gerekebilir ya da tedavi, iNOS ekspresyonunu “tamamen” baskılamaya yetmemiştir. Dolayısıyla, priapizm grubuyla tedavi grubunun benzer iNOS seviyeleri göstermesi, kısmen iyileşme olmasına karşın inflamatuvar uyarının halen mevcut olduğunu düşündürür.

e-NOS ve n-NOS ekspresyonlarına baktığımızda, e-NOS ekspresyonu gruplar arasında anlamlı farklılık göstermese de, sham ve tedavi grubunda priapizm grubuna göre görece daha yüksek bulunmuştur. n-NOS’da ise priapizm grubu diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Önceki yapılan çalışmalarda erektil disfonksiyon oluşturulan rat modellerinde kök hücre tedavisi sonrası n-NOS artışı görülmüştür (21, 168). Bizim çalışmamızda literatürle kısmen çelişecek şekilde tedavi grubunda yüksek görülmemesi SVF tedavisinin daha heterojen bir hücre topluluğu olmasından kaynaklanıyor olabilir. Farklı hücrel bileşimler, nNOS ekspresyonunu farklı düzeylerde etkileyebilir. SVF’nin basınç değerleri üzerindeki olumlu sonuçlarının yanında bu sonuç, NO sinyali gibi karmaşık moleküler mekanizmaları tamamen normalleştirmede yeterince güçlü veya hızlı bir etki göstermediği olarak da yorumlanabilir.

e-NOS için ise priapizm grubunda ekspresyon diğer iki gruba göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç olmaması, bu etkiyi oluşturmama ihtimali ile beraber grupların büyüklüğünün yetersizliğinden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Masson’s Trikrom boyamalarda kas/fibrozis oranlarında sham grubu en yüksek, priapizm ve tedavi grubunda ise sayısal olarak düşük bulunsada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda erektil

disfonksiyon modellerinde veya priapizm sonrasında bu oranın daha düşük olduğu gösterilmiştir (169). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farkın olmayışı örneklem büyüklüğünün küçüklüğünden kaynaklanıyor olabilir.

Picro-Sirius kırmızı boyamalarda ise tip 1 kollajen / tip 3 kollajen oranları karşılaştırılmış ve çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi grubunda bu oran en yüksek görülmüş ve üç grup arasında yapılan ANOVA analizinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Dokular arasında kollajen oranları farklılık göstermekle birlikte yara iyileşmesinin erken döneminde tip 3 kollajen artışının olduğu, geç döneminde ise tip 1 artışının ve dominantlığının olduğu ortaya konmuştur (170). Bu da İKS VF tedavisinin priapizm sonrası uygulanmasıyla beraber yara iyileşmesinin kollajen üretim safhalarında olumlu bir etki bıraktığı, fonksiyonel ve fizyolojik yanıt olan basınç ölçümlerinde bu olumlu durumdan etkilendiğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada İKS VF tedavisinin iskemik priapizm sonrası erektil fonksiyon üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmiş ve bazı olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Kavernozaal basınç ölçümleri, histopatolojik analizler ve moleküler incelemeler, SVF'nin penil doku bütünlüğünü koruyucu ve iyileştirici etkiler sunabileceğine işaret etmektedir. Özellikle intrakavernozaal basınç değerlerinde gözlenen artış ve fibrotik süreçte belirgin gerileme, SVF'nin rejeneratif kapasitesinin dikkate değer olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, moleküler belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin gözlenmemesi, tedavi süresi, uygulama zamanı ve dozaj gibi parametrelerin daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca, SVF'nin heterojen hücresel yapısının sonuçlar üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için ileri çalışmalar gereklidir.

SVF'nin diğer MKH hücre topluluklarına kıyasla hızlı elde edilebilir olması, akut dönemde iskemi-reperfüzyon hasarını önleme amacıyla kullanılabilir olması diğer göze çarpan avantajlarıdır.

SVF'nin rejeneratif ve anti-fibrotik etkileri umut verici olmakla birlikte, tedavi süresi, dozaj standardizasyonu için ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bunun yanında farklı tedavi yaklaşımlarıyla birlikte uygulanabilirliği de araştırılmalıdır.

Yukarıda bahsettiğimiz üzere oral veya intraperitoneal uygulanmış ve faydası gösterilmiş ilaçlar, diğer rejeneratif biyoterapötiklerle kombine edilerek uygulanması, SVF'nin terapötik etkinliğini artırabilir ve klinik kullanıma geçiş sürecini hızlandırabilir.

Priapizm ile benzer ED patofizyolojisi gösteren hastalıkların tedavisinde PDE5'i'leri, ekstrakorporal şok tedavisi gibi tedavilerin faydasının gösterilmiş olması, priapizm sonrası fibrozisi engelleme de bu tedavilerin de SVF ile kombinasyonunu araştırmaya değer kılmaktadır (171).

Priapizm gibi kavernoza doku hasarı patofizyolojisi ile meydana gelen ED hastalıkları düşünüldüğünde, SVF'nin sadece priapizm kaynaklı ED'de değil, aynı zamanda diğer ED etiyolojilerinde de fayda sağlayabileceğini düşündürmüştür. Bu bakımdan SVF diğer nedenlerle oluşan ED'ye yönelik terapötik potansiyel taşıyabilir ve bu konu da araştırmaya değerdir.

Genel olarak, SVF'nin akut priapizm sonrası oluşabilecek fibrozis ve erektil disfonksiyonu önlemeye yönelik potansiyel bir tedavi adayı olduğu görülmektedir. Ancak bu yöntemin klinik kullanıma uyarlanabilmesi için daha kapsamlı preklinik ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

13. SONUÇ

Bu çalışma, deneysel iskemik priapizm modelinde intrakavernoza SVF uygulamasının erektil fonksiyon üzerinde iyileştirici ve doku hasarını azaltıcı etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. SVF uygulanan grupta, intrakavernoza basınç değerlerindeki artış ve histopatolojik incelemelerde fibrozis ile hücre hasarındaki azalma, rejeneratif tıp yaklaşımlarının priapizm sonrası gelişebilecek erektil disfonksiyonu önlemede umut vadettiğini ortaya koymuştur. Böylece, kısa sürede temin edilebilen ve klinik kullanıma daha erişilebilir olan SVF'in, uzun vadede penil dokunun sağlıklı yapısını koruyarak erektil performansı destekleyebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, SVF'in heterojen hücresel yapısı, standart doz ve uygulama protokollerinin net olmaması gibi kısıtlılıklar, yöntemsel zorluklar ve çalışma gruplarının sınırlı sayıda olması araştırmanın olumsuz yönleri olarak

değerlendirilebilir. Dolayısıyla, bu bulguların klinik pratikte uygulanabilirliğini netleştirmek adına, daha kapsamlı ve çok merkezli ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



14. KAYNAKÇA

1. Ericson C, Baird B, Broderick GA. Management of Priapism. *Urologic Clinics of North America* 2021;48(4):565–576.
2. Eland IA, van der Lei J, Stricker BHC, Sturkenboom MJCM. Incidence of priapism in the general population. *Urology* 2001;57(5):970–972.
3. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: Pathogenesis, Epidemiology, and Management. *J Sex Med* 2010;7(1 Part 2):476–500.
4. POHL J, POTT B, KLEINHANS G. Priapism: a Three-phase Concept of Management According to Aetiology and Prognosis. *Br J Urol* 1986;58(2–4):113–118.
5. Ingram AR, Stillings SA, Jenkins LC. An Update on Non-Ischemic Priapism. *Sex Med Rev* 2020;8(1):140–149.
6. Adeyoju AB, Olujohungbe ABK, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications – an international multicentre study. *BJU Int* 2002;90(9):898–902.
7. Van Der Horst C, Stuebinger H, Seif C, Melchior D, Martínez-Portillo FJ, Juenemann KP. Priapism: etiology, pathophysiology and management. *International braz j urol* 2003;29(5):391–400.
8. Spycher MA, Hauri D. The Ultrastructure of the Erectile Tissue in Priapism. *Journal of Urology* 1986;135(1):142–147.
9. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebre T, Levine L, et al. Priapism. *J Sex Med* 2004;1(1):116–120.
10. Fu D-J, Miller AD, Southard TL, Flesken-Nikitin A, Ellenson LH, Nikitin AY. Stem Cell Pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2018;13(1):71–92.
11. Michler RE. Stem Cell Therapy for Heart Failure. *Cardiol Rev* 2014;22(3):105–116.
12. Geiger S, Hirsch D, Hermann FG. Cell therapy for lung disease. *European Respiratory Review* 2017;26(144):170044.
13. Milosavljevic N, Gazdic M, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z, et al. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells - an experimental study. *Transplant International* 2018;31(1):102–115.
14. Matsui F, Babitz SA, Rhee A, Hile KL, Zhang H, Meldrum KK. Mesenchymal stem cells protect against obstruction-induced renal fibrosis by decreasing STAT3 activation and STAT3-dependent MMP-9 production. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2017;312(1):F25–F32.
15. Prockop DJ. “Stemness” Does Not Explain the Repair of Many Tissues by Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells (MSCs). *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(3):241–243.
16. Prockop DJ, Kota DJ, Bazhanov N, Reger RL. Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs). *J Cell Mol Med* 2010;14(9):2190–2199.
17. Ryu J -K., Kim D -H., Song K -M., Ryu D -S., Kim S -N., Shin D -H., et al. Intracavernous delivery of clonal mesenchymal stem cells rescues erectile function in the streptozotocin-induced diabetic mouse. *Andrology* 2016;4(1):172–184.

18. 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 <scp>IGF</scp> -1, <scp>bFGF</scp> , and <scp>VEGF</scp> in aged rats. *Andrology* 2018;6(3):498–509.
19. Albersen M, Fandel TM, Lin G, Wang G, Banie L, Lin C-S, et al. Injections of Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Stem Cell Lysate Improve Recovery of Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *J Sex Med* 2010;7(10):3331–3340.
20. Gokce A, Abd Elmageed ZY, Lasker GF, Bouljihad M, Kim H, Trost LW, et al. Adipose tissue-derived stem cell therapy for prevention and treatment of erectile dysfunction in a rat model of Peyronie’s disease. *Andrology* 2014;2(2):244–251.
21. Kılıç E, Çolakerol A, Temiz MZ, Yentur S, Başağa Y, Gonen ZB, et al. Intracavernosal mesenchymal stem cell therapy in ischaemic priapism: an experimental study. *Int Urol Nephrol* 2024. doi:10.1007/s11255-024-04248-6.
22. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther* 2017;8(1):145.
23. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2016;69(2):180–188.
24. Riordan NH, Ichim TE, Min W-P, Wang H, Solano F, Lara F, et al. Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *J Transl Med* 2009;7(1):29.
25. Atalay S, Coruh A, Deniz K. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns* 2014;40(7):1375–1383.
26. Vadalà G, Russo F, Denaro V. *Bone marrow concentrated cells and stromal vascular fraction cells injections for osteoarthritis treatment: a systematic review Luca la Verde clinica “città di roma.”*; 2016. [<https://www.researchgate.net/publication/326491813>].
27. Boissier R, Magalon J, Sabatier F, Veran J, Giraudo L, Giusiano S, et al. Histological and Urodynamic Effects of Autologous Stromal Vascular Fraction Extracted from Fat Tissue with Minimal Ex Vivo Manipulation in a Porcine Model of Intrinsic Sphincter Deficiency. *Journal of Urology* 2016;196(3):934–942.
28. Lander EB, Berman MH, See JR. Stromal Vascular Fraction Combined with Shock Wave for the Treatment of Peyronie’s Disease. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;4(3):e631.
29. Behfar M, Sarrafzadeh-Rezaei F, Hobbenaghi R, Delirezh N, Dalir-Naghadeh B, Shuang-ming S. Adipose-derived stromal vascular fraction improves tendon healing in rabbits. *Chinese Journal of Traumatology - English Edition* 2011;14(6):329–335.
30. Karagergou E, Dionyssopoulos A, Karayannopoulou M, Psalla D, Theodoridis A, Demiri E, et al. Adipose-derived stromal vascular fraction aids epithelialisation and angiogenesis in an animal model. *J Wound Care* 2018;27(10):637–644.

31. Chernoff G, Bryan N, Park AM. Mesothelial Stem Cells and Stromal Vascular Fraction. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2018;26(4):487–501.
32. Pagano MJ, Weinberg AC, Deibert CM, Hernandez K, Alukal J, Zhao L, et al. Penile intracavernosal pillars: lessons from anatomy and potential implications for penile prosthesis placement. *Int J Impot Res* 2016;28(3):114–119.
33. Molodysky E, Liu S-P, Huang S-J, Hsu G-L. Penile vascular surgery for treating erectile dysfunction: Current role and future direction. *Arab J Urol* 2013;11(3):254–266.
34. Miranda E de P, Carneiro F. Penile Anatomy and Physiology of Erection. In: *Penile Color Duplex-Doppler Ultrasound in Erectile Dysfunction Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2024:45–54.
35. Nihman F., Surgeon R, Mopi JH. *PRIAPISM REPORT OF CASES AND A CLINICAL STUDY OF THE LITERATURE WITH REFERENCE TO ITS PATHOGENESIS AND SURGICAL TREATMENT*.
36. Roghmann F, Becker A, Sammon JD, Ouerghi M, Sun M, Sukumar S, et al. Incidence of Priapism in Emergency Departments in the United States. *Journal of Urology* 2013;190(4):1275–1280.
37. Kulmala R V., Lehtonen TA, Tammela TLJ. Priapism, its Incidence and Seasonal Distribution in Finland. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29(1):93–96.
38. Stein DM, Flum AS, Cashy J, Zhao LC, McVary KT. Nationwide Emergency Department Visits for Priapism in the United States. *J Sex Med* 2013;10(10):2418–2422.
39. MONTAGUE DK, JAROW J, BRODERICK GA, DMOCHOWSKI RR, HEATON JPW, LUE TF, et al. American Urological Association Guideline On The Management of Priapism. *Journal of Urology* 2003;170(4 Part 1):1318–1324.
40. Sui W, Onyeji IC, James MB, Stahl PJ, RoyChoudhury A, Anderson CB. Risk Factors for Priapism Readmission. *J Sex Med* 2016;13(10):1555–1561.
41. Anele UA, Burnett AL. Nitrogenic Mechanisms for Management of Recurrent Priapism. *Sex Med Rev* 2015;3(3):160–168.
42. Emond AM. Priapism and Impotence in Homozygous Sickle Cell Disease. *Arch Intern Med* 1980;140(11):1434.
43. Zacharakis E, Raheem AA, Freeman A, Skolarikos A, Garaffa G, Christopher AN, et al. The Efficacy of the T-Shunt Procedure and Intracavernous Tunneling (Snake Maneuver) for Refractory Ischemic Priapism. *Journal of Urology* 2014;191(1):164–168.
44. Huang Y-C, Harraz AM, Shindel AW, Lue TF. Evaluation and management of priapism: 2009 update. *Nat Rev Urol* 2009;6(5):262–271.
45. Bivalacqua TJ, Musicki B, Hsu LL, Berkowitz DE, Champion HC, Burnett AL. Sildenafil Citrate-Restored eNOS and PDE5 Regulation in Sickle Cell Mouse Penis Prevents Priapism Via Control of Oxidative/Nitrosative Stress. *PLoS One* 2013;8(7). doi:10.1371/journal.pone.0068028.
46. Ning C, Wen J, Zhang Y, Dai Y, Wang W, Zhang W, et al. Excess adenosine A2B receptor signaling contributes to priapism through HIF-1 α mediated reduction of PDE5 gene expression. *The FASEB Journal* 2014;28(6):2725–2735.
47. Cita KC, Brureau L, Lemonne N, Billaud M, Connes P, Ferdinand S, et al. Men with sickle cell anemia and priapism exhibit increased hemolytic rate,

- decreased red blood cell deformability and increased red blood cell aggregate strength. *PLoS One* 2016;11(5). doi:10.1371/journal.pone.0154866.
48. LIN G, XIN Z-C, LUE TF, LIN C-S. Up and Down-Regulation of Phosphodiesterase-5 as Related to Tachyphylaxis and Priapism. *Journal of Urology* 2003;170(2S). doi:10.1097/01.ju.0000075500.11519.e8.
 49. Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. *Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism.*; 2005. [<https://www.pnas.org>].
 50. Lagoda G, Sezen SF, Cabrini MR, Musicki B, Burnett AL. Molecular Analysis of Erection Regulatory Factors in Sickle Cell Disease Associated Priapism in the Human Penis. *Journal of Urology* 2013;189(2):762–768.
 51. Roizenblatt M, Figueiredo MS, Cançado RD, Pollack-Filho F, de Almeida Santos Arruda MM, Vicari P, et al. Priapism is Associated with Sleep Hypoxemia in Sickle Cell Disease. *Journal of Urology* 2012;188(4):1245–1251.
 52. Silverman ML, VanDerVeer SJ, Donnelly TJ. Priapism in COVID-19: A thromboembolic complication. *Am J Emerg Med* 2021;45:686.e5-686.e6.
 53. Bettocchi, Ashford, Pryor, Ralph. Priapism after transurethral alprostadil. *Br J Urol* 1998;81(6):926–926.
 54. Soler J-M, Previnaire J-G, Mieusset R, Plante P. Oral Midodrine for Prostaglandin E1 Induced Priapism in Spinal Cord Injured Patients. *Journal of Urology* 2009;182(3):1096–1100.
 55. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract* 2009;64(2):240–255.
 56. Patel PM, Slovacek H, Pahouja G, Patel HD, Cao D, Emerson J, et al. Socioeconomic Disparities and Risk Factors in Patients Presenting With Ischemic Priapism: A Multi-Institutional Study. *Urology* 2022;163:50–55.
 57. Seftel AD, de Tejada IS, Szetela B, Cole J, Goldstein I. Clozapine-Associated Priapism: A Case Report. *Journal of Urology* 1992;147(1):146–148.
 58. Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, Tanriover O, Gungor FC, Genc A, Ilnem C. A Case Report of Priapism Caused by Ziprasidon. *Psychiatry Investig* 2013;10(4):425.
 59. Paklet L, Abe AM, Olajide D. Priapism associated with risperidone: a case report, literature review and review of the South London and Maudsley hospital patients' database. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3(1):3–13.
 60. Memik NC, Sişmanlar S, Karakaya I, Ağaoğlu B. *Article in The Turkish Journal of Pediatrics.*; 2010. [<https://www.researchgate.net/publication/47659410>].
 61. Ozcan H, Yagcioglu E, Sevik A, Bozaci A, Inci K. Carbamazepine Associated Prolonged Erection in a Patient with Bipolar Disorder. *Journal of Mood Disorders* 2012;2(3):126.
 62. Hwang T, Shah T, Sadeghi-Nejad H. A Review of Antipsychotics and Priapism. *Sex Med Rev* 2021;9(3):464–471.
 63. Munarriz R, Hwang J, Goldstein I, Traish AM, Kim NN. Cocaine and ephedrine-induced priapism: case reports and investigation of potential adrenergic mechanisms. *Urology* 2003;62(1):187–192.

64. Myers A, Barrueto F. Refractory priapism associated with ingestion of yohimbe extract. *Journal of Medical Toxicology* 2009;5(4):223–225.
65. Davol P, Rukstalis D. Priapism associated with routine use of quetiapine: Case report and review of the literature. *Urology* 2005;66(4):880.e13–880.e14.
66. BURNETT AL. Pathophysiology of Priapism: Dysregulatory Erection Physiology Thesis. *Journal of Urology* 2003;170(1):26–34.
67. Estrada CR, Levine LA. Tricorporal priapism in a patient with metastatic esophageal cancer. *Urology* 2003;61(6):1259.
68. Wen CC, Munarriz R, Goldstein I. Three-chamber priapism in a patient with primary epithelioid hemangioendothelioma of penis. *Urology* 2004;64(1):156–158.
69. Spagnul SJT, Cabral PHO, Verndl DO, Glina S. Adrenergic α -blockers: an infrequent and overlooked cause of priapism. *Int J Impot Res* 2011;23(3):95–98.
70. Bush S, McCune R, Phan T. Priapism After Western Black Widow Spider (*Latrodectus hesperus*) Envenomation. *Wilderness Environ Med* 2014;25(1):80–81.
71. LIN PH, BUSH RL, LUMSDEN AB. LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN INDUCED PRIAPISM. *Journal of Urology* 2004;172(1):263–263.
72. Wagenhäuser MU, Ertas N, Sagban TA, Witte M, Hoffman T, Schelzig H, et al. A 61-year-old Man with Disseminated Intravascular Coagulation: A Case Report. *Ann Vasc Surg* 2014;28(6):1566.e17–1566.e22.
73. Kim JW, Chae JY, Kim JW, Yoon CY, Oh MM, Kim JJ, et al. Stuttering Priapism in a Patient with Neurosyphilis. *World J Mens Health* 2013;31(1):76.
74. Shah J, Saleem M, Ellis BW. Prostate abscess presenting as priapism. *Int J Clin Pract* 2004;59:118–120.
75. Ravindran M. Cauda equina compression presenting as spontaneous priapism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42(3):280–282.
76. Hopkins A, Clarke C, Brindley G. Erections on walking as a symptom of spinal canal stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(10):1371–1374.
77. Sniderman M, Raghavendra M, Holtman JR. Priapism Following a Lumbar Sympathetic Nerve Block. *Pain Medicine* 2011;12(7):1046–1048.
78. Hacker H-W, Schwoebel M, Szavay P. Nonischemic Priapism in Childhood: A Case Series and Review of Literature. *European Journal of Pediatric Surgery* 2018;28(03):255–260.
79. Kulmala R V, Tamella TL. Effects of priapism lasting 24 hours or longer caused by intracavernosal injection of vasoactive drugs. *Int J Impot Res* 1995;7(2):131–6.
80. Kulmala R V., Lehtonen TA, Tammela TLJ. Preservation of Potency after Treatment for Priapism. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30(4):313–316.
81. Rezaee ME, Gross MS. Are We Overstating the Risk of Priapism with Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors? *J Sex Med* 2020;17(8):1579–1582.
82. Lue TF, Hricak H, Marich KW, Tanagho EA. Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. *Radiology* 1985;155(3):777–781.
83. Qureshi JM, Wood H, Feldman M. High Flow Priapism on Color Doppler Ultrasound. *Journal of Urology* 2013;189(6):2312–2313.

84. von Stempel C, Zacharakis E, Allen C, Ramachandran N, Walkden M, Minhas S, et al. Mean velocity and peak systolic velocity can help determine ischaemic and non-ischaemic priapism. *Clin Radiol* 2017;72(7):611.e9-611.e16.
85. Kirkham A. MRI of the penis. *Br J Radiol* 2012;85(special_issue_1):S86–S93.
86. Moore JR, Pathak RA, Snowden C, Bolan CW, Young PR, Broderick GA. Multispecialty retrospective review of the clinical utility of pelvic magnetic resonance imaging in the setting of pelvic pain. *Transl Androl Urol* 2017;6(6):1155–1158.
87. Chiou RK, Aggarwal H, Chiou CR, Broughton F, Liu S. Colour Doppler ultrasound hemodynamic characteristics of patients with priapism before and after therapeutic interventions. *Canadian Urological Association Journal* 2013;3(4):304.
88. Liu B, Xin Z, Zou Y, Tian L, Wu Y, Wu X, et al. High-Flow Priapism: Superselective Cavernous Artery Embolization with Microcoils. *Urology* 2008;72(3):571–573.
89. Bivalacqua TJ, Allen BK, Brock GB, Broderick GA, Chou R, Kohler TS, et al. The Diagnosis and Management of Recurrent Ischemic Priapism, Priapism in Sickle Cell Patients, and Non-Ischemic Priapism: An AUA/SMSNA Guideline. *Journal of Urology* 2022;208(1):43–52.
90. Lue TF, G. Hellstrom WJ, McAninch JW, Tanagho EA. Priapism: A Refined Approach to Diagnosis and Treatment. *Journal of Urology* 1986;136(1 Part 1):104–108.
91. Muruve N, Hosking DH. Intracorporeal Phenylephrine in the Treatment of Priapism. *Journal of Urology* 1996;155(1):141–143.
92. Ridyard DG, Phillips EA, Vincent W, Munarriz R. Use of High-Dose Phenylephrine in the Treatment of Ischemic Priapism: Five-Year Experience at a Single Institution. *J Sex Med* 2016;13(11):1704–1707.
93. Roberts J, Isenberg DL. Adrenergic Crisis After Penile Epinephrine Injection for Priapism. *J Emerg Med* 2009;36(3):309–310.
94. Davila HH, Parker J, Webster JC, Lockhart JL, Carrion RE. Subarachnoid Hemorrhage as Complication of Phenylephrine Injection for the Treatment of Ischemic Priapism in a Sickle Cell Disease Patient. *J Sex Med* 2008;5(4):1025–1028.
95. Constantine ST, Gopalsami A, Helland G. Recurrent Priapism Gone Wrong: ST-Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock After Penile Corporal Phenylephrine Irrigation. *J Emerg Med* 2017;52(6):859–862.
96. Zhao H, Dallas K, Masterson J, Lo E, Houman J, Berdahl C, et al. Risk Factors for Surgical Shunting in a Large Cohort with Ischemic Priapism. *J Sex Med* 2020;17(12):2472–2477.
97. Palka J, DuComb W, Begun E, Soto-Aviles O. Factors Associated With Corporoglandular Shunting for Patients With First-time Ischemic Priapism. *Urology* 2021;154:191–195.
98. Masterson TA, Parmar M, Tradewell MB, Nackeeran S, Rainer Q, Blachman-Braun R, et al. Using Artificial Intelligence to Predict Surgical Shunts in Men with Ischemic Priapism. *Journal of Urology* 2020;204(5):1033–1038.
99. Winter CC. Priapism Cured by Creation of Fistulas Between Glans Penis and Corpora Cavernosa. *Journal of Urology* 1978;119(2):227–228.

100. Ebbelhøj J. A New Operation for Priapism. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1974;8(3):241–242.
101. Zacharakis E, Raheem AA, Freeman A, Skolarikos A, Garaffa G, Christopher AN, et al. The Efficacy of the T-Shunt Procedure and Intracavernous Tunneling (Snake Maneuver) for Refractory Ischemic Priapism. *Journal of Urology* 2014;191(1):164–168.
102. Lue TF, Pescatori ES. Surgical Techniques: Distal Cavernosum–Glans Shunts for Ischemic Priapism. *J Sex Med* 2006;3(4):749–752.
103. Burnett AL, Pierorazio PM. Corporal “Snake” Maneuver: Corporoglanular Shunt Surgical Modification for Ischemic Priapism. *J Sex Med* 2009;6(4):1171–1176.
104. Sacher EC, Sayegh E, Frensilli F, Crum P, Akers R. Cavernospongiosum Shunt in the Treatment of Priapism. *Journal of Urology* 1972;108(1):97–100.
105. R QUACKELS. TREATMENT OF A CASE OF PRIAPISM BY CAVERNOSPONGIOUS ANASTOMOSIS. *Acta Urol Belg.* 1964;5–13.
106. Barry JM. Priapism: Treatment with Corpus Cavernosum to Dorsal Vein of Penis Shunts. *Journal of Urology* 1976;116(6):754–756.
107. GRAYHACK JT, MCCULLOUGH W, O’CONOR VJ Jr, TRIPPEL O. VENOUS BYPASS TO CONTROL PRIAPISM. *Invest Urol.* 1964;1:509–512.
108. Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, Chi T, Lue TF. T-Shaped Shunt and Intracavernous Tunneling for Prolonged Ischemic Priapism. *Journal of Urology* 2009;181(4):1699–1705.
109. Fuchs JS, Shakir N, McKibben MJ, Mathur S, Teeple S, Scott JM, et al. Penoscrotal Decompression—Promising New Treatment Paradigm for Refractory Ischemic Priapism. *J Sex Med* 2018;15(5):797–802.
110. Baumgarten AS, VanDyke ME, Yi YA, Keith CG, Fuchs JS, Ortiz NM, et al. Favourable multi-institutional experience with penoscrotal decompression for prolonged ischaemic priapism. *BJU Int* 2020;126(4):441–446.
111. Sedigh O, Rolle L, Negro CLA, Ceruti C, Timpano M, Galletto E, et al. Early insertion of inflatable prosthesis for intractable ischemic priapism: our experience and review of the literature. *Int J Impot Res* 2011;23(4):158–164.
112. Tausch TJ, Mauck R, Zhao LC, Morey AF. Penile Prosthesis Insertion for Acute Priapism. *Urologic Clinics of North America* 2013;40(3):421–425.
113. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, Freeman A, Rees R, Christopher AN, et al. The Immediate Insertion of a Penile Prosthesis for Acute Ischaemic Priapism. *Eur Urol* 2009;56(6):1033–1038.
114. Zacharakis E, Garaffa G, Raheem AA, Christopher AN, Muneer A, Ralph DJ. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. *BJU Int* 2014;114(4):576–581.
115. Salem EA, El Aasser O. Management of Ischemic Priapism by Penile Prosthesis Insertion: Prevention of Distal Erosion. *Journal of Urology* 2010;183(6):2300–2303.
116. Dahm P, Rao DS, Donatucci CF. Antiandrogens in the treatment of priapism. *Urology* 2002;59(1):138.
117. Donaldson JF, Rees RW, Steinbrecher HA. Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline. *J Pediatr Urol* 2014;10(1):11–24.

118. Anele UA, Kyle Mack A, Resar LMS, Burnett AL. Hydroxyurea therapy for priapism prevention and erectile function recovery in sickle cell disease: a case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2014;46(9):1733–1736.
119. Fried Siegel J, Rich MA, Brock WA. Association of Sickle Cell Disease, Priapism, Exchange Transfusion and Neurological Events: Aspen Syndrome. *Journal of Urology* 1993;150(5 Part 1):1480–1482.
120. Vaidyanathan S, Watt JWH, Singh G, Hughes PL, Selmi F, Oo T, et al. Management of recurrent priapism in a cervical spinal cord injury patient with oral baclofen therapy. *Spinal Cord* 2004;42(2):134–135.
121. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006;67(5):1043–1048.
122. Abern MR, Levine LA. Ketoconazole and Prednisone to Prevent Recurrent Ischemic Priapism. *Journal of Urology* 2009;182(4):1401–1406.
123. Wiśniewska J, Sadowska A, Wójtowicz A, Słyszewska M, Szóstek-Mioduchowska A. Perspective on Stem Cell Therapy in Organ Fibrosis: Animal Models and Human Studies. *Life* 2021;11(10):1068.
124. Enver T, Pera M, Peterson C, Andrews PW. Stem Cell States, Fates, and the Rules of Attraction. *Cell Stem Cell* 2009;4(5):387–397.
125. Nie C, Yang D, Xu J, Si Z, Jin X, Zhang J. Locally Administered Adipose-Derived Stem Cells Accelerate Wound Healing through Differentiation and Vasculogenesis. *Cell Transplant* 2011;20(2):205–216.
126. Caplan AI, Correa D. The MSC: An Injury Drugstore. *Cell Stem Cell* 2011;9(1):11–15.
127. Thomas H, Cowin A, Mills S. The Importance of Pericytes in Healing: Wounds and other Pathologies. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):1129.
128. Sorrell Jm, Caplan AI. Topical delivery of mesenchymal stem cells and their function in wounds. *Stem Cell Res Ther* 2010;1(4):30.
129. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther* 2012;3(3):20.
130. El Agha E, Kramann R, Schneider RK, Li X, Seeger W, Humphreys BD, et al. Mesenchymal Stem Cells in Fibrotic Disease. *Cell Stem Cell* 2017;21(2):166–177.
131. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends Immunol* 2015;36(3):161–178.
132. Caplan AI. MSCs: The Sentinel and Safe-Guards of Injury. *J Cell Physiol* 2016;231(7):1413–1416.
133. Oshimori N, Fuchs E. The Harmonies Played by TGF- β in Stem Cell Biology. *Cell Stem Cell* 2012;11(6):751–764.
134. Sreeramkumar V, Fresno M, Cuesta N. Prostaglandin E₂ and T cells: friends or foes? *Immunol Cell Biol* 2012;90(6):579–586.
135. Nakanishi M, Rosenberg DW. Multifaceted roles of PGE₂ in inflammation and cancer. *Semin Immunopathol* 2013;35(2):123–137.
136. Kalinski P. Regulation of Immune Responses by Prostaglandin E₂. *The Journal of Immunology* 2012;188(1):21–28.

137. Sziksz E, Pap D, Lippai R, Béres NJ, Fekete A, Szabó AJ, et al. Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family. *Mediators Inflamm* 2015;2015(1). doi:10.1155/2015/764641.
138. Cannito S, Novo E, Parola M. Therapeutic pro-fibrogenic signaling pathways in fibroblasts. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;121:57–84.
139. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, Ozeran B, Ahmedov I, Solakoglu S, et al. TGF- β 1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *Int J Impot Res* 2004;16(6):492–497.
140. Milenkovic U, Albersen M, Castiglione F. The mechanisms and potential of stem cell therapy for penile fibrosis. *Nat Rev Urol* 2019;16(2):79–97.
141. Quinlan DM, Nelson RJ, Partin AW, Mostwin JL, Walsh PC. The Rat as a Model for the Study of Penile Erection. *Journal of Urology* 1989;141(3 Part 1):656–661.
142. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: Current Principles and Practice. *Urologic Clinics of North America* 2007;34(4):631–642.
143. El-Bahnasawy MS, Dawood A, Farouk A. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2002;89(3):285–290.
144. Muneer A, Celtek S, Dogan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res* 2005;17(1):10–18.
145. Uluocak N, Atilgan D, Erdemir F, Parlaktas BS, Yasar A, Erkorkmaz U, et al. An animal model of ischemic priapism and the effects of melatonin on antioxidant enzymes and oxidative injury parameters in rat penis. *Int Urol Nephrol* 2010;42(4):889–895.
146. Karakeci A, Firdolas F, Ozan T, Unus I, Ogras MS, Orhan I. Second Pathways in the Pathophysiology of Ischemic Priapism and Treatment Alternatives. *Urology* 2013;82(3):625–629.
147. 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. *Int Urol Nephrol* 2014;46(10):1961–1967.
148. Gao L, Wu C, Fu F, You X, Ma X, Qin F, et al. Effect of lysyl oxidase (LOX) on corpus cavernous fibrosis caused by ischaemic priapism. *J Cell Mol Med* 2018;22(3):2018–2022.
149. Karaguzel E, Bayraktar C, Kutlu O, Yulug E, Mentese A, Okatan AE, et al. The possible protective effects of dipyridamole on ischemic reperfusion injury of priapism. *International braz j urol* 2016;42(1):146–153.
150. Kolukcu E, Kilic S, Parlaktas BS, Erdemir F, Unsal V, Atilgan D, et al. The effects of oxytocin on penile tissues in experimental priapism model in rats. *Int Urol Nephrol* 2019;51(2):231–238.
151. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):68.
152. Rockel JS, Rabani R, Viswanathan S. Anti-fibrotic mechanisms of exogenously-expanded mesenchymal stromal cells for fibrotic diseases. *Semin Cell Dev Biol* 2020;101:87–103.
153. Siregar S, Adriansjah R, Sibarani J, Mustafa A. Effect of Intracorporeal Human Adipose-Derived Stem Cells (hADSCs) on Corpora Cavernosa Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1) and Collagen Type I Concentration in Wistar Rat Priapism Model. *Res Rep Urol* 2020;Volume 12:21–27.

154. Secunda R, Vennila R, Mohanashankar AM, Rajasundari M, Jeswanth S, Surendran R. Isolation, expansion and characterisation of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood and matrix: a comparative study. *Cytotechnology* 2015;67(5):793–807.
155. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy* 2013;15(6):641–648.
156. Agoston D V. How to Translate Time? The Temporal Aspect of Human and Rodent Biology. *Front Neurol* 2017;8. doi:10.3389/fneur.2017.00092.
157. Rehman J, Christ G, Melman A, Fleischmann J. Intracavernous Pressure Responses to Physical and Electrical Stimulation of the Cavernous Nerve in Rats. *Urology* 1998;51(4):640–644.
158. Celtek S, Bivalacqua TJ, Burnett AL, Chitale K, Lin C-S. Common Pitfalls in Some of the Experimental Studies in Erectile Function and Dysfunction: A Consensus Article. *J Sex Med* 2012;9(11):2770–2784.
159. Wiesmann C, de Vos AM. Nerve growth factor: structure and function. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2001;58(5):748–759.
160. Meng X, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(6):325–338.
161. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem* 2013;153(1):13–19.
162. Lin G, Shindel AW, Fandel TM, Bella AJ, Lin C, Lue TF. Neurotrophic effects of brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor in major pelvic ganglia of young and aged rats. *BJU Int* 2010;105(1):114–120.
163. Pan Q, Wang Y, Lan Q, Wu W, Li Z, Ma X, et al. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Hypoxia/Reoxygenation-Injured ECs via Transferring MicroRNA-126. *Stem Cells Int* 2019;2019:1–13.
164. Obermeyer JM, Tuladhar A, Payne SL, Ho E, Morshead CM, Shoichet MS. Local Delivery of Brain-Derived Neurotrophic Factor Enables Behavioral Recovery and Tissue Repair in Stroke-Injured Rats. *Tissue Eng Part A* 2019;25(15–16):1175–1187.
165. Qian S, Wei Z, Yang W, Huang J, Yang Y, Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front Oncol* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.985363.
166. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002;99(6):4061–4066.
167. Liu L, Wang X, Liu K, Kang J, Wang S, Song Y, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase improved erectile dysfunction in rats with type 1 diabetes. *Andrologia* 2021;53(8). doi:10.1111/and.14138.
168. Li M, Li H, Ruan Y, Wang T, Liu J. Stem Cell Therapy for Diabetic Erectile Dysfunction in Rats: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(4):e0154341.

169. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, Umeh C, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Fibrosis and Loss of Smooth Muscle in the Corpora Cavernosa Precede Corporal Venous Occlusive Dysfunction (CVO) Induced by Experimental Cavernosal Nerve Damage in the Rat. *J Sex Med* 2009;6(2):415–428.
170. Singh D, Rai V, K Agrawal D. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med* 2023;07(01). doi:10.26502/fccm.92920302.
171. Ismail EA, El-Sakka AI. Innovative trends and perspectives for erectile dysfunction treatment: A systematic review. *Arab J Urol* 2016;14(2):84–93.

