

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RAT MODELİNDE PRİAPİZM SONRASI OLUŞAN İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE PENTOKSİFİLİN
/PİRFENİDON/DEKSPANTENOL UYGULAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. İBRAHİM GÖKSOY

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RAT MODELİNDE PRİAPİZM SONRASI OLUŞAN İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE PENTOKSİFİLİN
/PİRFENİDON/DEKSPANTENOL UYGULAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. İBRAHİM GÖKSOY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MEHMET GİRAY SÖNMEZ

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca her türlü bilgi ve cerrahi tecrübelerini bizimle paylaşan, desteğini bizlerden esirgemeyen, bize her zaman bir abi yakınlığı ile yaklaşan, yol gösteren, bize bir fikir ve görüşleriyle mesleki ve sosyal olarak gelişmemizde çok büyük payı olan ve bir ömür boyu emeklerini üzerimizde hissedeceğimiz değerli hocalarıma;

Tez hazırlığının her aşamasında katkısını, desteğini ve güvenini hissettiğim kıymetli tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Giray SÖNMEZ'e;

Tezimin histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirme aşamalarında katkılarından dolayı; Doç. Dr. Fahriye KILINÇ ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KILINÇ'a

Birlikte uyum içinden çalışmaktan kıvanç duyduğum, her zaman desteklerini hissettiğim, asistanlığım süresince bana bir aile ortamında bulunmanın mutluluğunu ve gururunu yaşatan hepsi birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma;

Yıllardır beraber çalıştığımız ve bize güzel bir çalışma ortamı sunan Üroloji servis, poliklinik, ameliyathane çalışanları ve büyük Meram üroloji ailesine;

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip, beni seven, büyüten, yetiştiren haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili anneme ve babama; her durumda yanımda olan kardeşime,

Her türlü fedakarlığa katlanarak beni destekleyen, farklı şehirlerde olsak da her daim yanımda olan ve bana güç veren sevgili eşim Latife'ye ve hayatımızı renklendiren biricik oğlum Mustafa Buğra'ya

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

10/2024

Dr. İbrahim GÖKSOY

ÖZET

RAT MODELİNDE PRIAPİZM SONRASI OLUŞAN İSKEMİK REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE PENTOKSİFİLİN /PIRFENİDON/DEKSPANTENOL UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İbrahim GÖKSOY

Uzmanlık Tezi, Konya, 2024

Amaç: Daha önce rat priapizm modellerinde kronik etkileri çalışılmış pirfenidon ve pentoksifilini iskemi reperfüzyon hasarının akut etkileri açısından değerlendirmeyi, daha önce bu priapizmde denenmeyen dekspantenolün etkilerini ve bu moleküllerin olası sinerjistik etkilerini araştırmayı amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu deneysel çalışmada olarak 175-245 g vücut ağırlıklı, 8-10 haftalık, 68 adet yetişkin erkek Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar ranodmize olarak 7 gruba ayrıldı; Sham grubu (grup1), kontrol grubu (grup2), pirfenidon (grup3), pentoksifilin (grup4), dexpanthenol (grup5), pentoksiflin+dexpanthenol (grup6), pirfenidon+dexpanthenol (grup7). Sham grubuna sadece penektomi yapıldı. Kontrol grubuna 1 saat iskemik priapizm ve 30 dk reperfüzyon hasarı uygulandı. Diğer gruplara ise iskemi reperfüzyon modeli ile beraber bahsedilen tedaviler eklendi. Deney sonrası ratların serumlarında IL-1 β , IL-10, TAS, TOS, MDA, eNOS değerleri ölçüldü. Penektomi materyallerinde histopatolojik olarak vazokonjesyon, inflamasyon, deskuamasyon, ödem ve tunica albuginea da ayrılma/hemoraji kategorilerinde yarı kantitatif olarak değerlendirilip puanlanmıştır.

Bulgular: Biyokimyasal olarak kontrol grubu ile sham grubu arasında anlamlı olarak fark bulunan değerler IL-1 β , IL-10, eNOS ve MDA parametreleri oldu. Kontrol grubu ile Sham grubu TAS ve TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği için tedavi grupları arasındaki farkın değerlendirilmesine dahil edilmedi. IL-1 β değerindeki karşılaştırmada; grup2'nin grup3, grup4 ve grup7'ten anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. (sırası ile $p_{2-3}=0,01$ $p_{2-4}=0,06$ ve $p_{2-7}=0,12$) IL-10 değerindeki karşılaştırmada;

grup2'nin grup4'ten en anlamlı olarak düşük tespit edildi. ($p_{2-4}=0,02$) eNOS değerindeki karşılaştırmada; grup2 değeri grup4 ve grup7'den anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p_{2-4}=0,01$ ve $p_{2-7}=0,035$) MDA değerleri kıyaslamasında; Grup2 tüm gruplardan yüksek tespit edildi. ($p<0,0001$) Genel olarak tedavi gruplarının farklı mekanizmalar ile iskemi reperfüzyon hasarını engellediği kanısına varıldı.

Histopatolojik değerlendirmede Kontrol grubu toplam patoloji skoru Sham grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,001$) Toplam patoloji skoru kontrol grubunda grup5 ($p=0,935$) hariç diğer tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma pirfenidon ve pentoksifilin antiinflamatuvar ve antioksidan mekanizmalar ile priapizm sonrası iskemi reperfüzyon hasarında önleyici role sahip olduğunu göstermiştir. Tek doz dekspantenol tedavisi kontrol grubuna üstünlük kuramamıştır.

Anahtar Kelimeler: Priapizm, Dexspantenol, Pentoksifilin, Pirfenidon, Reperfüzyon

Bu uzmanlık tezi Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu tarafından (proje no: 24TU18006) desteklenmiştir.

ABSTRACT

COMPARISON OF PENTOXIFYLLINE / PIRFENIDONE / DEXPANTHENOL APPLICATIONS ON ISCHAEMIC REPERFUSION INJURY AFTER PRIAPISM IN RAT MODEL

Dr. İbrahim GÖKSOY

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2024

Objective: In this study, we aimed to evaluate pirfenidone and pentoxifylline, whose chronic effects have been previously studied in rat priapism models, in terms of acute effects on ischemia reperfusion injury, to investigate the effects of dexpanthenol, which has not been tried before in this priapism, and to investigate the possible synergistic effects of these molecules.

Materials and Methods: In this experimental study, 68 adult male Wistar albino rats, 8-10 weeks old, 175-245 g body weight, were used. The rats were divided into 7 groups; Sham group (group1), control group (group2), pirfenidone (group3), pentoxifylline (group4), dexpanthenol (group5), pentoxifylline+dexpanthenol (group6), pirfenidone+dexpanthenol (group7). Only penectomy was performed in the sham group. Control group underwent ischaemic priapism for 1 hour and reperfusion injury for 30 minutes. In the other groups, ischaemia reperfusion model and the mentioned treatments were added. After the experiment, IL-1 β , IL-10, TAS, TOS, MDA, eNOS values were measured in the serum of rats. Penectomy materials were histopathologically evaluated and scored semi-quantitatively in the categories of vasocongestion, inflammation, desquamation, oedema and tunica albuginea separation/hemorrhage.

Results: Biochemically, IL-1 β , IL-10, eNOS and MDA parameters were significantly different between the control group and sham group. Since there was no statistically significant difference between the TAS and TOS values of the control group and the sham group, they were not included in the evaluation of the difference between the treatment groups. In the comparison of IL-1 β values, group2 was found to be significantly higher than group3, group4 and group7 ($p_{2-3}=0.01$ $p_{2-4}=0.06$ and $p_{2-7}=0.12$, respectively). In the comparison of IL-10 values, group2 was found to be significantly lower than group4. (p_{2-4}

4=0,02) In the comparison of eNOS value; group2 value was found to be significantly higher than group4 and group7. ($p_{2-4}=0,01$ and $p_{2-7}=0,035$) In the comparison of MDA values; group2 was found to be higher than all groups. ($p<0,0001$) In general, it was concluded that the treatment groups prevented ischaemia reperfusion damage with different mechanisms.

In histopathological evaluation, the total pathology score of the control group was significantly higher than that of the sham group. ($p<0,001$) The total pathology score was significantly higher in the control group than all other groups except group 5 ($p=0,935$).

Conclusion: This study showed that pirfenidone and pentoxifylline have a preventive role in ischaemia reperfusion injury after priapism by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. Single dose dexpanthenol treatment was not superior to the control group.

Keywords: Priapism, Dexpanthenol, Pentoxifylline, Pirfenidone, Reperfusion

This thesis was supported by Necmettin Erbakan University Scientific Research Projects Board (project no: 24TU18006).

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. PENİS ANATOMİSİ.....	16
2.1.1. Genel Yapısı.....	16
2.1.2. Arteriyal Dolaşım.....	18
2.1.3. Venöz Dolaşım.....	19
2.1.4. Lenfatik Dolaşım.....	20
2.1.5. Sinirsel Uyarım.....	20
2.2. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ	20
2.3. PRİAPİZM.....	24
2.3.1. Patofizyoloji	25
2.3.2. Etyoloji ve Epidemiyoloji.....	26
2.3.3. Tanısal Değerlendirme	29
2.3.4. Tedavi.....	30
2.4. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI	34
2.4.1. Serbest Radikaller.....	35
2.4.2. Polimorf Nüveli Lökositler.....	36
2.4.3. Kompleman Sistemi	37
2.4.4. Endotel Hücresi	37
2.5. PİR FENİDON.....	37
2.6. PENTOKSİFİLİN	38
2.7. DEKSPANTENOL.....	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1. Çalışma Grupları.....	40

3.2.	Anestezi	42
3.3.	İskemik Priapizm Modelinin Oluşturulması ve Reperfüzyon hasarı	43
3.4.	Biyokimyasal Değerlendirme	44
3.5.	Histopatolojik Değerlendirme.....	45
3.6.	İstatistiksel İnceleme Yöntemi.....	46
4.	BULGULAR	47
4.1.	Biyokimyasal Bulgular	47
4.2.	Histopatolojik Bulgular.....	52
5.	TARTIŞMA.....	61
6.	SONUÇ	69
KAYNAKLAR		70

TABLULAR

tablo 1 Priapizm Etiyolojik Faktörler	27
Tablo 2 Priapizm Ayırıcı Tanı	29
Tablo 3 Priapizm Tedavi Algoritması.....	30
Tablo 4 Priapizm Cerrahi Yönetimi.....	33
Tablo 5 Grupların Dağılımı Ve Ortalama Ağırlıkları	40
Tablo 6 Serum Örneklerinin Biyokimyasal Değerlendirilmesi	47
Tablo 7 Il-1 β p Değerleri Tablosu.....	48
Tablo 8 Il-10 p Değerler Tablosu.....	49
Tablo 9 eNOS p Değerleri Tablosu.....	50
Tablo 10 MDA p Değerleri Tablosu	51
Tablo 11 Penektomi Materyallerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	53
Tablo 12 İnflamasyon p Değerleri Tablosu	57
Tablo 13 Deskuamasyon p Değerleri Tablosu	58
Tablo 14 Ödem p Değerleri Tablosu.....	59
Tablo 15 Tunica Albugineada Ayrılma p Değerleri Tablosu	60

ŞEKİLLER

Şekil 1 Penis Genel Yapısı	17
Şekil 2 Penis Enine Kesiti	18
Şekil 3 Penisin Arteriyal Dolaşımı	19
Şekil 4 Penis Venöz Drenaj Şematik Çizim	20
Şekil 5 Penis Düz Kas Kasılmasının Moleküler Mekanizması	22
Şekil 6 Penis Düz Kas Gevşemesinin Moleküler Mekanizması	23
Şekil 7 İskemi Reperfüzyon Hasarı Şeması	35
Şekil 8 Oral İlaçların Hazırlanması Ve Uygulanması	41
Şekil 9 Anestezi Uygulaması.....	43
Şekil 10 Konstriktör Bant Yöntemi İle Priapizm Modeli Oluşturma.....	44
Şekil 11 Penektomi İşlemi.....	44
Şekil 12 Il-1beta Box-Plot Grafiği	49
Şekil 13 Serum Il-10 Box-Plot Grafiği.....	50
Şekil 14 eNOS Box-Plot Grafiği	51
Şekil 15 Serum MDA Değerleri Box-Plot Grafiği.....	52
Şekil 16 Normal Penis Dokularının Histopatolojik Görünümü	53
Şekil 17 Toplam Patoloji Skoru Box-Plot Grafiği	55
Şekil 18 Vazokonjesyon Histopatolojik Görünümü.....	55
Şekil 19 Patolojik Değerler Ortalama Çubuk Grafiği	56
Şekil 20 İnflamasyonun Histopatolojik Görünümü.....	57
Şekil 21 Deskuamasyonun Histopatolojik Görünümü	58
Şekil 22 Ödem Histopatolojik Görünüm.....	59
Şekil 23 Tunika Albugineada Ayrılma.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

?: Yüzde

A.: Arteria

ATP: Adenozin trifosfat

Ca⁺²: Kalsiyum iyonu

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

DNA: Deoksiribonükleik asit

DXP: Dexpantenol

ED: Erektile disfonksiyon

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz

GTP: Guanozin trifosfatı

H&E: Hemotoksilen eozin

İP: İskemik Priapizm

İRH: İskemi reperfüzyon hasarı

L: Lumbar

M: Musculus

Mm: Milimetre

mmol/L: Litre başına milimol

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

MTK: Masson Trikrom

N.: Nervus

ng/ml: Mililitre başına nanogram

NO: Nitrik oksit

O₂⁻: Süperoksit anyonunu

°C: Santigrat derece

OHA: Orak hücreli anemi

PDE-5 inh: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü

PFD: Pirfenidon

pg/ml: Mililitre başına pikogram

PTF: Pentoksifilin

S: Sakral

SOR: Serbes oksijen radikali

T: Torakal

TAS: Total antioksidatif status

TGF-β1: Transforming growth factor- beta1

TOS: Total oksidatif status

USG: Ultrasonografi

V.: Vena

α: Alfa

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Priapizm, cinsel ilgi veya uyarı olmaksızın, uzun süren ereksiyon durumu olarak tanımlanır. Tanımlar süreye göre değişiklik gösterir, ancak dört saat veya daha uzun süren herhangi bir ereksiyon genellikle priapizm olarak kabul edilir. Nadir görülen bir klinik tablo olmasına rağmen, toplumda ilaç kullanım alışkanlıklarının değişmesine paralel olarak görülme sıklığında da artış gözlenmektedir. Geniş tabanlı araştırmalarda 90'lı yıllarda 1/100.000'in altında olan priapizm görülme sıklığı, bu yüzyılın başında 1,5/100.000 olarak bildirilmektedir. Priapizm; non-iskemik priapizm (yüksek akımlı, arteriyel), iskemik priapizm (düşük akımlı, veno-oklüziv) ve aralıklı priapizm (kekeme, tekrarlayan iskemik) olmak üzere üç alt gruba ayrılır. (G. A. Broderick vd., 2010) İskemik priapizm (İP) tüm vakaların %95'inden fazlasını temsil eder ve intrakavernozal arteriyel akışın yokluğu veya azalması ile karakterize acil bir durumdur. Ereksiyonu başlatan arteriyel vazodilatasyon ve düz kas relaksasyonunun tersine çevrilememesi nedeniyle detümesansın gecikmesi durumunda iskemik priapizm ortaya çıkmaktadır. Doku iskemisi, hipoksi, asidoz ve penil ağrı ile karakterizedir.(A. L. Burnett, 2003)

Dört saatin üzerinde süren iskemik priapizm bir kompartman sendromu olarak kabul edilir ve dokularda geri dönüşü olmayan iskemik hasar riskini azaltmak için acil tıbbi tedavi gerektirir. Bu nedenle korpus kavernozumdaki venöz tıkanıklığın ortadan kaldırılarak reoksijenasyonun sağlanması doku canlılığının korunması açısından hayati öneme sahiptir. Ancak paradoksal olarak stazın ortadan kaldırılmasıyla dokuların reperfüzyonu iskemi-reperfüzyon hasarına yol açar. İskemik dokuların reperfüzyonu ile moleküler oksijenin hücreye girişi ile hızla oluşan reaktif oksijen türleri, membran lipitleri ve hücre içi yapısal ve fonksiyonel proteinler gibi önemli moleküllere zarar vererek iskemi reperfüzyon hasarına sebep olur. Bir bütün olarak değerlendirildiğinde iskemi reperfüzyon hasarı dokularda büyük hasara neden olur. Bu yaralanmanın en aza indirilmesi, vakaların priapizm sonrası cinsel fonksiyon bozukluklarıyla karşılaşmaması açısından çok önemlidir. Her ne kadar çalışmalar penil aspirasyonun ve intrakavernozal alfa-adrenerjik agonistlerin priapizmin zararlı etkisini azaltmadaki etkinliğini doğrulamış olsa da kısa ve uzun vadeli penil kavernozaal hasarı azaltmak için farklı ajanlar araştırılmıştır.(Sarıkaya vd., 2023a)

Pirfenidon (PFD), idiyopatik pulmoner fibroziste terapötik etkinliği olan farmakolojik bir bileşiktir. İnflamatuar hücrelerin ve sitokinlerin birikimini azaltma

kabiliyeti nedeniyle başlangıçta antiinflamatuvar bir bileşik olarak geliştirilmiş olmasına rağmen, esas olarak antifibrotik bir ajan olarak karakterize edilmiştir. Bu etkiye TGF- β 1 (transgrowth faktör- β 1) ve diğer büyüme faktörlerinin baskılanması aracılık eder. Son olarak, PFD'nin redoks reaksiyonlarını inhibe etme ve oksidatif stresle ilgili genleri ve enzimleri düzenleme yeteneği gibi antioksidan özellikleri ayrıntılı olarak açıklanmıştır.(Torre vd., 2024)

Pentoksifilin (PTX), Ksantinden türetilen seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörü aynı zamanda bir vazodilatördür. Pentoksifilin tedavideki etkinliği esas olarak kan akışını ve doku oksijenasyonunu artırma potansiyeline bağlıdır. Bu özelliğinden dolayı pentoksifilin periferik damar hastalığı olan hastalarda klodikasyon amacıyla ve deneysel olarak iskemik yaralanmalarda kullanılmaktadır. Ayrıca antifibrotik ilaç olarak da bilinmektedir.(Rudenko vd., 2021)

Dekspantenol (DXP), B kompleks vitamini olan pantotenik asidin bir türevidir. Koenzim A'nın yapısına katkıda bulunan bir moleküldür. Granülositlerden miyeloperoksidaz salınımını azaltır. Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engeller. Mitotik aktiviteyi artırarak antiinflamatuvar etki gösterir.(Sen vd., 2014)

Priapizm sıklığı giderek artan tedavi edilmediği sürece komorbiditesi yüksek bir hastalıktır. Henüz medikal olarak kesin bir tedavi onaylanmamıştır. Biz de bu çalışmada daha önce rat priapizm modellerinde çalışılmış pırfenidon ve pentoksifilini iskemi reperfüzyon hasarı açısından değerlendirmeyi ve daha önce bu priapizmde denenmeyen dekspantenolün etkilerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca başka tedavilerde kullanım onayı almış bu üç molekülü karşılaştırmayı ve kombinasyonlarının sinerjistik etkilerini değerlendirmeyi planladık.

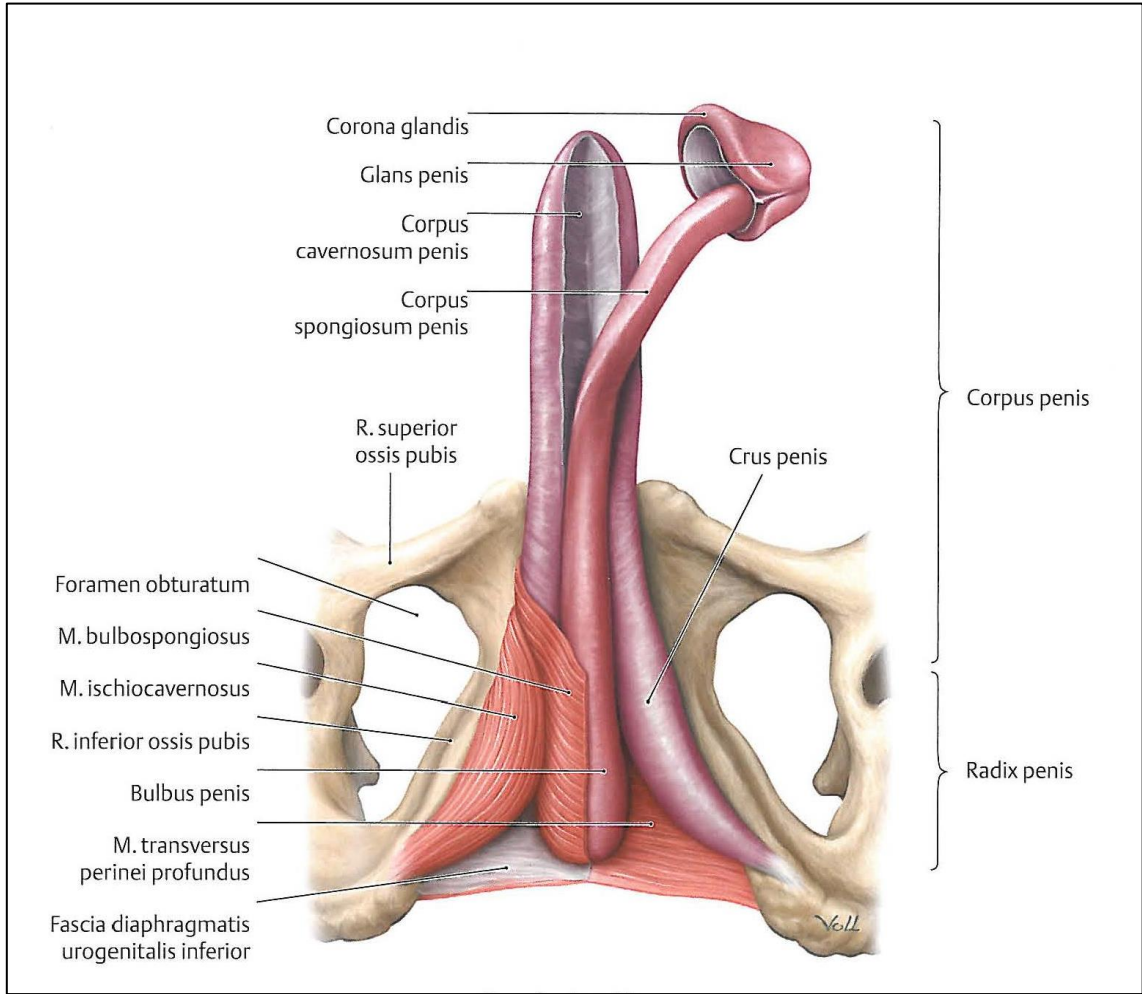
2. GENEL BİLGİLER

2.1.PENİS ANATOMİSİ

2.1.1. Genel Yapısı

Penis, üç adet sinüzoidal silindir ve onları saran fasya katmanlarından oluşan, pubik arkın hemen önünde yerleşen ve üretranın büyük kısmını içeren genital bir organdır. Ortalama olarak, flask halde 8-10 cm uzunluğunda ve 3 cm çapında olan penis, ereksiyon durumunda yaklaşık %75 oranında uzamakta ve 14-15 cm'ye ulaşmaktadır. Çapı ise bu durumda ortalama 4 cm civarında olmaktadır.(Arıncı ve Elhan, 2005) Korpus peniste; dorsalde 2 adet korpus kavernozum, ventralde bir adet korpus sponigozum ve içerisinde penil üretra; bunları çevreleyen cilt, bağ dokusu, damar ve lenfatikler bulunur. Korpus sponigozum her iki korpus kavernozum arasındaki ventral olukta yer alır ve erkek üretrasının büyük bir kısmını içerisinde barındırır. Distaldeki genişlemesine glans penis denir ve penisin distalini bir şapka gibi örter. Glans penisin en distalindeki vertikal yarığa eksternal üretral mea denir. Korpus peniste beraber seyreden korpus kavernozumlar simfisiz pubisin altında birbirinden ayrılarak krus penisleri oluşturur. Krus penisler her iki iskiyon pubis kolu boyunca devam edip krista phallicaya tutunur ve m. iskiokavernozum'lar tarafından örtülür. Korpus sponigozum her iki krus arasında genişleyerek bulbus penisi oluşturur ve m. bulbospongiozum tarafından sarılır. Bu yapıların tamamı radix penisi oluşturur. Radix penis aynı zamanda penisin gövdeye stabilizasyonunda da görev alır. Yüzeyelde karın ön duvarındaki Scarpa fasyasının kalınlaşarak oluşturduğu ligamentum fundiforme ve derinde daha kısa üçgen şekilli ligamentum suspensorium penisin proksimalinde fasyalara karışarak penisi sabitletmesinde görev alır.(Alan W. Partin, 2021)

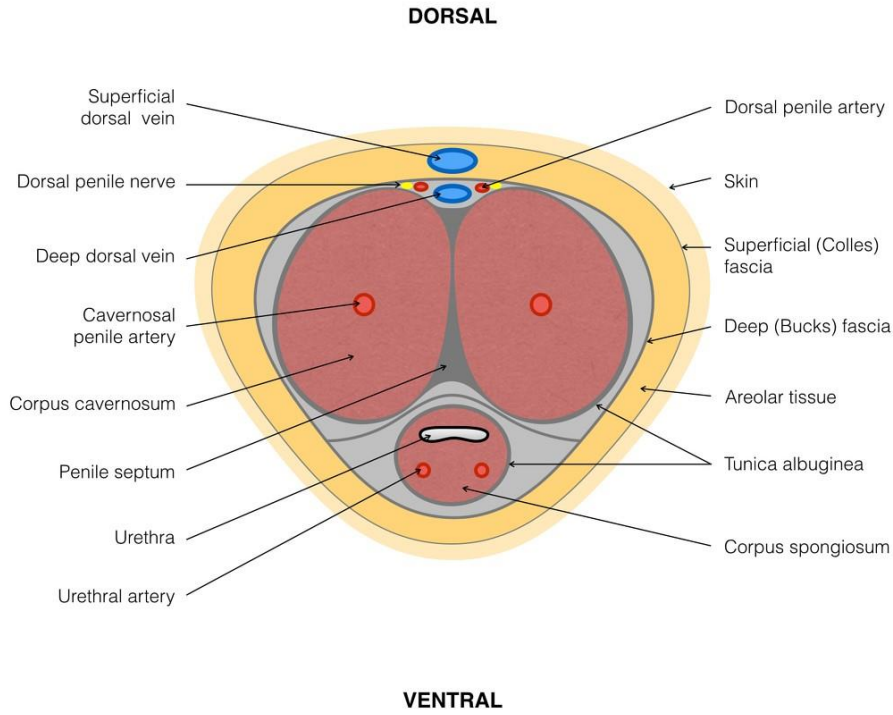
Penis dıştan içe doğru cilt, süperfisiyel fasya, derin fasya, tunika albugineanın dış ve iç yapraklarında oluşur. Penis cildi diğer bölgelere göre daha koyu renkli ve incedir. Cilt altı yağ dokusu içermez bu sebeple hasta penis kalınlığı hastanın kilosuna göre değişiklik göstermez. Proksimalde genital bölgenin diğer cilt yapılarının devamı olup, distalde glans penisini örtecek şekilde katlanarak prepusiyumu oluşturur. Bu anatomik yapı, cinsel ilişki sırasında hem koruma hem de hassasiyet sağlama gibi önemli fonksiyonlara sahiptir. Prepusiyumun iç tabakası glans penisi kaplayan ince tüysüz deri ile birleşir ve bu da eksternal meadaki mukoza ile devamlılık gösterir.(Grays, 2013)



ŞEKİL 1 PENİS GENEL YAPISI (JOHN T. HANSEN, 2018)

Yüzeysel penil fasya; az sayıda düz kas içerdiği için dartos fasyası da denir. Tek tabakadır ve yağ dokusu içermez. Altındaki derin penil fasyaya oldukça gevşek bağlanarak penisin son derece hareketli olmasını sağlar. Skrotumun yüzeysel fasyası ile devamlıklık gösterir. Derin penil fasya, Buck fasyası olarak da bilinir. Dartos fasyası ve tunika albugineanın arasında kalan penisi kılıf gibi saran sert elastik tabakadır. Distalde koronaya bağlanan Buck fasyası proksimalde perine içerisine uzanarak radix penisteki yapıları pubis, iskiyum ve ürogenital diyaframa sabitler. Buck fasyası güçlü yapısı sayesinde korpus kavernozum veya korpus spongiozumda oluşun bir kitle, idrar ekstrevasyonu, apse, hematom gibi durumların sınırlandırılmasını sağlar.(Angermeier, 2006) En derinde korpus kavernozum ve korpus spongiozumu saran tabakanın adı tunika albuginea'dır. Tunika albuginea elastin ve kollajen fibrillerden meydana gelir. Korpus kavernozumları beraber

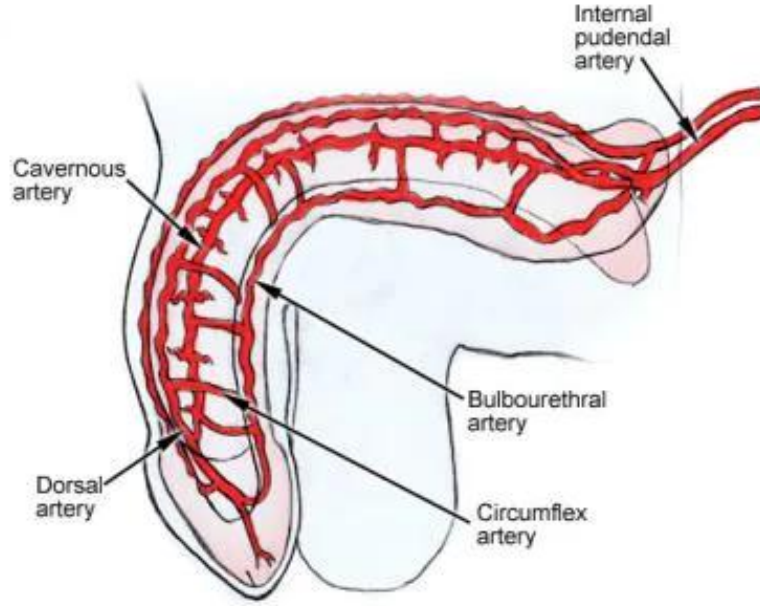
saran dış longitudinal ve ayrı ayrı saran iç sirküler olmak üzere iki yaprağa ayrılır. İç yaprakların birbirine yapıştığı orta hattaki bölümüne septum penis denir. Bu bölme proksimalde tam bir septum gibi görünse de distalde geçirengendir. Bu tam olmayan yapı sayesinde her iki kavernoza cisim fizyolojik ve farmakolojik olarak tek bir ünite gibi hareket eder. Tunika albuginea ve septumdan kaynaklanan lifler penis içlerine uzanarak korporal trabekülleri oluşturur. Korpus kavernoza içerisinde arterler, endotel hücreleri ile kaplı sinüzoidler, sinirler ve düz kas hücreleri ile dolu erektil doku mevcuttur. Korpus spongiosumun tunica albugineası oldukça incedir.(Yiee ve Baskin, 2010)



ŞEKİL 2 PENİS ENİNE KESİTİ([HTTPS://RADIOPAEDIA.ORG/CASES/PENİS-ANATOMY-DİAGRAM](https://radiopaedia.org/cases/penis-anatomy-diagram))

2.1.2. Arteriyel Dolaşım

Penis derisi a. femoralisin dalı olan a. pudenda externalar tarafından beslenir. Penisin asıl arteriyel dolaşımı a. Pudenta interna tarafından sağlanır. A. Pudenta interna; Alcock kanalından geçerek a. doraslis penis, a. kavernozaalis, a. bulbaris, a. üretralis dallarına ayrılır.(Kadioğlu, 2022)



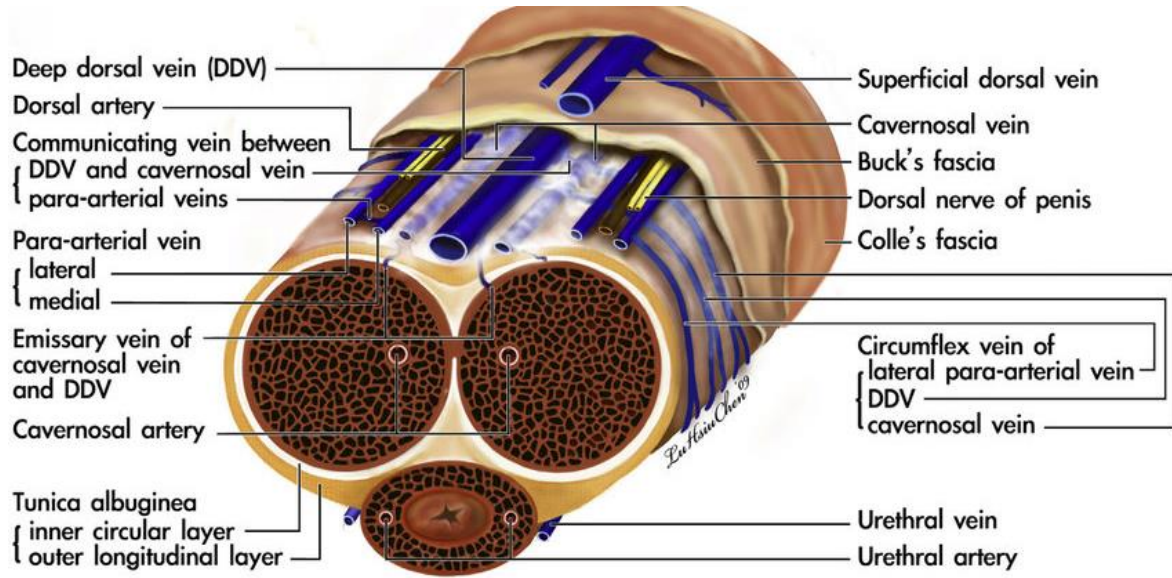
ŞEKİL 3 PENİSİN ARTERİYAL DOLAŞIMI

A. dorsalis penis, bir çifttir ve penis dorsalinde tunika albuginea ile Buck fasyası arasında glans penise doğru uzanır. Seyri boyunca a. circumflexa adı verilen dallarını verir. A. kavernoalisler ise ereksiyondaki en önemli arterlerdir. Krus penislerin yanında seyrederek ve tunika albugineayı delerek korpus kavernozumların içerisine girerler. Distale doğru ilerlerken a. helicinea denilen dalları verir. A. bulbaris bulbus penis ve Cowper bezlerini, A. üretralis ise üretra ve glans peinisi besler.(Arıncı ve Elhan, 2005)

2.1.3. Venöz Dolaşım

Kavernöz sinüsler, subtunikal kapiller pleksusa boşalan aracı venüller oluşturur. Bu pleksuslardan çıkan v. emissaria'lar tunika katmanları arasında oblik olarak ilerler ve dorsolateral olarak v. circumflexa'ya drene olur. Korpus penisin distal üçte ikisinde, korpus spongiosumdan gelen korpus kavernozum etrafında seyrederek v. dorsalis profunda'ya dik olarak girer. V. emissaria penisin proksimal üçte birlik kısmında, korpus kavernozumun dorsomedial yüzeyinde birleşerek iki ila beş v. kavernoalis oluşturur. Bu venler radix peniste bulbus ve krura arasında seyrederek ve v. pudentalis internaya drene olurlar.(Alan W. Partin, 2021) Penis distalini drene eden venler v. dorsalis profundayı oluşturur. Tektir, korpus kavernozumlar arasındaki olukta tunika albugine ve Buck fasyası arasında seyrederek. Pleksus prostaticusa drene olur. V. dorsalis superfisiyalis'ler Buck fasyası ve Dartos fasyası

arasında seyreden iki adet vendir. Prepisyum penis derisini drene ederler ve v. pudenta eksternaya açılırlar.(Yiee ve Baskin, 2010)



ŞEKİL 4 PENİS VENÖZ DRENAJ ŞEMATİK ÇİZİM (HSIEH vd., 2016)

2.1.4. Lenfatik Dolaşım

Penis derisi yüzeysel inguinal lenf nodlarına, distal üretra ve glans penis derin inguinal lenf nodlarına, korpus kavernozumlar ve proksimal üretra internal iliak lenf nodlarına drene olur.(Sam ve LaGrange, 2024)

2.1.5. Sinirsel Uyarım

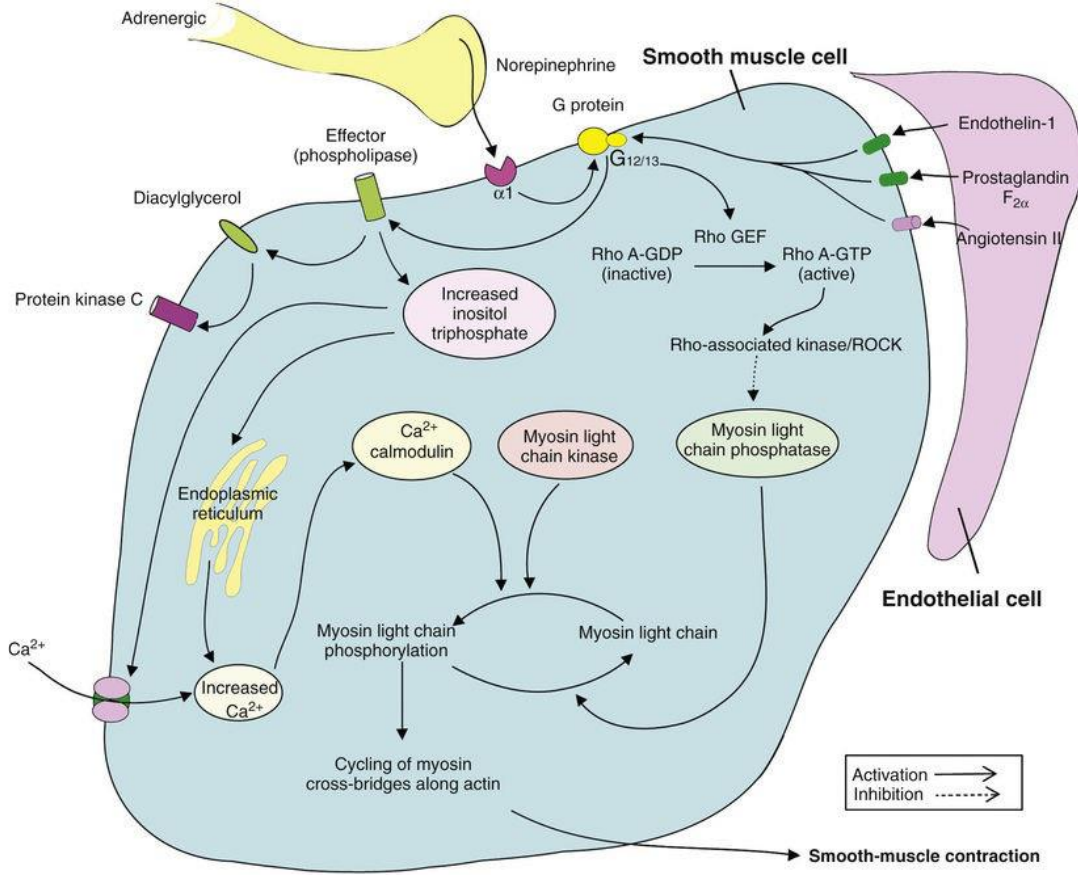
Penis innervasyonu hem otonomik hem somatiktir. Somatik innervasyon n. pudentalis aracılığı ile S2-4(sakral) medulla spinalis segmentinden kaynaklanır. N. Pudentalis Alcock kanalından geçer ve n. dorsalis penis olarak devam eder.(Alan W. Partin, 2021) Ayrıca N. Perinealisin küçük dalları penisin ventral yüzünden, n. İlioinguinalis ise radix penisin duyuşal innervasyonunda görev alır.(Sam ve LaGrange, 2024) Aynı zamanda penisin S2-4'ten parasempatik, T11(torakal)-L2(lumbar)'den sempatik otonomik innervasyonu mevcuttur. Parasempatik uyarı ereksiyonda, sempatik uyarı ise ejakülasyonda görev almaktadır.

2.2.EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Penil ereksiyon veya tümesans, hormonal ve psikolojik durumlar ile düzenlenen nörovasküler bir olaydır. Kısaca ereksiyon çeşitli uyarılar sonucu veya spontan olarak arterlerin genişleyerek kavernaların kanla dolması, venöz dönüşün kısmen engellenerek

peniste büyüme ve sertleşme durumudur. Normal bir ereksiyona sahip olabilmek için; çalışan sinir sistemi, iyi arteriyel kanlanma, sağlıklı korpus kavernozum ve venöz dönüşü tam engelleme kabiliyeti gereklidir.(Panchatsharam vd., 2024)

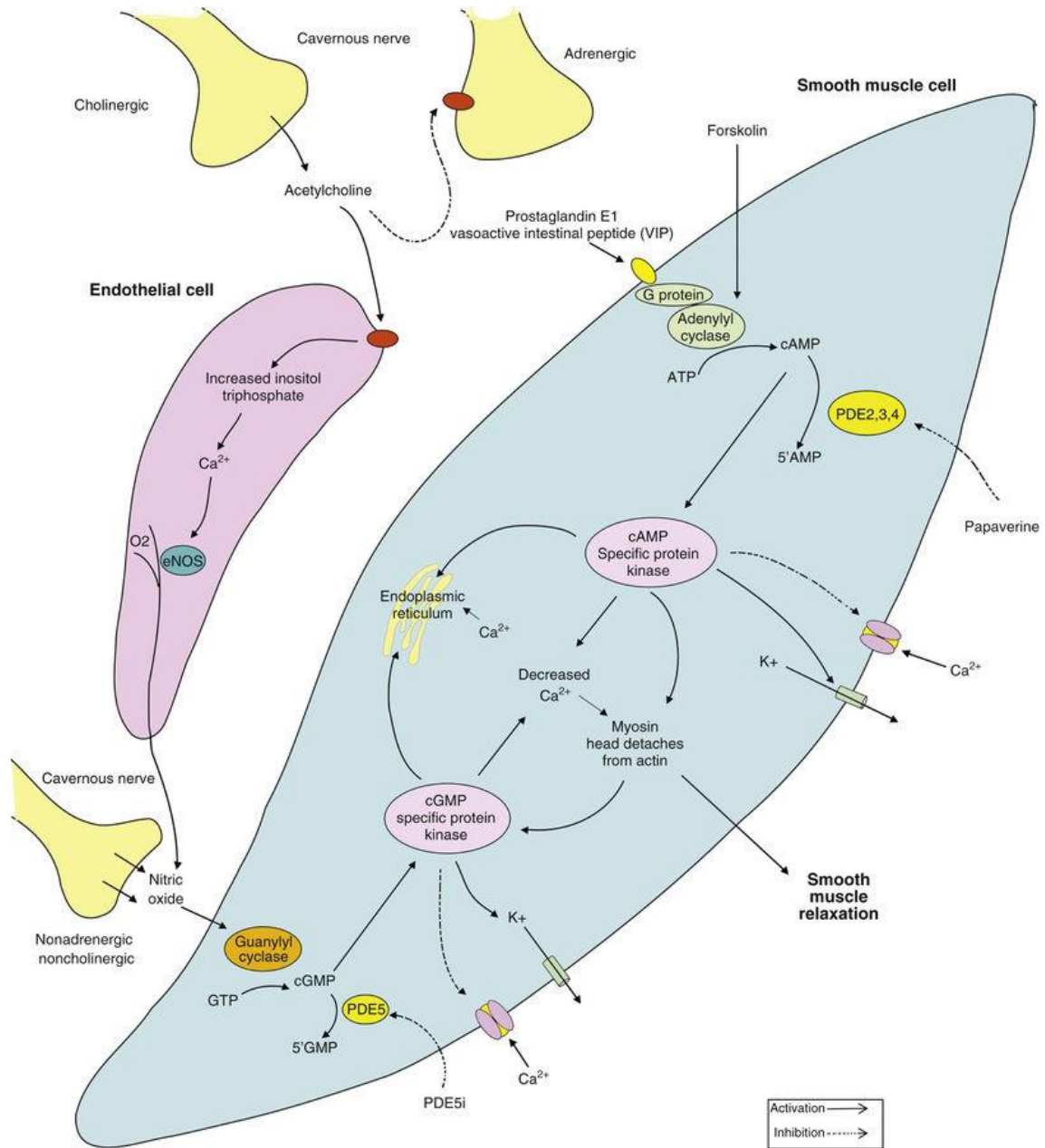
Normal zamanlarda penis flask durumdadır. Penis ereksiyonun baskılanması ve flask durumun sürdürülmesi sempatik sinir sistemi ve T11-L2'den kaynaklanan adrenerjik sinir lifleri ile sağlanır. Detümesansın sürdürülmesinde her iki adrenerjik reseptör tipi de görev almaktadır. Postsinaptik alfa(α)-1 adrenerjik reseptörler kasılmayı tetiklerken, presinaptik α -2 adrenerjik reseptörleri nörotransmitter salınımını azalmasında rol oynar.(Elesber vd., 2006) Norepinefrin sempatik sinir sisteminin aktivasyonunda rol oynayan ana nörotransmitterdir. Norepinefrin reseptörüne bağlanarak aktive eder. Bu aktivasyon kalsiyum kanallarını kullanarak Ca^{+2} girişini ve hücre içi kalsiyum depolarının serbest kalmasıyla sonuçlanır. Hücre içinde artan serbest Ca^{+2} seviyeleri kalmodulini bağlayarak kalsiyum-kalmodulin kompleksini oluşturur. Kalsiyum-kalmodulin kompleksi miyozin hafif zincir kinaza bağlanır ve miyozin hafif zincirleri üzerinde ATP'nin fosforilasyonunu oluşturur. Bu süreç, aktin filamentleri boyunca miyozin çapraz köprülerinin döngüsü için enerji yaratarak düz kas kasılmasına neden olur. Protein kinaz-C, tirozin kinazlar ve Rho-kinazın aktivasyonunu içeren bir kasılma oluşturur. Endotelin-1 ve Prostoglandin F2 α de düz kas hücrelerinde spesifik reseptörlerine bağlanarak detümesansa katkı sunar. Endotelin norepinefrinden daha güçlü ve uzun süreli bir vazokonstriktör etki oluşturur. Sonuç olarak, arter ve arteriollerin duvarındaki düz kaslar kasılarak kanın korpus kavernozumlara akışı engellenerek flask penis korunmuş olur.(Sangiorgi vd., 2021)



ŞEKİL 5 PENİS DÜZ KAS KASILMASININ MOLEKÜLER MEKANİZMASI (ALAN W. PARTİN, 2021)

Erkek cinsel eylemi, spinal korda entegre edilmiş doğal refleks mekanizmalarından kaynaklanır ve bu mekanizmalar, beyinden gelen psişik uyarım veya cinsel organlardan gelen lokal uyarılar ile başlatılabilir. Merkezi sinir sisteminde medial preoptik merkez, paraventriküler çekirdek ve anterior hipotalamik bölgeler cinsel uyarıyı bütünleştirir ve sempatik sinir sistemini baskılayıp, parasempatik sistemi aktive ederek ereksiyona katkıda bulunur. Nörotransmitter olarak dopamin, ereksiyonun merkezi sinir sistemi temelli uyarılmasında kritik bir rol oynarken, serotonin çoğunlukla inhibe edici bir rol oynar. (John E. Hall ve Michael E. Hall, 2021) Ereksiyon için ayrıca parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu gereklidir. Uyarılma meydana geldiğinde S2-4'ten kaynaklanan parasempatik aktivite kavernoöz sinirleri nörotransmitter bırakması için tetikler. Genital vasküler sistemdeki nonadrenerjik-nonkolinerjik kavernoöz sinir terminallerinden nitrik oksit (NO) salınımı aracılık eder. NO sinir dokusunda nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) tarafından üretilir. NO, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretmek için guanozin trifosfatı (GTP) parçalayan guanilil siklazı aktive eder. cGMP de belirli proteinleri ve iyon kanallarını fosforile eden cGMP'ye özgü protein kinazları aktive eder. Böylece potasyum kanallarının açılması ve hiperpolarizasyon; endoplazmik retikulum tarafından hücre içi kalsiyumun

sekestrasyonu ve kalsiyum kanallarının inhibisyonu, kalsiyum akışını engeller. Sonuç, sitozolik kalsiyum içeriğinde bir düşüştür.(Dean ve Lue, 2011) Kalsiyum içeriğindeki azalma, aktin miyozin çapraz köprülerinin gevşemesi yoluyla düz kas gevşemesine neden olur. Bunun sonucunda erektil dokuyu besleyen arterlerde ve arteriyollerde vazodilatasyon meydana gelir. Kan akışında birkaç kat artış meydana gelir ve gevşemiş kavernöz düz kas nedeniyle korporeal sinüzoidlerin uyumluluğunda eşzamanlı bir artış olur. Kan akışındaki artış ve asetilkolin salınımı parasempatik kavernöz sinirlerin uçlarından endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini artırır. eNOS aktivasyonu NO üretimini ve vazodilatasyonun sürdürülmesini/geliştirilmesini daha da artırır.(Elesber vd., 2006)



ŞEKİL 6 PENİL DÜZ KAS GEVŞEMESİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI (ALAN W. PARTİN, 2021)

NO üretiminin sebep olduğu düz kas gevşemesi bir dizi olayı başlatır. Vazodilate olmuş a. helcinea'lar enişlemiş korpus kavernozum sinüzoidleri merkezden periferde doğru kan ile doldurmaya başlar. Peniste uzama ve genişleme gerçekleşir. Flask durumda yaklaşık 2 mm olan tunica albuginea 0,25 mm'ye kadar incelir. Daha fazla genişleyemediğinde içten gelen basınca karşı koyarak peniste sertleşme gerçekleşir. Gerilen tunika albuginea ve artan penis içi basınç sinüzoidleri drene eden v. emissaria'lara basınç uygulayarak venöz dönüşü kısıtlar, bu olay ereksiyonun sürdürülmesine yardımcı olur. Ereksiyon sırasında korpus spongiosum ve glans penis de kanla dolarak genişler fakat tunica albugineasının ince olması sebebiyle korpus kavernozumlar kadar sertleşmez ve ejakülata atılmasına engel olmaz. Cinsel uyarı sırasında sert ereksiyon fazında penisin somatik innervasyonundan sorumlu olan n. pudendus aracılığı ile m. iskiyokavernozum ve m. bulbospongiyozus kaslarının refleks kasılmaları basıncı daha da arttırabilir. Ayrıca m. bulbospongiyozus sempatik uyarı ile kasılarak ejakülasyona sebep olur. (Alan W. Partin, 2021)

Ejakülasyonda ortaya çıkan sempatik deşarj ile sanılan norepinefrin, NO salınımının durması, cGMP'nin PDE'ler (fosfodiesterazlar) tarafından parçalanması düz kaslarda kasılmaya sebep olarak penise gelen kan azaltılır, basınç ortadan kalkınca venöz dönüş arttır ve detümesans sağlanmış olur.(Sangiorgi vd., 2021)

2.3.PRIAPİZM

Priapizm; penisin cinsel uyarı olmaksızın uzun süreli veya kalıcı ereksiyondur. Non-iskemik, aralıklı ve iskemik priapizm olarak üçe ayrılır. Non-iskemik priapizm, düzensiz kavernozum arteriyel akışın neden olduğu kalıcı bir ereksiyondur. Tipik olarak korpus kavernozumlar şiş ama sert değildir. Mekanizması ne olursa olsun, sonuç, kavernozum arter anatomisinin bozulması sonucu arteriosinüzoidal fistül oluşmasıdır. Korpus kavernozum iskemik hale gelmez ve kavernozum kan gazında hipoksi, hiperkarbi veya asidoz görülmez. Bu tür priapizm, doğru bir şekilde teşhis edildiğinde acil müdahale gerektirmez.(G. A. Broderick vd., 2010) Aralıklı priapizmi bir tekrarlanma modeliyle karakterize edilir. Terim tarihsel olarak orak hücreli anemisi (OHA) olan erkeklerde tekrarlayan istenmeyen ve ağrılı ereksiyonları tanımlamıştır.(Alan W. Partin, 2021) Hastalar genellikle birkaç saat süren bir ereksiyonla uyanırlar. Bu hastalarda kekemeliğin sıklığı ve süresi artabilir, bu da tam bir iskemik priapizm epizoduna yol açabilir. İskemik priapizm atağı geçirmiş olan her hasta aynı zamanda kekemelik priapizmi açısından da risk altındadır.(Hoeh ve Levine, 2015) İskemik priapizm ise korpus kavernozumun sertliği ve kavernozum arteriyel akışın çok az olması veya

hiç olmaması ile belirgin olan kalıcı bir ereksiyondur. İskemik priapizm, priapizmin en yaygın alt tipidir ve %95' inden fazlasını oluşturur.(G. A. Broderick vd., 2010) İskemik priapizmde, korpus kavernozum içinde giderek hipoksi, hiperkapni, glukopeni ve asidoza yol açan zamana bağlı metabolik değişiklikler vardır. Dört saatten uzun süren iskemik priapizm, kompartman sendromuna benzer ve kavernoza dolaşımı ciddi şekilde bozan korpus kavernoza'nın kapalı alanı içinde iskeminin gelişmesiyle karakterize edilir. Düz kas nekrozunun tetiklediği inflamatuvar süreçler ve kollajen birikimi sonucu gelişen korporal fibrozis, penis ereksiyon mekanizmalarını kalıcı olarak bozarak ED'ye yol açar. Bu nedenle, erken dönemde başlatılacak tedavi protokolleri ile bu olumsuz sonuçların önüne geçilmesi amaçlanmalıdır.(Vreugdenhil vd., 2019) İskemik priapizmin süresi, ED de dahil olmak üzere geri dönüşü olmayan sonuçların en önemli belirleyicisini temsil eder. Bundan dolayı, ilk semptom gelişiminden 48-72 saat sonra yapılan müdahaleler ereksiyon ve ağrının hafifletilmesine yardımcı olabilir, ancak uzun vadeli ED'yi önlemede çok az klinik faydası vardır.(Zacharakis vd., 2014) İskemik priapizm gerçek bir ürolojik acildir ve bu bölümde bu konu üzerinde durulmaktadır.

2.3.1. Patofizyoloji

Vücudun tüm düz kasları dinlenme halinde gevşer, işlevsel durumda ise kasılır. Bunun tek istisnası penisteki düz kaslarıdır. Penisteki düz kaslar, günün büyük bir kısmında dinlenme halinde yani kasılmış olarak bulunur. Ancak, penis ereksiyon durumunda iken bu kaslar gevşer. Bu nedenle, penis düz kaslarının işlevi hem tüm esans hem de detüm esans süreçlerinde önemli bir rol oynar. Penisteki düz kas tonusu birçok mekanizma ile düzenlenir. Priapizm patofizyolojisinde endotel hücrelerindeki düz kas kontraksiyonundaki mekanizmalar azalmış, relaksasyon mekanizmaları artmış durumdadır.(Karakeci vd., 2014)

Penisteki vasküler endotel, NO gibi vazodilatatif ve RhoA/Rho-kinaz gibi vazokonstriktör faktörlerin kaynağıdır. NO/cGMP sisteminin normal erektil fizyoloji ve patolojideki önemi aşikardır. Bazı çalışmalarda tekrarlayan priapizmin penisteki PDE-5 düzenleyici işlevindeki kusurların bir sonucu olduğunu ve bu durumun endotelial NO/cGMP sinyalinin değişmesinden kaynaklandığı aynı zamanda endotelial NO (eNO) eksikliğinin, özellikle peniste önemli kasılma etkileri olan RhoA/Rho-kinaz sistemini de etkilediği gösterilmiştir.(Bivalacqua vd., 2007; Champion vd., 2005) Priapizm durumunda, cGMP, vasküler endotelin priapizmle ilişkili yıkımının ve eNO aktivitesinin azalmasının etkisi altında düşük seviyelerde üretilir; bu durum PDE-5 işlevinin azalmasına yol açar. Bu

koşullar altında, erektojenik bir uyarın ile meydana gelen NO üretildiğinde, cGMP üretimi, PDE-5'in yetersiz fonksiyonu nedeniyle aşırı vazodilatasyona yol açacak şekilde artar.(A. L. Burnett, 2003)

Priapizm patofizyolojisinde farklı birkaç mekanizma daha tespit edilmiştir. Bunlardan birisi heme proteininin, hipoksi stres durumlarında artan hemooksijenaz-1 enzimi aktivitesi ile yıkılması sonucu oluşan etki olarak NO'ya çok benzeyen CO artışıdır.(Shamloul, 2009) Bir diğer mekanizma Endotelin-1 kontraktilesinin azalmasıdır. Endotelin-1'in vazokonstriktör etkisi, esas olarak ET-A reseptörleri aracılığıyla meydana gelir. Bu reseptörler, ağırlıklı olarak vasküler düz kas hücrelerinde lokalizedir. ET-B ise endolyal hücrelerde özellikle hipoksi gibi stres durumlarında NO ve prostoglandin-I2 üzerinden vazodilatasyona sebep olmaktadır. Priapizm durumunda da ET-B sensitivitesinin arttığı tespit edilmiştir.(Filippi vd., 2003) Penis detümsansta en önemli mediatör norepinefrindir. Norepinefrin özellikle α -1 ve α -2 reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon yaparak detümsansı sağlar. Yapılan çalışmalarda uzamış priapizmde süre ile orantılı olarak norepinefrin azalmış yanıt olduğu gözlenmiştir.(Muneer vd., 2008)

Uzamış priapizmde uzun dönem komplikasyonların temel sebebi olan fibrozisin gelişmesinde rol oynayan patofizyolojik mekanizmalardan biri, hipoksiye bağlı büyüme faktörlerinin up-regülasyonudur. TGF- β , normal kolajen sentezi ve fibroziste rol oynadığı gibi, inflamasyon ve ekstraselüler matriksin uyarılması gibi birçok hayati süreçte de yer aldığı gösterilmiştir. TGF- β , doku onarımı için önemli bir sitokindir. Ancak, aşırı miktarlarda bulunduğu doku hasarına ve skar gelişimine neden olabilir. Priapizmde TGF- β 'nin in vitro olarak korporal düz kas hücrelerinde kolajen sentezini artırdığını ve penis içinde kolajen sentezini artırarak endotel ve düz kas hücrelerinde azalmaya yol açtığını göstermektedir.(Bivalacqua vd., 2006)

2.3.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

İskemik priapizm, yılda 100.000 erkekte 5,34'e varan bir insidansa sahiptir. Genellikle etyolojisi bulunmamaktadır. Ancak tespit edilen etiyolojik faktörler hematolojik diskraziler, çeşitli farmakolojik ajanlar, maligniteler, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar ve nörolojik hastalıkları içine alan çok geniş bir yelpazeye sahiptir.(Roghmann vd., 2013)

Hemoglobinopatiler açısından OHA, çocukluk çağındaki priapizmin en sık nedenidir ve vakaların %63'ünü oluşturur. Yetişkin vakaların %23'ünde birincil etiyolojidir. Beyaz kan

hücre (WBC) sayısı aşırı olan hastalarda priapizm ortaya çıkabilir. Lösemili yetişkin erkek hastalarda priapizm görülme sıklığı %1 ila %5'tir.(Nerli vd., 2016)

Çeşitli farmakolojik ajanlar iskemik priapizme sebep olabilmektedir. En sık erektil disfonksiyon tedavisinden kullanılan intrakavernozal ajanlar suçlanmıştır (%0.4-35). Risk papaverin bazlı kombinasyonlarda daha yüksektir, prostaglandin E1 enjeksiyonunu takiben priapizm riski %1'in altındadır. Antipsikotikler (%33,8) ve alfa-adrenerjik antagonistler (%8,8), yayınlanmış ilaca bağlı priapizm vakalarının en büyük yüzdesini oluşturmaktadır. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5 inh) lerin neden olduğu priapizmin ilaca bağlı priapizmin yalnızca %2,9'unu oluşturduğunu gösterdi. Bununla birlikte, bu ilacı kullananların çoğunda priapizm için başka risk faktörleri de vardı. PDE-5 inh'lerinin tek başına iskemik priapizme neden olup olmadığı açık değildir.(Schifano vd., 2024)

Malignite kaynaklı priapizm nadir görülen bir durumdur. Genellikle primer kanser bölgeleri olarak daha sıklıkla mesane ve prostatı içeren, infiltrasyona sekonder görülür. Nadiren akciğer, testis ve böbrek metastazlarının priapizme neden olduğu gözlenmiştir. İskemik priapizm için tavsiye edilen farmakolojik tedavilerin etkili olması muhtemel değildir ve bu hastalara penis MRI çekilmeli ve primer kansere yönelik tedavi düzenlenmelidir. Palyatif tedavilerin penil ağrıyı kontrol edemediği seçilmiş vakalarda palyatif penektomi düşünülebilir.(Cocci vd., 2017)

TABLO 1 PRIAPİZM ETYOLOJİK FAKTÖRLER (JONES VD., 2024)

➤ İdiyopatik
➤ Hematolojik diskraziler, vasküler ve diğer bozukluklar
<ul style="list-style-type: none">• OHA• Talasemiler• Lösemiler• Multipil myeloma• Hiperalbuminasyon sırasında yağ embolisi• Hemodiyaliz• Glikoz -6-fosfat dehidrojenaz eksikliği• Faktör V Leiden mutasyonu• Vaskülitler (örn; Henoch-Schönlein purpurası; Behçet hastalığı, Anti-fosfolipid antikor sendromu)

Tablo 1 (devamı) Priapizm Etyolojik Faktörler

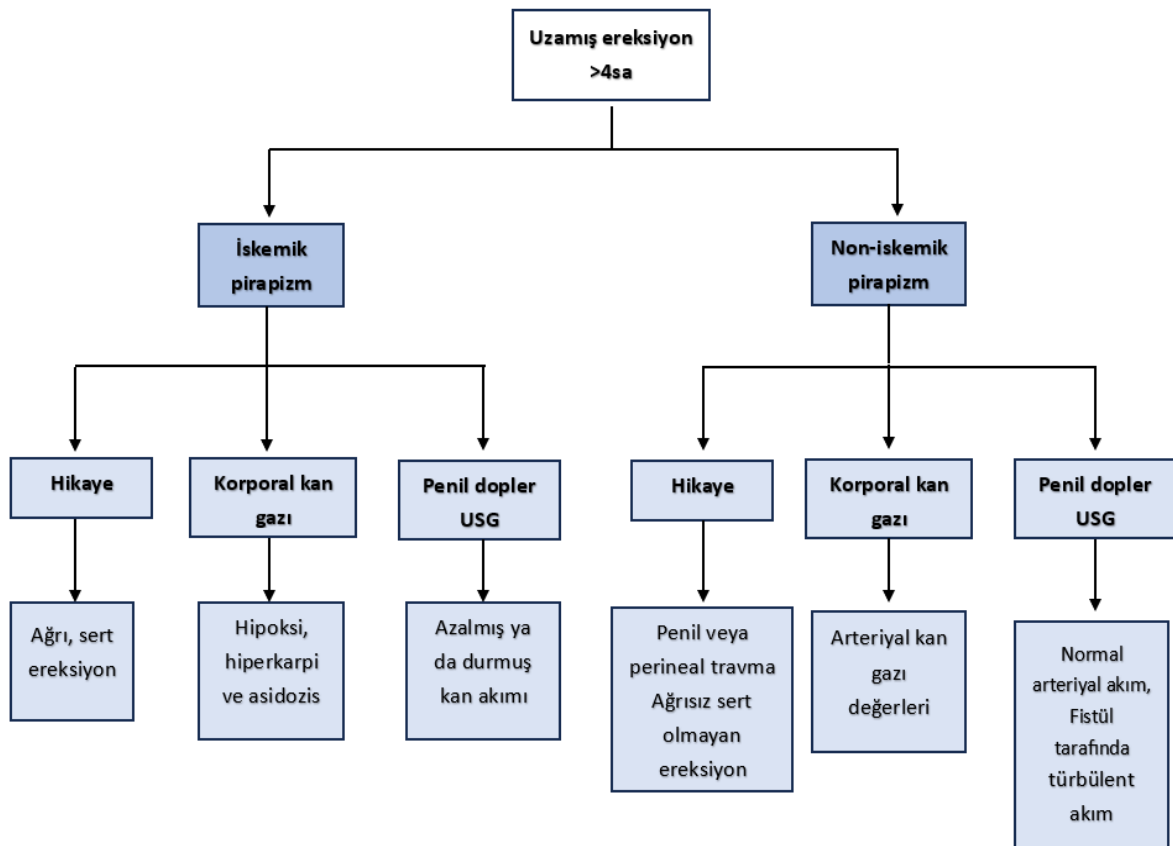
➤ Enfeksiyonlar (toksin aracılı)
<ul style="list-style-type: none">• Akrep sokması• Örümcek ısırığı• Kuduz
➤ Metabolik bozukluklar
<ul style="list-style-type: none">• Amiloidoz• Fabry hastalığı• Gut
➤ Nörolojik bozukluklar
<ul style="list-style-type: none">• Sifiliz• Spinal kord hasarı• Cauda equina sendromu• Lumbar disk hernisi• Beyin tümörü• Serebrovasküler olay
➤ Neoplazmlar (metastatik veya lokal invazyon)
<ul style="list-style-type: none">• Prostat• Üretra• Testis• Mesane• Rektal• Akciğer• Böbrek
➤ İlaçlar
<ul style="list-style-type: none">• Vazoaktif kavernoza ajanlar (örn; papaverin, fentolamin, prostaglandin E1/alprostadiil, intrakavernöz tedavilerinin kombinasyonu)• α -adrenerjik reseptör antagonistleri (örn; prazosin, terazosin, doksazosin ve tamsulosin)• Anksiyolitik ajanlar (hidroksizin)• Antikoagülanlar (heparin ve warfarin)• Antidepresanlar ve antipsikotikler (örn; trazodon, bupropion, fluoksetin, sertralin, lityum, klozapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, tioridazin, fenotiazinler ve metilfenidat)• Antihipertansifler (örn; hidralazin, guanetidin ve propranolol)• Hormonlar (örn; GnRH ve testosteron)• Uyuşturucu maddeler (örn; alkol, esrar, kokain)

2.3.3. Tanısal Değerlendirme

Priapizm tanısı ve tedavisinde kapsamlı bir anamnez almak önemlidir. Anamnez, priapizmin alt tipinin belirlenmesine yardımcı olabilir. İskemik priapizm klasik olarak ilerleyici penis ağrısıyla ilişkilidir ve ereksiyon serttir. Aksine, non-iskemik priapizm genellikle ağrısızdır ve ereksiyonların sertliği sıklıkla değişkendir. İskemik priapizmde korpus kavernozumlar, gergin ve ağrılıyken, glans penis normaldir. Hastalar genellikle şiddetli ağrı ve uzun süreli ereksiyon şikayetlerle başvurur. Fizik muayenede pelvik bölgede kitle, hassasiyet veya anormal dokular tespit edileirse altta yatan bir maligniteye işaret edilebilir.

Laboratuvar testlerinde, tam kan sayımı ve kanama profili değerlendirilmelidir. İlk olarak korpus kavernozumdan aspirasyon yapılmalı ve kan gazı analizi yapılmalıdır. Kan gazı analizi priapizmin ayırıcı tanısı için gereklidir. İskemik priapizm kan gazında hipoksi, asidoz ve hiperkarbi tespit edilmelidir.(Arthur L. Burnett ve Bivalacqua, 2011a)

TABLO 2 PRIAPİZM AYIRICI TANI (JONES VD., 2024)



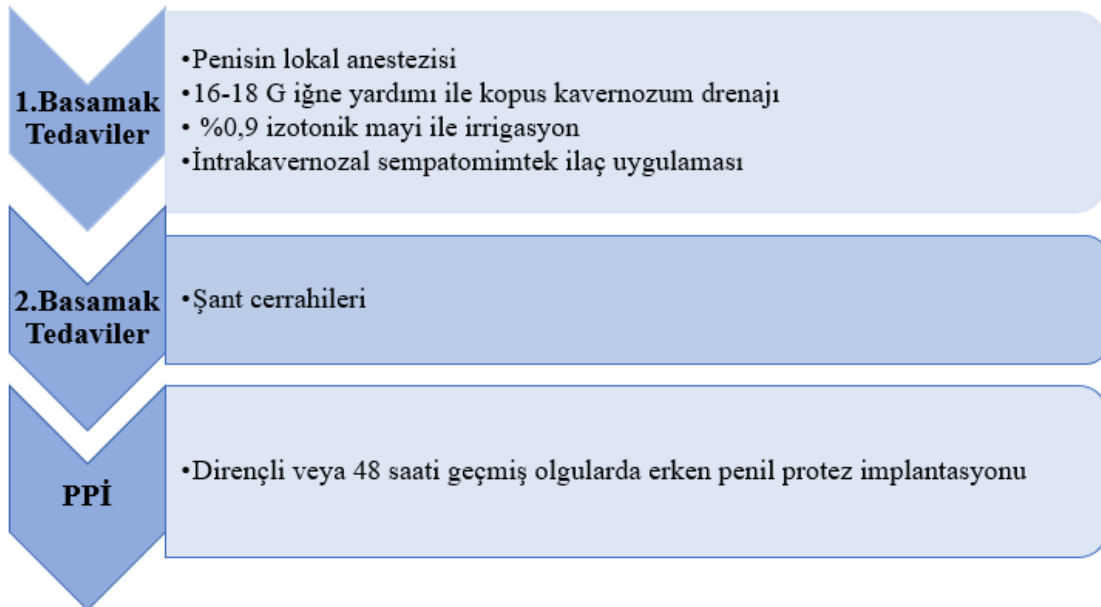
Penis renkli dopler ultrasonografisi (USG) arada kalınan olgularda iskemik non-iskemik priapizm ayırımında kullanılabilir. Doppler USG yapılacak ise yanlış tanıya

sebebiyet vermemek için (hiperemi, reperfüzyon, aberran kan akımı vb.) aspirasyondan önce yapılmalıdır. Ayrıca iskemik priapizm sonrası takipte USG'nin önemli bir yeri vardır. Penil MRI, dirençli priapizm veya gecikmiş başvurusu (>48 saat) olan tanısal değerlendirmesinde kullanılabilir. Korpus kavernozumun canlılığını ve penil fibrozis varlığını değerlendirmede yardımcı olabilir. Bazı durumlarda korpus kavernozum biyopsisi ile canlı kas dokusu varlığı araştırılır.

2.3.4. Tedavi

Akut iskemik priapizmde acil müdahale zorunludur ve aşamalı bir yaklaşım izlenmelidir. Tedavinin amacı; peniste hipervisköz hipoksik kanın uzaklaştırılması, hızlıca penise normal kan akışını sağlayıp detümesansın elde edilmesi, ağrının kontrolü, korporal düz kas fibrozisini ve ileride gelişme ihtimali olan ED'yi (erektile disfonksiyon) önlemektir. Tedavi seçenekleri; ilk basamakta corpus kavernozum aspirasyonu ve irrigasyonu, ikinci basamakta şant prosedürleri ve erken penis protez implantasyonundan oluşmaktadır. Birinci basamak tedavilerden ile ikinci basamak tedavilere geçiş süresi hakkında net bir süre yoktur. Dört saatten fazla süren iskemik priapizmler için aspirasyon ve irrigasyon ilk tedavi olarak önerilirken, iki günden (48 saat) fazla süredir devam eden priapizm için ilk basamak tedavinin ağrı palyasyonu dışında faydasının olmadığı düşünülmektedir.(El-Bahnasawy vd., 2002)

TABLO 3 PRIAPİZM TEDAVİ ALGORİTMASI



2.3.3.1. Birinci basamak tedaviler

Tarihsel olarak ejakülasyon, egzersiz, penis ve perineye buz uygulamaları gibi birçok yöntem priapizim ilk başvurusunda uygulanmıştır. Birinci basamak tedaviler 48 saatten önce başvuran vakalarda cerrahi tedavi öncesi önerilen ilk tedavi aşamasıdır. Birinci basamak tedavi; penil lokal anestezi, korpus kavernozumun drenajı ve %0,9 izotonik ile irrigasyonu son olarak da intrakavernozal ilaç enjeksiyonunu içermektedir.

Lokal anestezi çok ağrılı olgularda tercih edilebilir. İskemi nedenli ağrıyı azaltmayabilir fakat yapılacak işlemlerin ağrısından faydalıdır. Korpus kavernozum aspirasyonu 16-18 gauge iğne yardımı ile glans üzerinden korpus kavernoza dik olarak ya da lateralden transkütanöz olarak yapılabilir. Süreci hızlandırmak adına bilateral giriş de tercih edilebilir. Parlak kırmızı oksijenize kan gelene kadar aspirasyona devam edilmelidir. Aspirasyonla beraber 10 °C steril %0,9 izotonik solüsyonu ile irrigasyonun da detümesansa faydası olabileceği ileri sürülmüştür.(Capogrosso vd., 2024)

Aspirasyon ve irrigasyon tedavisine intrakavernozal sempatomimetik ilaçların eklenmesi ile başarı şansı %80'lere ulaşmaktadır. Bu kombinasyon ilk basamak tedavi için standart olarak kabul edilmektedir. İntrakavernoz sempatomimetik ajanlar arasında %80'e varan başarı oranıyla *fenilefrin*, *etilefrin*, *efedrin*, *epinefrin*, *norepinefrin* ve *metaraminol* yer almaktadır.(Montague vd., 2003) İntrakavernozal sempatomimetik ilaçlara bağlı potansiyel yan etkileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, hipertansiyon, refleks bradikardi, taşikardi ve çarpıntı ve sporadik subaraknoid kanama yer alır. Uygulanması sırasında kan basıncı ve nabız takibi yapılmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kontraendikedir.(Mrvos ve Krenzelok, 2009)

2.3.3.2. İkinci basamak tedaviler

Birinci basamak tedaviden sonra ikinci basamak tedaviye geçmek için belirli bir süreyi tespit eden kanıt bulunmamakla birlikte, bir saat uygulanan etkin tedaviye rağmen devam eden rijidite, asidoz, hipoksi, doppler USG'de kavernoza kan akımının olmayışı birinci basamak tedavilerin başarısızlığını düşündürür. İkinci basamak tedaviler şant operasyonları ve gecikmiş veya dirençli vakalarda penil protez implantasyonunu içerir. Sadece ilk basamak tedavilerin başarısız kaldığı durumlarda uygulanmalıdır.(Johnson vd., 2020)

Penil şant cerrahisi, iskemik kanın korpus kavernozumdan korpus spongiozuma drenajını sağlamayı ve böylece bu yapılar içinde normal dolaşımı tekrar sağlamayı

amaçlamaktadır. Korpus kavernozumun tunika albugineası ile glans, korpus spongiozum veya bir ven arasında drenaj oluşturulur. Şant operasyonlarında korpus kavernozum bütünlüğü bozulduğu için kollajen ve pıhtılaşma faktörleri teması sonrası pıhtılaşma kaskadı aktifleşir. Bu yüzden ikinci basamak tedaviye antiagregan tedavi (asetilsalisilik asit 81 mg+ klopidogrel 75 mg) eklenmesi önerilmektedir.(Ramstein vd., 2020) Şantlar lokalizasyonuna göre distal ve proksimal şantlar olarak ikiye ayrılır. Distal ve proksimal şantlar arasında etkinlik olarak bir fark tespit edilememiştir. Fakat distal şantlar proksimale göre daha non-invazivdir. Postoperatif ED ihtimali daha düşüktür. Bu nedenle ilk cerrahi seçenek olarak önerilebilir.

Distal şant operasyonları:

Winter şant operasyonu'nda glans penis ile korpus kavernozum arasında bir bağlantı (fistül) oluşturmak amacıyla genellikle tru-cut biyopsi iğnesi tercih edilir. Winter şant uygulaması kolay fakat en başarısız yöntemdir. Çünkü biyopsi iğnesinin çapı sadece 14-18 G'tir. İskemi sonrası artmış kan akımı, zayıf drenaj, artmış korpus kavernozum basıncı sonrası şantın erken kapanması ile sonuçlanır.(Lue ve Pescatori, 2006)

Ebbehoj tekniği, glans penisten perkütan olarak birkaç kez geçirilen 11 numara bistüri aracılığıyla glans ile her iki korpus korpus kavernozumun distal ucu arasında çok sayıda tunika albuginea insizyonu yapılmasını içerir.

T-Şant tekniği'nde, glans penisten, üretranın hemen lateralinden korpus kavernozumunun distal ucuna kadar sokulan 10 numara bistüri 90° laterale doğru çevrilerek korporo-glanüler şant oluşturulur. Başarısız olunması durumunda işlem karşı tarafta tekrarlanır. İki taraflı uygulama sonrası detümesansın elde edilemediği durumlarda 8/10 numara hergar buji ile üretra hasarından kaçınarak tünelleme yapılır. Priapizmin 48 saati geçtiği olgularda tünelleme önerilmektedir. Tünelleme ile proksimal ve distal şant birlikte yapılmış olur. Böylece korpus kavernozumdaki anoksik, hipervisköz, profibrotik kan uzaklaştırılarak olumsuz etkilerinden korunmuş olur. Glanstaki giriş yerleri absorbabl sütüler ile kapatılır.(Arthur L. Burnett ve Bivalacqua, 2011b)

Al-Ghorab Tekniği'nde, korpus kavernozumun distalindeki tunika albugineanın glans penisize yapılan transvers kesi yoluyla açık olarak çıkarılmasını içerir. *Burnett Tekniği* (*Snake manevrası*) ise Al-Ghorab'a ek olarak 7/8 numara Hegar buji ile dilatasyonun eklenmesi ve dilatatörler çıkarıldıktan sonra penis proksimalinden distaline doğru kanın dışarı çıkarılmasıdır. Her iki teknikte de glans penisteki kesi absorbabl sütüler ile kapatılır.

Glans penise yapılan transvers kesi penis kanlanmasını olumsuz etkileyebilir. Komplikasyonlar arasında yara yeri enfeksiyonu, cilt nekrozu ve üretrokutanöz fistül vardır. (Segal vd., 2013)

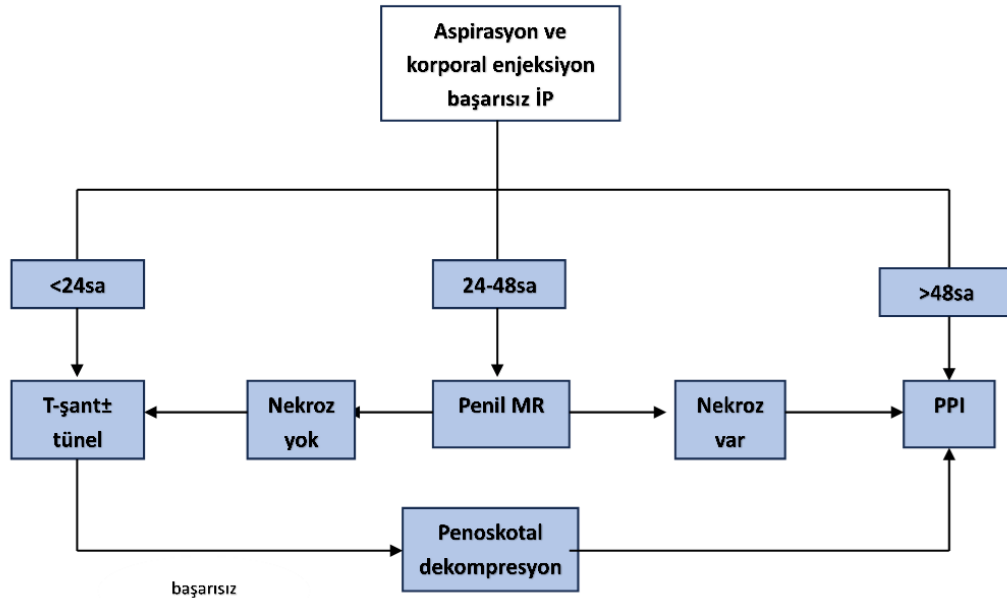
Proksimal şant operasyonları:

Quackles Prosedürü, proksimal açık şant tekniğidir. Skrotal ya da transperineal yol ile korpus kavernozum ve korpus spongiosum arasında pencere açılmasına dayanır. Üretro-kavernoze fistül, uretra darlığı ve kavernoze en sık görülen komplikasyonlardır.

Penoskrotal Dekompresyon Tekniği glans penisi korumak amacı ile yakın zamanda tanımlanmış yeni bir tekniktir. Penoskrotal bileşkeden korpus kavernozumların açılması ve hem distal hem proksimal tünelleme yapılmasına dayanır. Yüksek başarı oranları bildirilmiştir. Ancak dirençli pirapizm vakaların penil protez implantasyonunu geciktirme, peniste kısılma, protez enfeksiyonunu geciktirme gibi çekinceler mevcuttur.

Grayhack prosedürü, safen venin korpus kavernozumuna uç-yana anastomozunu tanımlar. Bildirilen komplikasyonlar arasında safeno-femoral trombus ve pulmoner emboli vardır.(G. A. Broderick vd., 2010)

TABLO 4 PRIAPİZM CERRAHİ YÖNETİMİ(JONES VD., 2024)



Penil protez implantasyonu

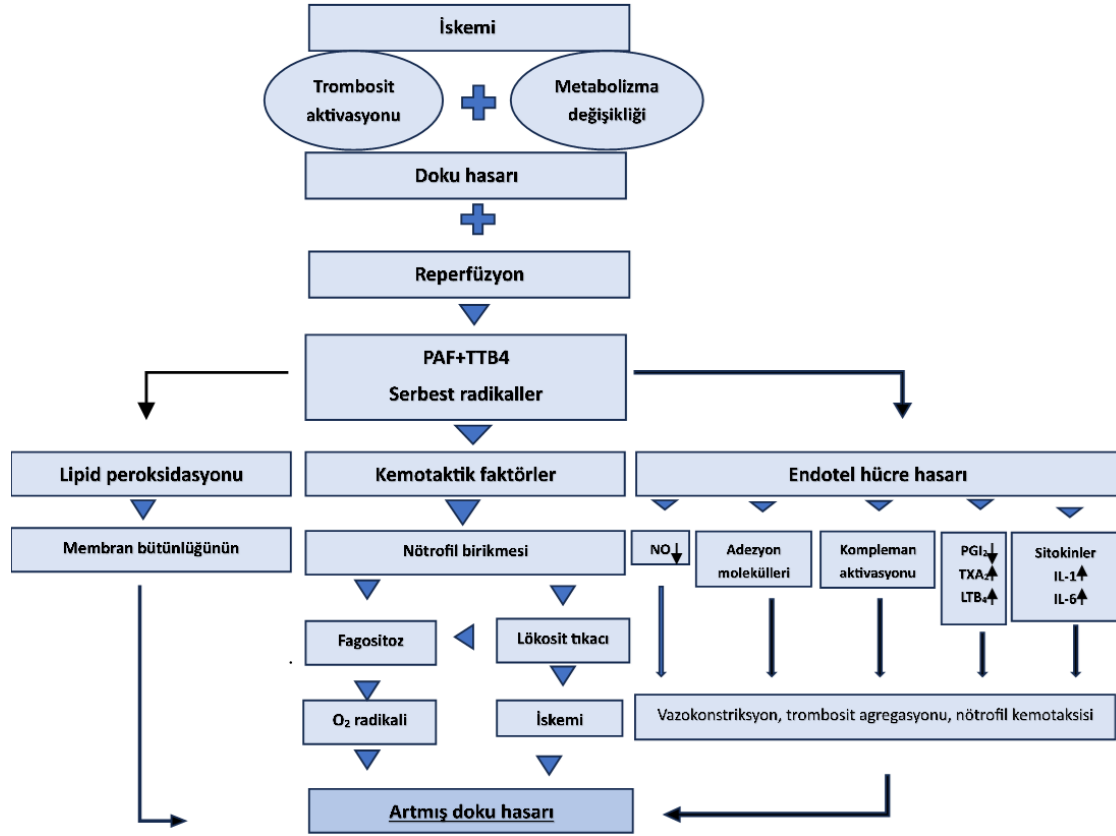
Gecikmiş iskemik priapizm (>48 saat), aspirasyon ve semptomimetik intrakavernöz enjeksiyonların başarısız olması, MRI veya korpus kavernozum biyopsisi ile korporal düz kas fibrozisinin gösterilmesi, şant operasyonuna rağmen devam eden priapizm vakalarının takibinde; erektil disfonksiyonun %100 olması ve ciddi penis deformitelerinin gelişmesi sebebiyle erken penil protez implantasyonu yerleştirilmesi düşünülmelidir. Erken implantasyonun geç implantasyon ile karşılaştırıldığı çalışmalarda daha düşük enfeksiyon, penis kısalması, penil kurvatur, revizyon cerrahisi gerekliliği oranları daha düşük memnuniyet oranları daha yüksek tespit edildi. Erken penil protez implantasyonu için ideal süre priapizm sonrası ilk üç haftadır. Eğer hasta şant operasyonu geçirmiş ise protez enfeksiyonun önlenmesi için ödemin gerileyene kadar beklenebilir.

Hangi tip protezin uzun dönem sonuçlarının daha avantajlı olduğu konusunda bir kanıt yoktur. Protez seçimi yapılırken; hastanın tercihi, hastanın uygunluğu, maliyet ulaşılabilirlik ve cerrahın tecrübesi göz önünde bulundurulmalıdır. Korporal fibrozis varlığında gecikmiş protez cerrahisinin zorluk ve komplikasyonlarından korunmak için bir malleable penil protez yerleştirilmesi önerilir. Eğer inflatable penil protez tercih edilirse fibröz bir kapsülün oluşmasını ve penis kısalmasını önlemek için hastanın cihazı çalıştırması gereklidir. İnflateable penil protezin erken çalıştırılması penis eğriliğini ve kısalmasını önler.(Milenkovic vd., 2024)

2.4. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

İskemi, doku veya organın perfüzyonunun bozulması sonucu oksijensiz kalmasına verilen addır. İskemik hasar; iskemik endotelial ve parankim hücrelerinden salgılanan sitokinler ve artan adezyon molekülleri ekspresyonu ile ilişkilidir. İskemi doku hasarı veya nekroz ile sonuçlanır. İskemi sonrası perfüzyonun tekrar sağlanması reperfüzyon olarak tanımlanır. Aslında reperfüzyon dokunun canlılığı, metabolitleri temizlenmesi, enerji devamlılığı için gerekliken paradoksal olarak hasara yol açar. İskemi sonrası tekrar kanlanmanın iskemiden daha büyük etkiye yol açtığı bu olaya iskemik reperfüzyon hasarı (İRH) denir. Reperfüzyon ile meydana gelen bu hasarda hücre içine hızla giren oksijenin serbest oksijen radikaline (SOR) dönüşmesi vb olaylar yer almaktadır. İRH'den en çok etkilenen yapılar; zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler, deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleridir. İRH'nın sebep olduğu lokal ve sistemik etkilerin organ nakli, iskemik inme, majör cerrahi girişimler, trombolitik tedaviler, hipovolemik şok ve resüsitasyon gibi birçok

ağır klinik durumda pay sahibi olduğu düşünülmektedir. İRH patofizyolojisinde birbiri ile ilişkili hücrel ve humoral çeşitli faktörler mevcuttur.(Soares vd., 2019)



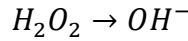
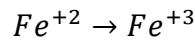
ŞEKİL 7 İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ŞEMASI(ŞENER VD., 2007)

2.4.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngesinde eşlenmemiş bir veya daha fazla elektrona sahip, yüksek reaktif kimyasal türlerdir. Bu kararsız moleküller, fizyolojik süreçlerin doğal bir sonucu olarak oluşabileceği gibi, çevresel faktörler veya patolojik durumlar sonucu da miktarları artabilir. Vücut, antioksidan savunma sistemleri sayesinde serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarı sınırlandırmaya çalışır. Hipoksi durumunda organizmaya zararını engelleyen bu süreçler sekteye uğrar.

İskemi durumunda hücre içi ATP üretimi durur. Hücre enerji ihtiyacı devam ettiği için hücre içindeki mevcut ATP sırasıyla; ADP, AMP, inozin ve hipokanstine katabolize edilir. Hücre içinde azalan ATP seviyeleri ile metabolizma anaerobik faza yönelir hücre içi laktik asit ve H⁺ miktarı artar. İntraselüler asit yükünün artması durumunda, hücre homeostazını korumak amacıyla Na⁺/H⁺ antiport sistemi aktive olur ve H⁺ iyonları hücre

dışına pompalanır. Paralel olarak, Na⁺/Ca²⁺ antiport sistemi aracılığıyla Ca²⁺ iyonları hücre içine alınarak, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artırılır. Artan hücre içi Ca²⁺ seviyeleri proteazları aktive ederek ksantin dehidrogenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne sebep olur. KO hipoksantini ksantine ürik aside çevirirken reperfüzyon ile gelen oksijeni oksidan olarak kullanarak süperoksit radikalini (O₂^{·-}) oluşturur. Fizyolojik koşullarda O₂^{·-} süperoksit dismutaz ile hidrojen peroksit daha sonra katalaz ile suya dönüşür. Ancak İRH'ında artan KO aktivitesi sebebiyle tam olarak temizlenemez. Miktarı artan hidrojen peroksit Fe⁺² gibi metallerin olduğu ortamda Fenton reaksiyonu ile güçlü bir radikal olan hidroksil radikalini (OH[·]) oluşturur.



Normal hücre koşullarında O₂^{·-}'nin üretildiği esas yer mitekondridir. Hücreye giren oksijenin sadece % 1-2 si elektron kaçağı ile O₂^{·-}'ye dönüşür ve dismutasyona uğratılır. İskemi durumunda ise elektron akışının durmasına bağlı olarak ETZ'den sızan elektronlar rezidül oksijenle tepkimeye girerek fazla miktarda O₂^{·-} oluşumuna sebep olur. Reperfüzyon ile bu artış devam eder. Artan SOR miktarı ile mitokondri membranı zarar görür ve sitoplazmaya daha fazla SOR salınır. (Özcan vd., 2015)

2.4.2. Polimorf Nüveli Lökositler

Reperfüzyonda oluşan vasküler permeabiledaki artışın nötrofillerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca polimorf nüveli lökositler (PMNL) yüksek bir SOR üretme kapasitesine sahiptir. PMNL'lerin aktivasyonları ve taşınması Selektinler olarak bilinen adezyon molekülleri aracılığı ile olur. Endotel ve PMNL'lerdeki reseptörler etkileşerek lökosit rolling aşamasını oluşturur. Sonrasında lökosit β2 integrinler ile endoteldeki ICAM-1 ile etkileşimi ile lökosit adezyonu ve agregasyonu gelişir. Aktif nörofillerin damar içinde oluşturdukları agregatlar ve aktif trombositler ile damar entoline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya yol açarak da hasara sebep olduğu öne sürülmüştür. Daha sonra PECAM-1 ile endotel arasındaki bağlantılar ile lökosit transmigrasyonu gelişerek lökositler damar dışına çıkmış olur. Damar dışına çıkan nötrofiller birçok kemotaktik ajanın etkisiyle ihtiyaç olan dokuya doğru hareket etmeye başlar. Hedef dokuya ulaşan aktive lökositler degranülasyon ile lizozomal enzimleri hücre dışına bırakabilir. Bu da mikrovasküler permeabilite artışı, ödem tromboz parankim hücre ölümüne sebep olabilir.

Fizyolojik şartlarda nötrofil makrofaj gibi hücreler inflamtuvar mediyatörlere yanıt olarak oksidatif burst adı verilen mekanizma ile vücut savunmasında kullanılmak üzere SOR üretirler. İRH’da bu süreçte rol alan NADPH oksidaz, myeloperoksidaz ve elastaz enzimleri sorumludur. İskemi-reperfüzyon hasarı sırasında dokuya ulaşan oksijenin %70’i, NADPH oksidaz enzimi tarafından süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$)’ne indirgenir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, oluşan süperoksit radikallerini hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülüne dönüştürür. H_2O_2 ise, myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla klorür iyonları ile reaksiyona girerek yüksek oksidatif potansiyele sahip hipoklorik asit (HOCl) üretir.(Hentia vd., 2018)

2.4.3. Kompleman Sistemi

İRH’da kompleman sisteminin görevi net değildir. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile proinflamatuvar komponentler oluşur. Bunlar; lökositleri aktive eden aynı zamanda anflatoksin olan C3a ve C5a, löksit aktivasyonu ve kemotaksisi arttıran C5b9’dur. Kompleman sistemi ayrıca TNF- α , IL-1, IL-6 üretimini uyararak inflamatuvar yanıtı amplifiye eder. (Zhang vd., 2024)

2.4.4. Endotel Hücresi

İRH’da endotel hücresi kritik role sahiptir. Endotel hücreleri SOR için hem hedef hem de kaynak durumundadır. Endotel hücreleri kendi ürettiği endotelin ve NO ile dengeyi sağlar. İRH hasarı ile bu denge endotelin lehine bozulur ve arteriyel vazokonstriksiyon venlerde vazodilatasyon olur. SOR etkisi ile hasarlanan endotel hücreleri yanıt olarak IL-1, platelet aktive edici faktör (PAF), prostoglandinler, endotelin, tromboksan A_2 salgılar.

Fizyolojik koşullarda endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) tarafından oldukça az miktarda üretilir. Başlıca görevleri; vazodilatasyon, düz kaslarda relaksasyon, lökosit adhezyonunu inhibisyon, trombosit ve hücre içi sinyal iletimidir. İRH ile artan $O_2^{\cdot-}$ düzeyleri NO ile reaksiyona girerek çok reaktif olan peroksinitrit ve nitrojen trioksit oluşumuna sebep olur. Ayrıca NO’nun koruyucu etkilerini de engelleyerek oksidatif strese katkıda bulunur.(Ortadeveci ve Öz, 2017)

2.5. PİRFENİDON

Pirfenidon (PFD), şu anda çeşitli diğer fibrotik hastalıklar için araştırılmakta olan anti-fibrotik ve anti-inflamatuvar bir ilaçtır. PFD, piridonun “5-metil-1-fenil-2(1H)-piridon” oral yoldan uygulanan sentetik küçük moleküllü bir türevidir. Boyutu ve hidrofobik yapısı nedeniyle PFD, bir reseptör kullanmadan hücre zarından kolayca geçebilir. Bileşik,

gastrointestinal sistemden hızla emilir ve oral dozdan 1-2 saat sonra kanda maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Anti-fibrotik özelliklerinin 1990'larda bleomisin ile indüklenen akciğer fibrozunun hamster modelinde gösterilmesi, idiyopatik pulmoner fibrozun tedavisi için geliştirilmesine destek sağlamıştır. Hem hayvan hem de insan modelleri, pirfenidonun proinflamatuvar sitokin salgılanmasını azaltmak, proinflamatuvar hücrelerin alımını azaltmak ve fibroblast aktivasyonunu inhibe etmek ve sonuç olarak kolajen birikiminin azalmasına yol açmak da dahil olmak üzere antiinflamatuvar özellikleri aracılığıyla birçok yararlı etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak kesin etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır.(Iyer vd., 1995; Richeldi vd., 2011)

Kronik fibrozis sırasında parankimin ekstraselüler matriks ile yer değiştirmesi sonunda organ yetmezliği meydana gelir. Hücresel hasar, inflamasyon ve en sonunda fibrozis şeklinde ilerler. Fibrozis, hücresel hasara yanıt olarak miyofibroblastlar tarafından salgılanan kolajen ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerinin aşırı birikimi sonucu ortaya çıkan durumdur. PFD için in vivo ve in vitro farklı hedefler tanımlanmıştır, en belirgin olanı TGF- β 1 ve TNF- α 'nın inhibisyonudur. Bununla birlikte, PFD'nin kolajen I, PDGF, IL-6, IL-1 β , IL-13, IL-12, fibronektin, HSP47 ve ICAM-1 gibi diğer moleküller üzerinde doğrudan veya dolaylı etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir.(Lopez-de la Mora vd., 2015)

2.6.PENTOKSİFİLİN

Pentoksifilin (PTX), non-selektif fosfodiesteraz inhibitörü olan vazodilatör bir ilaçtır. “3,7- Dimetil-1- (5-oksoheksil) ksantin” oksipentifilin olarak da bilinen PTX teobromin, kafein ve teofiline benzer özelliklere sahip bir metilksantin türevidir. Diğer metilkantinlere göre çok az kardiyak etkisi vardır. Eritrositleri ve karaciğer PTX'İ aktif metabolitlerine metabolize eder. Esas olarak böbrekten elimine edilir. Etki mekanizması net değildir. PTX ve metabolitleri kan viskozitesini azaltır, kan akışını ve doku oksijenizasyonunu iyileştirir. PDE yi inhibe ederek cAMP seviyesinin artmasına ve vazodilatasyona sebep olur.(Bertram G. Katzung vd., 2015)

PTX genç eritrositlerde ATP seviyelerinde artışa sebep olarak esneklik artışını meydana getirmektedir. Ayrıca protein kinaz aktivitesini artırarak Ca⁺² seviyelerini azaltıp Ca⁺² bağımlı K⁺ girişini azaltarak kanın viskozitesini azalttığı tespit edilmiştir. Tomboksan sentezini azaltıp prostoglandin E₂ sentezini artırarak trombosit agregasyonunu azaltır. (Ward ve Clissold, t.y.) POF TNF- α ve IL-1 üzerinden immünomodülatör etkileri vardır.

Lökosit deformabilite ve kemotaksisini iyileştirerek nötrofil degranülasyonunun baskılanmasına, endotelial lökosit agregasyonun azalmasına ve lökositlerin sitokinlere duyarlılığının azalmasına yol açar. Çeşitli hayvan çalışmaları, pentoksifilin'in iskemi-reperfüzyon hasarını önlediğini göstermiştir.(Cirúrgica Brasileira ; Brasileiro, t.y.; Ogata vd., 1992; Rudenko vd., 2021)

2.7.DEKSPANTENOL

Dekspantenol (DXP) “D-pantenol;(+)2,4-dihidroksi-N-3-(hidrokdipropil)-3,3 dimetil butiramid” pantotenik asidin bir alkol türevi analogudur ve doku içerisinde pantotenilalkol dehidrojenaz enzimi ile pantotenik aside oksitlenir. Pantotenik asit ve türevleri indirgenmiş glutatyon, koenzim A (özellikle mitokondriyal CoA) düzeylerini ve hücre içindeki ATP sentezini artırır. Böylece, epitel doku onarımı, inflamasyonun kontrol altına alınması ve oksidatif stresle mücadele gibi hücrel savunma süreçlerinde etkili bir rol oynar. Epitelizasyon, antiinflamatuvar yanıt ve oksidatif stresin azaltılması gibi hücrel savunma mekanizmalarının etkinliğini destekleyerek, doku bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynar.(Ucar vd., 2018a)

CoA, ROS inhibitörü olarak hareket ederek indirgenme tepkimelerinde bir kofaktör olarak da tanımlanmıştır. Oksidatif ve metabolik strese yanıt olarak CoA'nın proteinlere kovalent bağlanması ile geri dönüşümsüz sülfhidril oksidasyonunu önler. CoA ve türevlerine olan ihtiyaç öncelikle hücrenin ATP yapma ve kullanma kabiliyeti tarafından kontrol edilir Enerji kullanan metabolik yollar hücrel enerji yükü yüksek olduğunda aktive edilir ve hücrel enerji yükü düşük olduğunda inhibe edilir. Ayrıca, asetil-CoA histonların, spesifik transkripsiyon faktörlerinin ve asetilasyonlarının aktivite düzenlemesi için gerekli olduğu enzimlerin asetilasyonu için gereklidir. Bu tür asetilasyonlar da hücre büyümesi ve mitoz için gereklidir. CoA ve türevlerine olan ihtiyaç öncelikle hücrenin ATP yapma ve kullanma kabiliyeti tarafından kontrol edilir Enerji kullanan metabolik yollar hücrel enerji yükü yüksek olduğunda aktive edilir ve hücrel enerji yükü düşük olduğunda inhibe edilir.(Miller ve Rucker, 2020)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma planlama aşamasında Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Karar tarihi:22.12.2023 Karar sayısı:2023-060) Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu tarafından (proje no: 24TU18006) desteklenmiştir. Deneyleer Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.1.Çalışma Grupları

Projedeki deney hayvanları Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Deney Hayvanlarının beslenme ve bakımları aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışmada deney hayvanı olarak 175-245 g vücut ağırlıklı, 8-10 haftalık, 68 adet yetişkin erkek Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar 12/12 saat aydınlık-karanlık periyodunun uygulandığı, saatte 15 defa havalandırılması yapılan, yaklaşık %50±3 nisbi nemli, ortalama 22±1 °C sıcaklığı olan odalarda her kafeste dört rat olacak şekilde yerleştirildi. Ratlar standart yem ve musluk suyu ile beslendi. Beslenmelerinde herhangi bir kısıtlama yapılmadı.

Ratlar basit randomizasyon yöntemi ile 7 gruba ayrıldı.

TABLO 5 GRUPLARIN DAĞILIMI VE ORTALAMA AĞIRLIKLARI

Gruplar	Hayvan sayısı	Ortalama ağırlık(gr)±SD
Grup1 Sham Grubu (sadece penektomi)	9	198±20,8
Grup2 İskemik Priapizm (kontrol grubu)	9	195±23
Grup3 İskemik Priapizm+ PFD	10	213±25,6
Grup4 İskemik Priapizm+ PTX	9	199,2±19
Grup5 İskemik priapizm+ DXP	10	202±25,3
Grup6 İskemik priapizm+ PFD+ DXP	10	208±13,9
Grup7 İskemik priapizm+ PTX+ DXP	10	190±23,9

Grup1 kontrol grubu olarak belirlendi. Anestezi altında sadece penektomi yapıldı. Biyokimyasal değerlendirme amacı ile intrakardiyak 5 cc kan alındı ve penektomi materyalleri histolojik olarak değerlendirildi. (Sham grubu).

Grup2'de anestezi altında bir saat priapizm oluşturuldu. Priapizm sonlandırıldıktan sonra otuz dakika iskemi-reperfüzyon hasarı beklenilerek ve tedavi verilmeden penektomi yapıldı. Biyokimyasal değerlendirme amacı ile intrakardiyak kan alındı ve penektomi materyalleri histolojik olarak değerlendirildi.



ŞEKİL 8 ORAL İLAÇLARIN HAZIRLANMASI VE UYGULANMASI

Grup3'te anestezi altında bir saat priapizm oluşturuldu. Priapizm oluşturulmadan hemen önce oral pifenidon (325 mg/kg) gastrik lavaj şeklinde verildi. Dozu önceki iskemi reperfüzyon hasarı çalışmalarında etkili bulunan doza göre ayarlandı.(Kölükçü, Fırat, vd., 2021) Priapizm sonlandırılıp bir saat iskemi-reperfüzyon hasarı için beklendikten sonra sonra penektomi yapıldı. Biyokimyasal değerlendirme amacı ile intrakardiyak kan alındı ve penektomi materyalleri histolojik olarak değerlendirildi.

Grup4'te anestezi altında bir saat priapizm oluşturuldu. Priapizm oluşturulmadan hemen önce oral 100 mg pentoksifilin gastrik lavaj şeklinde verildi. Dozu önceki çalışmalarda en etkili bulunan doza göre ayarlandı.(Erdemir vd., 2014) Priapizm sonlandırılıp bir saat iskemi-reperfüzyon hasarı için beklendikten sonra sonra penektomi yapıldı. Biyokimyasal değerlendirme amacı ile intrakardiyak kan alındı ve penektomi materyalleri histolojik olarak değerlendirildi. Priapizm sonlandırılmadan ölen bir adet rat çalışma dışı bırakıldı.

Grup5'te anestezi altında bir saat priapizm oluşturuldu. Priapizm oluşturulduktan 30 dk sonra 500 mg dekspantenol intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulama yolu ve dozu daha önce rat penil fraktür modelinde en iyi yanıt alınan gruba göre belirlenmiştir.(Yazar vd., 2022) Priapizm sonlandırılıp bir saat iskemi-reperfüzyon hasarı için beklendikten sonra sonra penektomi yapılacaktır. Biyokimyasal değerlendirme amacı ile intrakardiyak kan alındı ve penektomi materyalleri histolojik olarak değerlendirildi.

Grup6'da anestezi altında bir saat priapizm oluşturulacaktır. Priapizm oluşturulmadan hemen önce oral prifenidon (325 mg/kg) ve priapizm oluşturulduktan 30 dk sonra intraperitoneal 500 mg dekspantenol verildi. Priapizm sonlandırılıp bir saat iskemi-reperfüzyon hasarı için beklendikten sonra sonra penektomi yapıldı. Biyokimyasal değerlendirme amacı ile intrakardiyak kan alındı ve penektomi materyalleri histolojik olarak değerlendirildi.

Grup7'de anestezi altında bir saat priapizm oluşturuldu. Priapizm oluşturulmadan hemen önce oral 100 mg pentoksifilin ve priapizm oluşturulduktan 30 dk sonra 500 mg dekspantenol intraperitoneal tedavileri verildi. Priapizm sonlandırılıp bir saat iskemi-reperfüzyon hasarı için beklendikten sonra sonra penektomi yapıldı. Biyokimyasal değerlendirme amacı ile intrakardiyak kan alındı ve penektomi materyalleri histolojik olarak değerlendirildi.

Tüm gruplardaki ratlar penektomi ve kan alımı sonrası eksanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

3.2.Anestezi

Anestezi altında tüm hayvanlara aynı cerrahi işlem uygulandı. Ratların tamamına işlem süresinde anestezi ve analjezi 50 mg/kg ketamin ile 5 mg/kg ksilazin birlikte intramusküler yolla kullanımı sağlandı. Anestezi uygulanıp stabilizasyon sağlandıktan sonra alt abdominal bölge ve penis çevresi traş edilerek cerrahi işlemlere başlandı.



ŞEKİL 9 ANESTEZİ UYGULAMASI

3.3. İskemik Priapizm Modelinin Oluşturulması ve Reperfüzyon hasarı

İskemik priapizm Şanlı modeli esas alınarak 50 cc'lik çam uçlu irrigasyon enjektörünün ucu flask penisin tabanına uyum sağlaması için kesildi. Penise vakum uygulanmadan önce, 14 Fr foley kateterlerden 2 mm'lik dilimler halinde kesilen daraltıcı bant, enjektörün ucuna yerleştirildi. Daha sonra enjektörün ucu penis tabanına yerleştirilerek sıçan penisinde ereksiyonun sağlanması için yavaşça geri çekildi. Yeterli ereksiyon sağlandıktan sonra daraltma bandı enjektörün ucundan kaydırılarak penis tabanına yerleştirildi. Böylece iskemik priapizm modeli oluşturulmuş oldu.(Erkanlı Senturk vd., 2013a) İskemi süresi daha önceki çalışmalardan farklı olarak iki saat olarak belirlenmiştir. Tüm gruplarda iskemi sonlandırıldıktan hemen sonra hemen penektomi yapılmadan, iskemi-reperfüzyon hasarı oluşması için bir saat beklendi.



ŞEKİL 10 KONSTRIKTÖR BANT YÖNTEMİ İLE PRIAPİZM MODELİ OLUŞTURMA



ŞEKİL 11 PENEKTOMİ İŞLEMİ

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal analizlerin tüm süreçleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında grup bilgilerinden habersiz Biyokimya uzmanı tarafından yürütüldü. Ratlardan alınan 5-6 cc 'lik sistemik kan örnekleri antikoagülan

içermeyen biyokimya tüplerine yerleştirildi. Kan örnekleri 15 dk oda koşullarında bekletildikten sonra; +4 derece 4000 rpm 'de 15 dakika santrifüj edilerek biyokimya tüplerinde -20°C 'de saklandı. Kan örneklerinde antiinflamatuvar etkileri değerlendirmek için IL-1 β ve IL-10; antioksidan etkileri değerlendirmek için Total Oksidatif Status (TOS), Total Antioksidatif Status (TAS), Malonildialdehit MDA; nitrik oksit sistem üzerine etkileri değerlendirmek için eNOS düzeyleri ELISA kiti kullanılarak araştırılması planlandı.

Serum homojenatlarında IL-1 β düzeyleri enzyeme-linked immunosorbent assay ELISA yöntem kullanan kitlerle (A.B.T. TM, Katalog No: ABT1074Ra) belirlendi. Serum IL-1 β düzeyleri pg/ml olarak ifade edildi.

Serum homojenatlarında IL-10 düzeyleri enzyeme-linked immunosorbent assay ELISA yöntem kullanan kitlerle (A.B.T. TM, Katalog No: ABT3187Ra) belirlendi. Serum IL-10 düzeyleri pg/ml olarak ifade edildi.

Serum homojenatlarında eNOS düzeyleri enzyeme-linked immunosorbent assay ELISA yöntem kullanan kitlerle (A.B.T. TM, Katalog No: ABT1421Ra) belirlendi. Serum eNOS düzeyleri pg/ml olarak ifade edildi.

Serum homojenatlarında MDA düzeyleri enzyeme-linked immunosorbent assay ELISA yöntem kullanan kitlerle kit (A.B.T. TM, Katalog No: ABT10165Ra) belirlendi. Serum eNOS düzeyleri ng/ml olarak ifade edildi.

Serum homojenatlarında TOS düzeyleri enzyeme-linked immunosorbent assay ELISA yöntem kullanan kitlerle kit (Elabscience, Katalog No: E-BC-K802-M) belirlendi. Serum TOS düzeyleri mEquiv./L olarak ifade edildi

Serum homojenatlarında TAS düzeyleri enzyeme-linked immunosorbent assay ELISA yöntem kullanan kitlerle (Elabscience, Katalog No: E-BC-K801-M) belirlendi. Serum TAS düzeyleri mmol/L olarak ifade edildi.

3.5.Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme Necmettin Erbakan üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji laboratuvarında grup bilgilerinden habersiz, deneyimli bir patolog tarafından incelendi. Penektomi sonrası kavernoza dokular histopatolojik inceleme için %10'luk neutral buffered formalin solüsyonu ile tespit edildikten sonra ototeknikonla (Leica ASP300S, Germany) rutin doku takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü.

Mikrotomla(Leica RM2245, Germany) ortalama 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson Trikrom (MTK) boyamaları uygulandı.

Tüm prepratlar ışık mikroskobu (Olympus BX53, Japan) ile incelendi. Mikroskopik fotoğraflar mikroskoba entegre kamera (Olympus SC50, Japan) ile çekildi. İnceleme ile her bir örnek vazokonjesyon, inflamasyon, deskuamasyon, ödem ve tunica albuginea da ayrılma/hemoraji kategorilerine göre değerlendirilerek puanlandı. Bu parametrelerin varlığı 0 ile 3 arasında yarı-kantitatif olarak şu şekilde puanlanmıştır: 0: normal, 1: hafif, 2: orta ve 3: şiddetli.

3.6.İstatistiksel İnceleme Yöntemi

Araştırmada verilerin istatistiksel analizi SPSS programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı özelliklerini değerlendirmek için ortalama \pm standart sapma kullanıldı. Normallik dağılımı çarpıklık ve basıklık kat sayısı hesaplanarak değerlendirildi. -2 ve +2 arasında çarpıklık ve basıklık kat sayıları normal dağılım kabul edildi. Biyokimyasal ve patolojik değerlerde Priapizm iskemi reperfüzyon modelinin etkinliği Sham grubu (grup1) ve Kontrol grubu (grup2) Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tedavi grupları kontrol grubu ve kendi içlerinde kıyaslandı. İki den fazla grup arasındaki normal dağılıma sahip değerler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post hoc (Tukey HSD ve Games Howel) analiz kullanarak değerlendirildi. Grupların varyanslarının homojenliği Leven testi ile değerlendirildi. Sürekli değişken karşılaştırmalarında normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testinin ardından farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Mann-Whitney U testleri ile çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edilmesi planlandı.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

IL-1 β değeri grup1 (sham grubu) serum ortalama 29,56 pg/ml, grup2 (kontrol grubu)'de 77,46 pg/ml olarak ölçüldü. Serum ortalama IL-10 değerleri grup1'de 94,98 pg/ml, grup2'de 141,87 pg/ml olarak ölçüldü. serum ortalama MDA değerleri grup1'de 173,11 ng/ml, grup2'de 253,93 ng/ml olarak ölçüldü. Serum ortalama TOS değerleri grup1'de 24,08 Equiv./L, grup2'de 20,38 Equiv./L; serum ortalama TAS değerleri grup1'de 0,32 mmol/L, grup2'de 0,43 mmol/L olarak ölçüldü. Serum ortalama eNOS değerleri grup1'de 157,10 pg/ml, grup2'de 226,3 pg/ml olarak ölçüldü. Deney modelinin etkinliği grup1 ve grup2'deki biyokimyasal değerler Mann-Whitney U testi kullanarak değerlendirildi. Diğer tedavi grupları kontrol grubu ile kıyaslandı.

TABLO 6 SERUM ÖRNEKLERİNİN BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

	Gruplar	n (sayı)	Ortalama± Standart sapma	Median (min-max)
IL-1 β	I (Sham)	9	29,56±2,13	27,20 (22,20-39,70)
	II (Kontrol)	9	77,46±9,24	86,80 (108,90-38,60)
	III (PFD)	10	35,58±3,96	33,55 (64,90-23,10)
	IV (PTX)	9	29,08±2,60	26,50 (45,60-21,70)
	V (DXP)	10	47,91±5,71	46,35 (74,80-22,30)
	VI (PFD+DXP)	10	71,32±9,27	69,30 (114,90-23,40)
	VII(PTX+DXP)	10	34,12±3,32	30,00 (54,30-23,30)
IL-10	I (Sham)	9	134,83±32,75	87,00 (78,90-179,50)
	II (Kontrol)	9	91,91±15,63	86,30 (73,00-121,80)
	III (PFD)	10	112,02±23,44	105,55 (81,70 -155,20)
	IV (PTX)	9	141,87±31,58	147,20 (93,80-180,60)
	V (DXP)	10	102,38±23,30	92,95 (79,70-150,10)
	VI (PFD+DXP)	10	95,80±16,03	89,80 (78,80-123,70)
	VII(PTX+DXP)	10	114,48±29,93	108,00 (82,00-164,00)
MDA	I (Sham)	9	173,11±12,96	173,70 (92,40-158,50)
	II (Kontrol)	9	253,93±20,55	250,40 (288,60-230,20)
	III (PFD)	10	179,24±12,65	175,80 (202,10-163,20)
	IV (PTX)	9	197,87±14,72	199,20(214,70-175,80)
	V (DXP)	10	222,15±18,78	214,40 (252,20-202,50)
	VI (PFD+DXP)	10	182,51±16,57	186,05 (157,50-201)
	VII(PTX+DXP)	10	211,71±20,6	211,35 (183-245,70)
TOS	I (Sham)	9	24,08±0,86	24,90 (27,10-19,90)
	II (Kontrol)	9	20,38±0,70	19,80 (25,30-18,20)
	III (PFD)	10	20,11±0,81	19,75 (24,50-16,40)
	IV (PTX)	9	22,68±1,08	21,80 (27,50-18,80)
	V (DXP)	10	19,21±1,16	18,55 (28,90-14,70)
	VI (PFD+DXP)	10	19,38±1,15	18,85 (26,90-14,80)
	VII(PTX+DXP)	10	22,12±0,80	22,05 (26,20-17,90)

TABLO 6 (DEVAMI) SERUM ÖRNEKLERİNİN BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

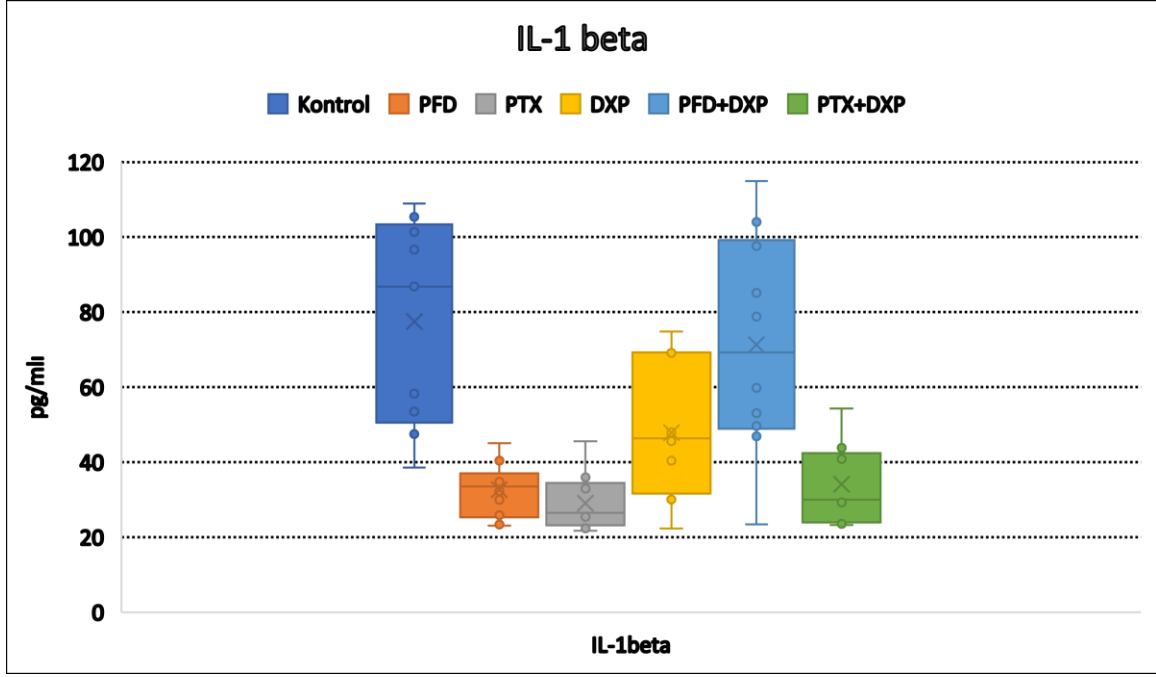
TAS	I (Sham)	9	0,32±0,02	0,33 (0,25-0,44)
	II (Kontrol)	9	0,43±0,05	0,41 (0,29-0,82)
	III (PFD)	10	0,33±0,02	0,31 (0,26-0,50)
	IV (PTX)	9	0,33±0,02	0,32 (0,24-0,46)
	V (DXP)	10	0,51±0,10	0,31 (0,25-1,01)
	VI (PFD+DXP)	10	0,49±0,03	0,49 (0,32-0,62)
	VII(PTX+DXP)	10	0,39±0,02	0,41 (0,29-0,51)
eNOS	I (Sham)	9	157,10±8,38	158,30 (122,00-198,30)
	II (Kontrol)	9	226,23±17,14	206,50 (143,70-288,60)
	III (PFD)	10	184,60±10,34	186,05 (147,00-253,30)
	IV (PTX)	9	149,63±14,91	135,80 (120,10-260,90)
	V (DXP)	10	191,40±12,84	185,00 (122,80-262,10)
	VI (PFD+DXP)	10	219,13±13,76	225,40 (122,30-270,60)
	VII(PTX+DXP)	10	180,26±13,09	167,55 (134,40-266,80)

Serum ortalama IL-1 β değerleri tedavi gruplarında; grup3 (pfd)'te 35,58 pg/ml, grup4 (ptx)'te 29,08 pg/ml, grup5 (dpx)'te 47,91 pg/ml, grup VI (pfd+dpx)'da 71,32 pg/ml, grup7 (ptx+dpx)'da 34,12 pg/ml olarak hesaplandı. Grup2'nin grup3, grup4 ve grup7'ten anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. (sırası ile P₂₋₃=0,01 P₂₋₄=0,006 ve P₂₋₇=0,012) Ayrıca grup VI; grup3, grup IV ve grup7'den ten anlamlı olarak yüksek tespit edildi. (P₃₋₆=0,021 , P₄₋₆=0,012 ve P₆₋₇=0,027)

TABLO 7 IL-1B P DEĞERLERİ TABLOSU

	p	Değer
IL-1β	P ₁₋₂	<0,001*
	P ₂₋₃	0,01
	P ₂₋₄	0,006
	P ₂₋₇	0,012
	P ₃₋₆	0,021
	P ₄₋₆	0,012
	P ₆₋₇	0,027

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) post-hoc Games Howel
*Mann Whitney-U



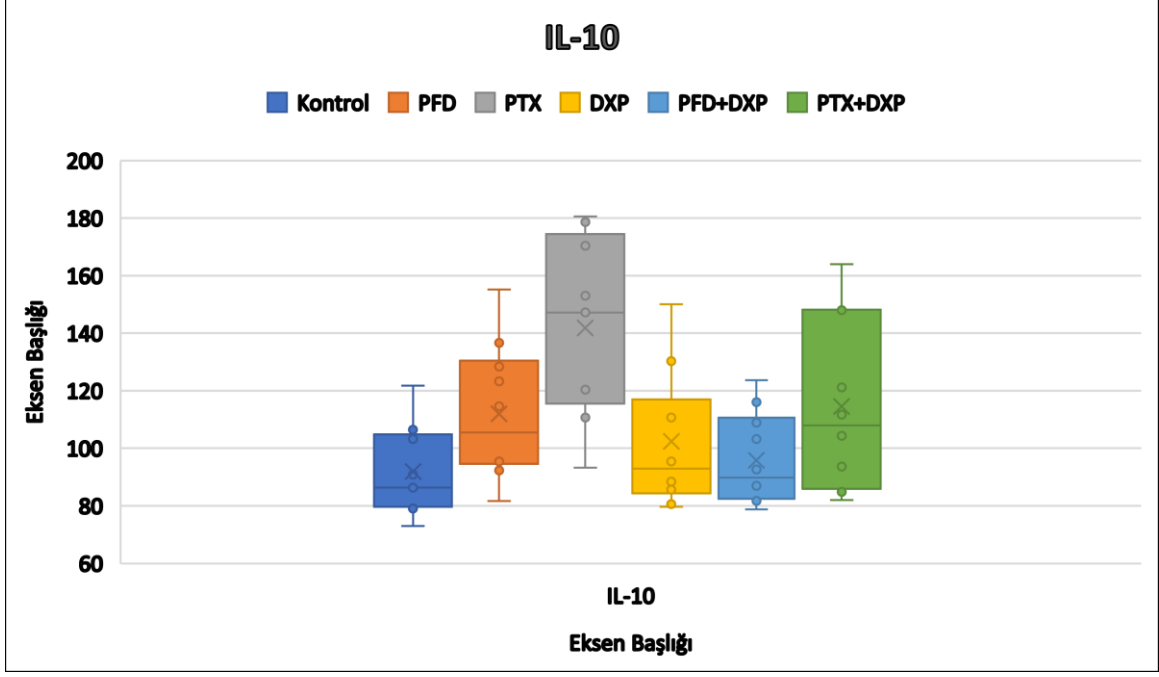
ŞEKİL 12 IL-1BETA BOX-PLOT GRAFİĞİ

Serum ortalama IL-10 değerleri tedavi gruplarında; grup3 (pfd)'te 112,02 pg/ml, grup4 (ptx)'te 141,87 pg/ml, grup5 (dpx)'te 102,38 pg/ml, grup VI (pfd+dpx)'da 95,80 pg/ml, grup7 (ptx+dpx)'da 114,48 pg/ml olarak hesaplandı. Grup2'nin grup4 'ten anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi. ($p_{2-4}=0,001$) Ayrıca grup4 grup5 ve grup6'dan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. ($p_{4-5}=0,010$ ve $p_{4-6}=0,002$)

TABLO 8 IL-10 P DEĞERLER TABLOSU

	p	Değer
IL-10	P1-2	0,016*
	P2-4	0,002
	P2-7	0,026
	P4-6	0,021

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) post-hoc Games Howel
*Mann Whitney-U



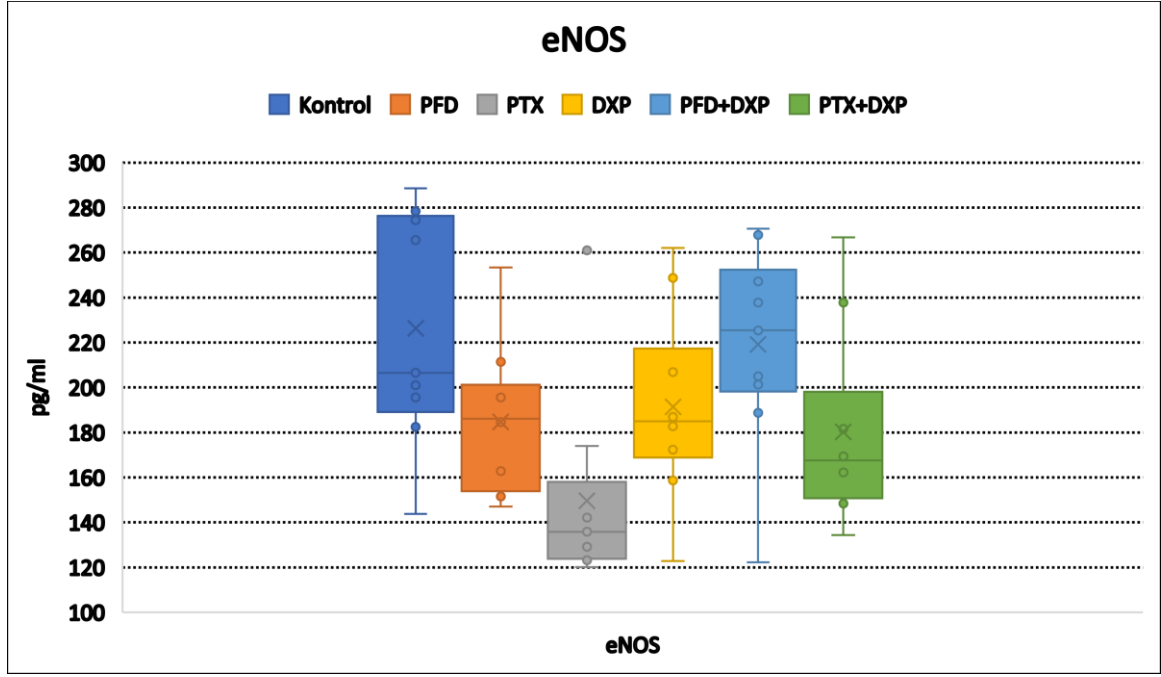
ŞEKİL 13 SERUM IL-10 DEĞERLERİ BOX-PLOT GRAFİĞİ

Serum ortalama eNOS değerleri tedavi gruplarında; grup3 (pfd)'te 184,60 pg/ml, grup4 (ptx)'te 149,63 pg/ml, grup5 (dxd)'te 191,40 pg/ml, grup VI (pfd+dxd)'da 219,13 pg/ml, grup7 (ptx+dxd)'da 134,40 pg/ml olarak hesaplandı. Grup2 değeri grup IV ve grup7'den anlamlı olarak yüksek bulundu. ($P_{2-4}=0,01$ ve $P_{2-7}=0,035$) Grup3 grup4 ve grup6'dan ($P_{3-4}=0,010$ ve $P_{3-6}=0,035$) grup4 grup5'ten ($P_{4-5}=0,028$); grup6 grup4 ve grup VII'den ($P_{4-6}=0,013$ ve $P_{6-7}=0,035$) grup7 grup IV'ten ($P_{4-7}=0,028$) anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

TABLO 9 eNOS P DEĞERLERİ TABLOSU

	p	Değer
eNOS	P_{1-2}	0,003
	P_{2-4}	0,01
	P_{2-7}	0,035
	P_{3-4}	0,012
	P_{3-6}	0,035
	P_{4-5}	0,028
	P_{4-6}	0,013
	P_{6-7}	0,035
	P_{4-7}	0,028

Kruskal Wallis-H post-hoc Mann Whitney-U



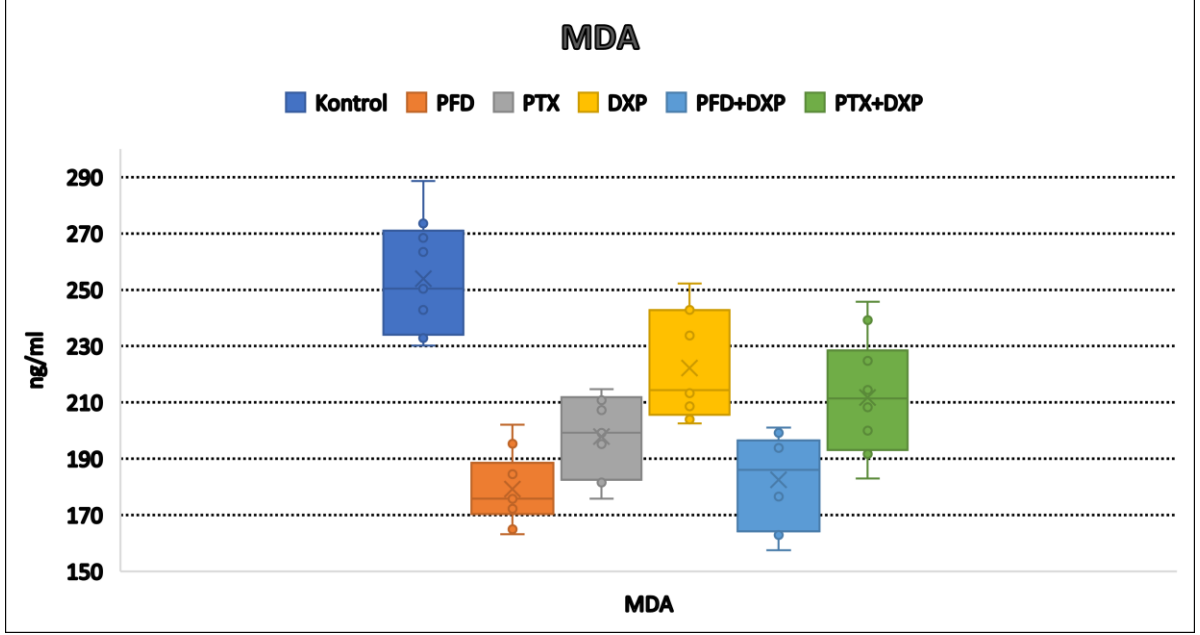
ŞEKİL 14 ENOS DEĞERLERİ BOX-PLOT GRAFİĞİ

Serum ortalama MDA değerleri tedavi gruplarında; grup3 (pfd)'te 179,24 ng/ml, grup4 (ptx)'te 197,87 ng/ml, grup5 (dpx)'te 222,15 ng/ml, grup VI (pfd+dpx)'da 182,51 ng/ml, grup7 (ptx+dpx)'da 211,71 ng/ml olarak hesaplandı. Grup II tüm gruplardan yüksek tespit edildi. ($p < 0,0001$) Grup3 MDA değerleri grup5 ve grup7'den anlamlı olarak düşük izlendi. ($P_{3-5} < 0,001$ $P_{3-7} = 0,002$) Grup4 grup5'ten anlamlı olarak düşük izlendi. ($P_{4-5} = 0,044$) Grup6; grup5 ve grup7'den anlamlı olarak düşük izlendi. ($P_{5-6} = 0,003$ ve $P_{6-7} < 0,001$)

TABLO 10 MDA P DEĞERLERİ TABLOSU

	p	Değer
MDA	$P_{2-3,4,5,6,7}$	$< 0,001$
	P_{3-5}	$< 0,001$
	P_{3-7}	0,002
	P_{4-5}	0,044
	P_{5-6}	0,003
	P_{6-7}	$< 0,001$

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) post-hoc Turkey HSD

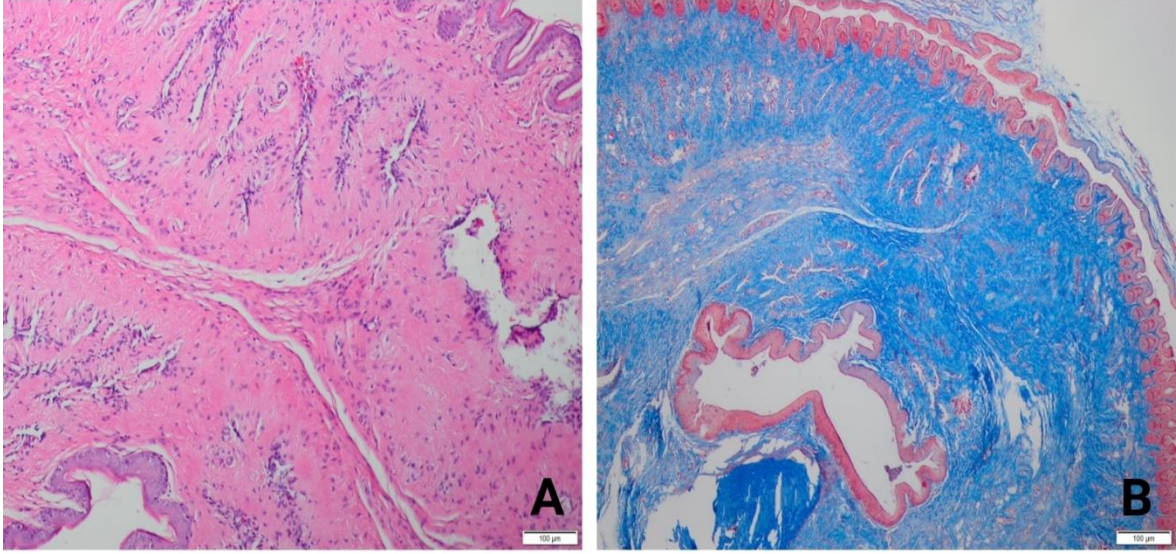


ŞEKİL 15 SERUM MDA DEĞERLERLERİ BOX-PLOT GRAFİĞİ

Serum ortalama TOS değerleri tedavi gruplarında; grup3 (pfd)'te 20,11 Equiv./L, grup4 (ptx)'te 22,68 Equiv./L, grup5 (dxd)'te Equiv./L, grup VI (pfd+dxd)'da Equiv./L, grup7 (ptx+dxd)'da Equiv./L olarak hesaplandı. Serum ortalama TAS değerleri tedavi gruplarında; grup3 (pfd)'te 0,33 mmol/L, grup4 (ptx)'te 0,33 mmol/L, grup5 (dxd)'te 0,51 mmol/L, grup VI (pfd+dxd)'da 0,49 mmol/L, grup7 (ptx+dxd)'da 0,39 mmol/L olarak hesaplandı. Serum TAS ve TOS değerleri için Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı için tedavi grupları arasında kıyaslama yapılmadı.

4.2.Histopatolojik Bulgular

Deney modelinin etkinliğinin değerlendirilmesi için grup1 (sham grubu) ve grup2 (kontrol) patoloji skorları karşılaştırıldı. Kontrol grubu toplam patoloji skoru Sham grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0,001$) Sham grubu ortalama vazokonjesyon skoru 0,33, kontrol grubu 1,78 olarak hesaplandı. Sham grubunda İnflamasyon, deskuamasyon, ödem ve tunica albugineada ayrılma görülmezken, kontrol grubunda inflamasyon 1,56; deskuamasyon 1,44; ödem 2,22; tunica albugineada ayrılma 1,11 olarak hesaplandı.



ŞEKİL 16 NORMAL PENİS DOKULARININ HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNÜMÜ

A: Sham grubu normal penis dokular H/E (100x)

B: Sham grubu normal penis dokularu MTK (40x)

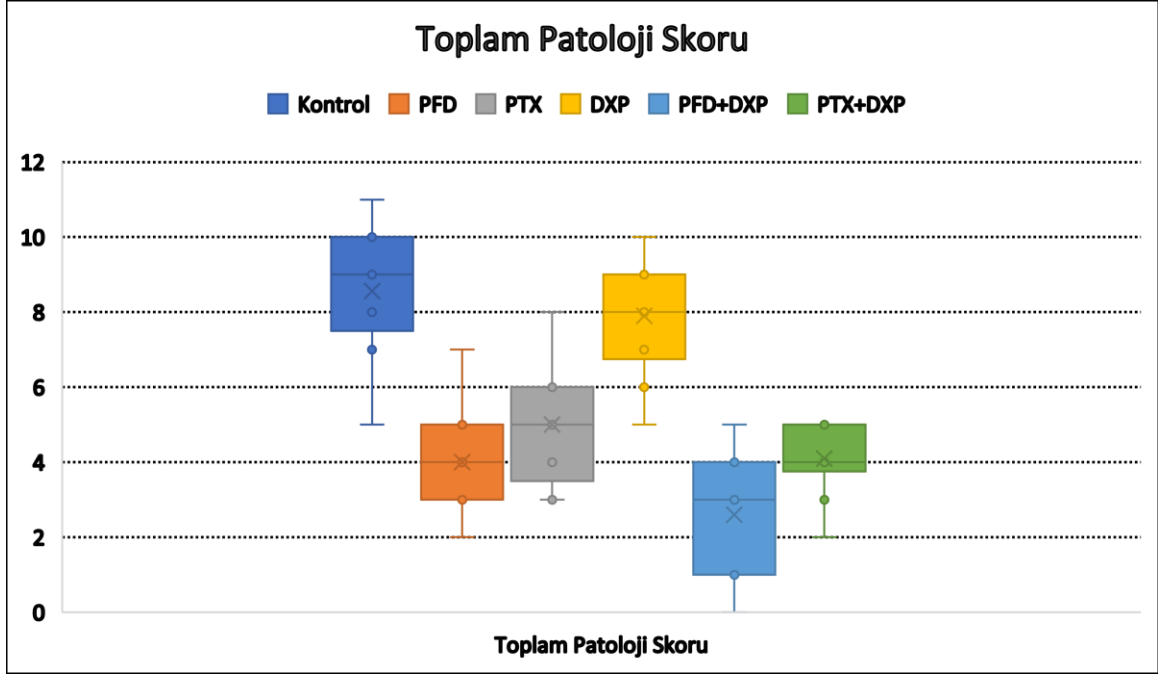
TABLO 11 PENEKTOMİ MATERYALLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

	Gruplar	n (sayı)	Ortalama± Standart sapma	Median (min-max)
Vazokonjesyon	I (Sham)	9	0,33±0,5	0(0-1)
	II (Kontrol)	9	1,78±0,67	2(1-3)
	III (PFD)	10	1,30±0,67	1(1-3)
	IV (PTX)	9	1,78±0,67	1 (1-3)
	V (DXP)	10	1,40±0,52	1 (1-2)
	VI (PFD+DXP)	10	0,90±0,57	0 (0-2)
	VII(PTX+DXP)	10	1,40±0,52	1 (1-2)
İnflamasyon	I (Sham)	9	0	0
	II (Kontrol)	9	1,56±0,53	2 (1-2)
	III (PFD)	10	0,6±0,52	1 (0-1)
	IV (PTX)	9	1±0	1 (1-1)
	V (DXP)	10	0,9±0,57	1 (0-2)
	VI (PFD+DXP)	10	0,6±0,52	1 (0-1)
	VII(PTX+DXP)	10	0,1±0,3	0 (0-1)
Deskuamasyon	I (Sham)	9	0	0
	II (Kontrol)	9	1,44±0,53	1 (1-2)
	III (PFD)	10	0,1±0,32	0 (0-1)
	IV (PTX)	9	0,22±0,44	0 (0-1)
	V (DXP)	10	1±0,47	1 (0-2)
	VI (PFD+DXP)	10	0,1±0,32	0 (0-1)
	VII(PTX+DXP)	10	0,1±,32	0 (0-1)

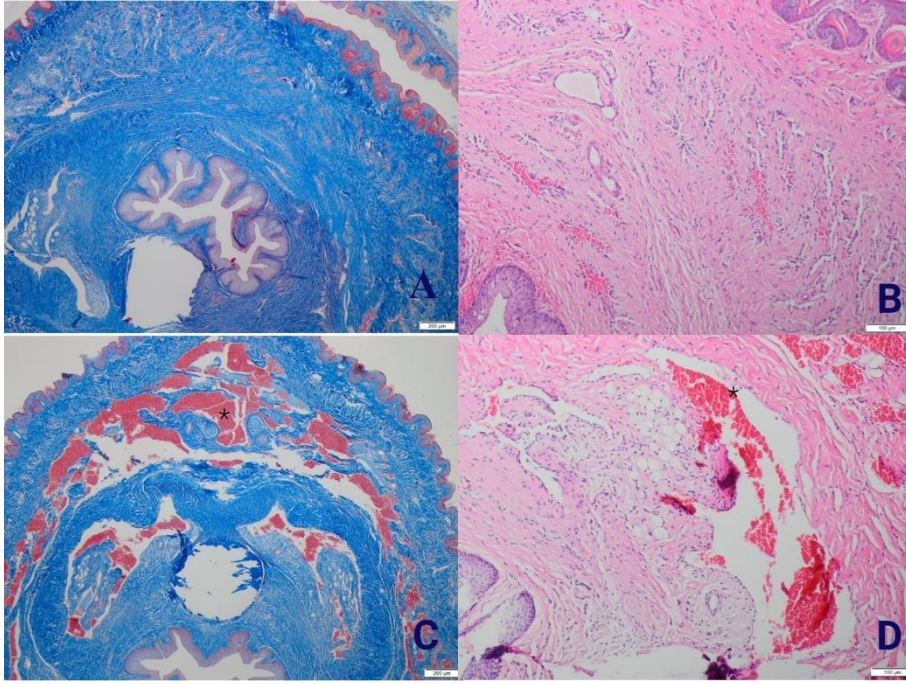
Tablo 11(devamı) Penektomi materyallerinin histopatolojik olarak Değerlendirilmesi

Ödem	<i>I (Sham)</i>	9	0	0
	II (Kontrol)	9	2,22±0,44	2 (2-3)
	III (PFD)	10	1,50±0,53	1,5 (0-2)
	IV (PTX)	9	1,33±0,87	1 (0-3)
	V (DXP)	10	1,80±0,42	2 (1-2)
	VI (PFD+DXP)	10	0,70±0,48	1 (0-1)
	VII(PTX+DXP)	10	1,40±0,52	1 (1-2)
Tunika albugineada ayrılma	I (Sham)	9	0	0
	II (Kontrol)	9	1,22±0,46	1 (1-2)
	III (PFD)	10	0,5±0,53	0,5 (0-1)
	IV (PTX)	9	0,67±0,50	1 (0-1)
	V (DXP)	10	1,50±0,71	2 (0-2)
	VI (PFD+DXP)	10	0,30±0,48	0 (0-1)
	VII(PTX+DXP)	10	1±0,82	1 (0-2)
Toplam patoloji skoru	I (Sham)	9	0,33±0,50	0 (0-1)
	II (Kontrol)	9	8,56±1,81	9 (5-11)
	III (PFD)	10	4±1,41	4 (2-7)
	IV (PTX)	9	5±1,58	5 (3-8)
	V (DXP)	10	7,90±1,52	8 (5-10)
	VI (PFD+DXP)	10	2,60±1,71	3 (0-5)
	VII(PTX+DXP)	10	4,10±0,99	4 (2-5)

Patoloji skorlarının grup içerisindeki toplamı Toplam patoloji skoru olarak ayrı bir satırda hesaplandı. Gruplardaki ortalamaları; sham grubu 0,33, kontrol grubu 8,56, grup3 4, grup4 5, grup5 7,9, grup6 2,60 grup7 4,10 olarak hesaplandı. Toplam patoloji skoru normal dağılım gösterdiğinden gruplar arasında farkı değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post hoc (Turkey HSD ve Games Howel) analizleri kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. ($p<0,001$) Toplam patoloji skoru kontrol grubunda grup5 ($p=0,935$) hariç diğer tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. (hepsi $<0,001$) Ayrıca grup5 puanı kontrol grubu hariç diğer gruplardan yüksek olduğu gözlemlendi. (sırası ile $p<0,001$ $p=0,01$ $p<0,001$ $p<0,001$)

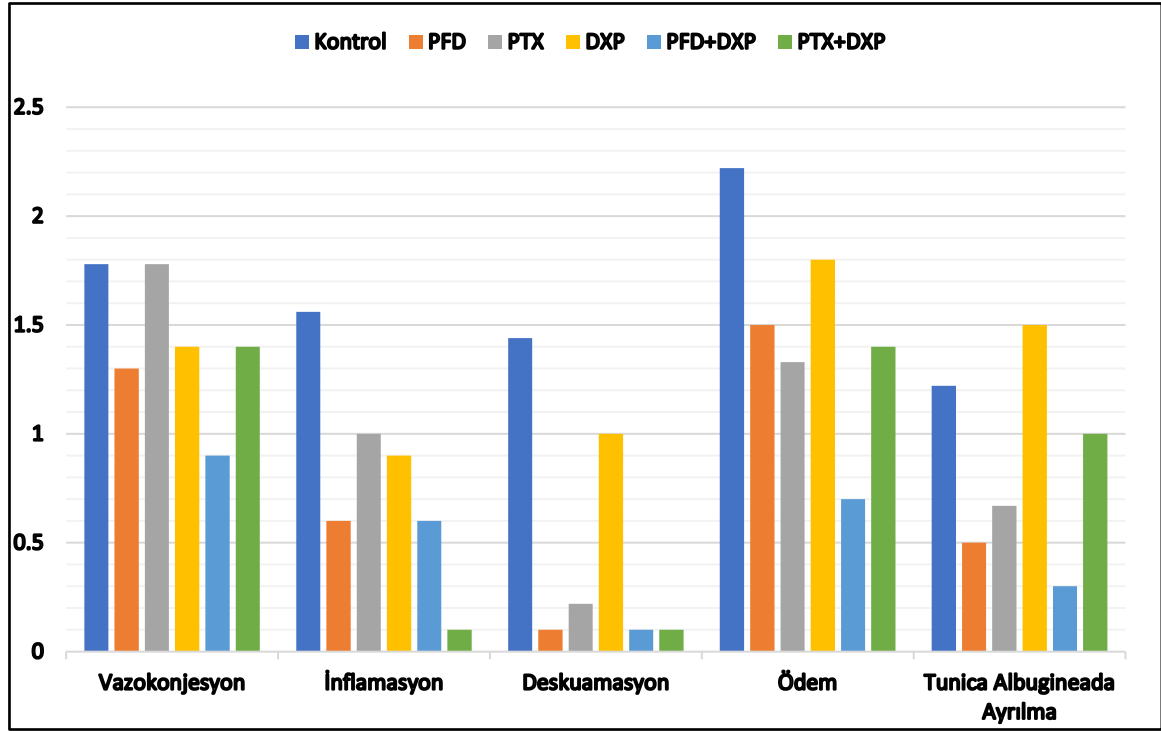


ŞEKİL 17 TOPLAM PATOLOJİ SKORU BOX-PLOT GRAFİĞİ



ŞEKİL 18 VAZOKONJESYON HISTOPATOLOJİK GÖRÜNÜMÜ

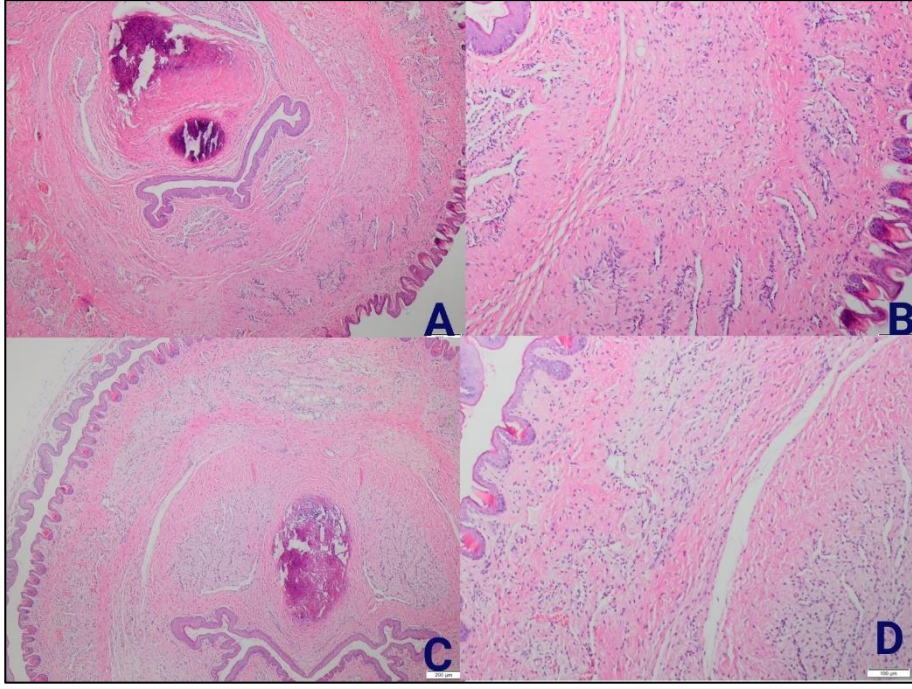
A: Grup4 konjesyonsuz görünüm MTK (40x) B:Grup4 konjesyonsuz görünüm H&E (100x)
 C:Grup2 yoğun vazokenjesyon görünüm MTK (40x) D:Grup2 yoğun vazokenjesyon görünüm H&E (100x) *



ŞEKİL 19 PATOLOJİK DEĞERLER ORTALAMA ÇUBUK GRAFİĞİ

(0: normal, 1: hafif, 2: orta ve 3: şiddetli)

Vazokonjesyon kategorisinde ortalama değerler; grup3'te 1,30 grup4'te 1,78, grup5'te 1,40, grup6'da 0,9 grup7'de 1,40 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun grup6'dan istatistiksel olarak yüksek olduğu diğer grupların benzer olduğu testpit edildi. ($p_{2-6}=0,017$)



ŞEKİL 20 İNFLAMASYONUN HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNÜMÜ

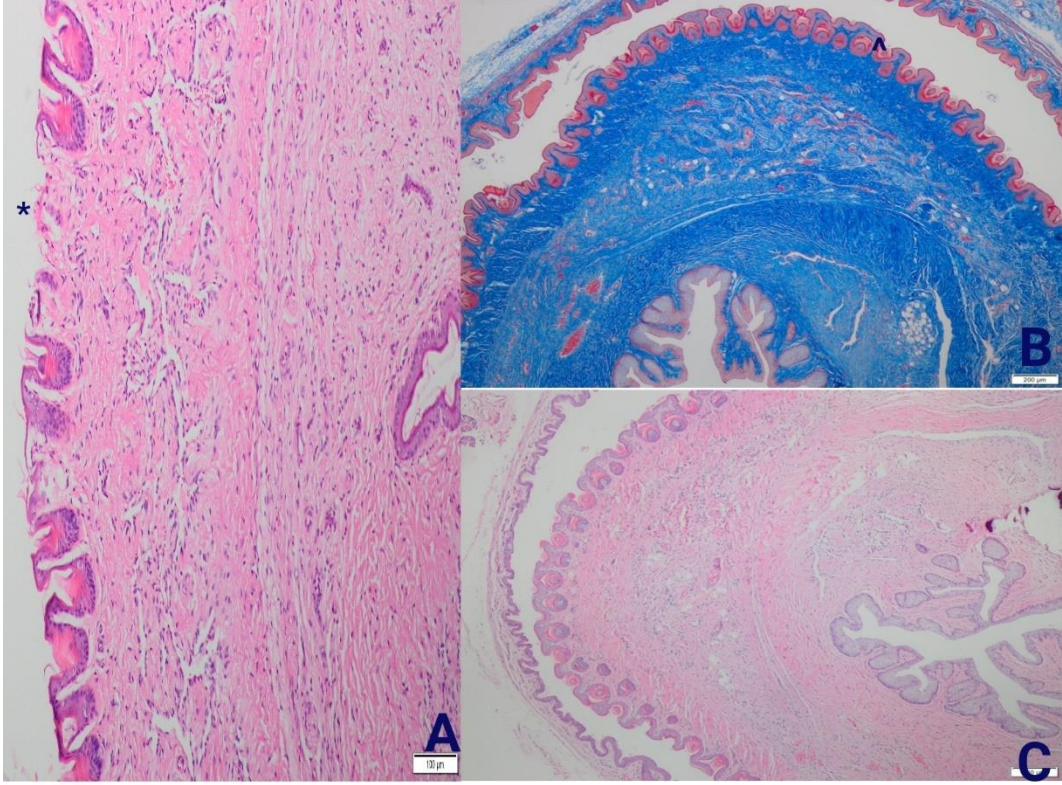
A: Grup3 İnflamasyonsuz görünüm H&E (40x) B:Grup3 inflamasyonsuz görünüm H&E (100x) C:Grup5 inflame görünüm H&E (40x) D:Grup5 inflame görünüm H&E (100x)

İnflamasyon kategorisinde ortalama değerler; grup3'te 0,6, grup4'te 1, grup5'te 0,9, grup6'da 0,6, grup7'de 0,1 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun grup3, grup5, grup6 ve grup VII'den yüksek olarak tespit edildi. (sırası ile $P_{2-3}=0,006$ $P_{2-4}=0,043$ $P_{2-6}=0,006$ $P_{2-7}<0,001$) Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ayrıca Grup4 grup VII'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($P_{4-6}<0,001$)

TABLO 12 İNFLAMASYON P DEĞERLERİ TABLOSU

	p	Değer
İnflamasyon	P_{2-3}	0,006
	P_{2-4}	0,043
	P_{2-6}	0,006
	P_{2-7}	<0,001
	P_{4-6}	<0,001

Mann Whitney-U



ŞEKİL 21 DESKUAMASYONUN HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNÜMÜ

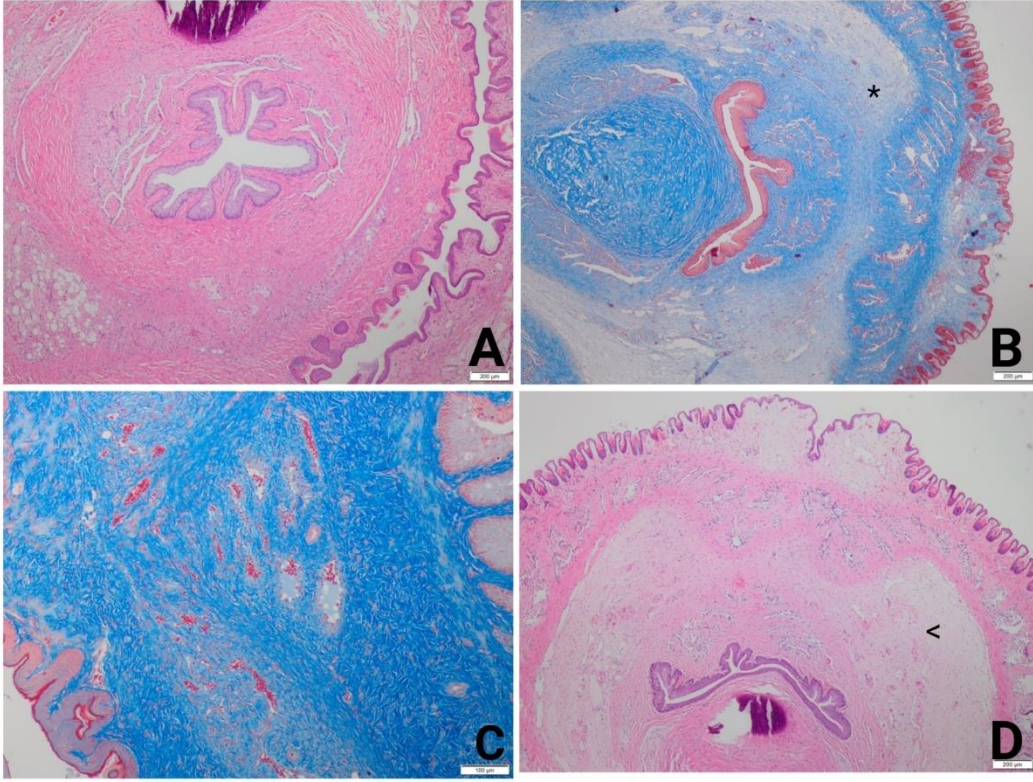
A: Grup5 Dekuame olmuş epitel H&E (100x) B:Grup7 deskuamasyon görünmeyen epitel görünüüm MTK (40x) C:Grup7 deskuamasyon görünmeyen epite H&E (40x)*

Deskuamasyon kategorisinde ortalama değerler; grup3'te 0,1 grup4'te 0,22, grup5'te 1, grup6' ve grup7'de 0,1 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun grup3, grup4, grup6 ve grup7'den yüksek olduğu tespit edildi. (sırası ile $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{2-6}<0,001$ $p_{2-7}<0,001$) Ayrıca grup5; grup3, grup4, grup6 ve grup7'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p=0,001$ $p=0,008$ $p=0,001$ $p=0,001$)

TABLO 13 DESKUAMASYON P DEĞERLERİ TABLOSU

	p	Değer
Deskuamasyon	P_{1-2}	<0,001
	p_{2-3}	<0,001
	p_{2-4}	0,001
	p_{2-6}	<0,001
	p_{2-7}	<0,001

Mann Whitney-U



ŞEKİL 22 ÖDEM HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNÜM

*A: Grup6 ödem olmayan görünüm H&E (40x) B:Grup3 ödematöz görünüm * MTK (40x)
C:Grup6 ödem olmayan görünüm H&E (100x) D:Grup5 ödematöz görünüm < H&E (100x)*

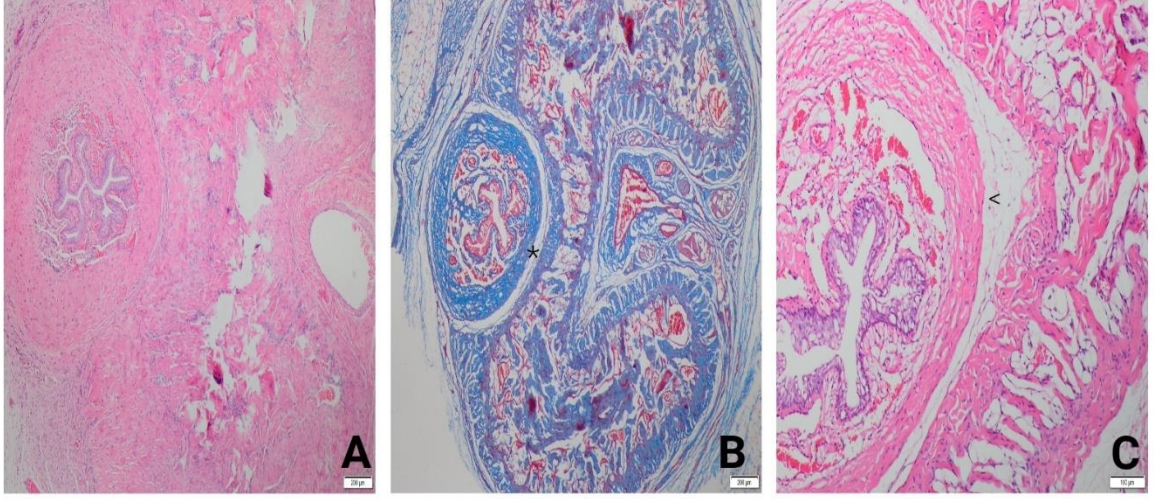
Ödem kategorisinde ortalama değerler; grup3'te 1,50 grup4'te 1,33, grup5'te 1,80, grup6'da 0,7 grup7'de 1,40 olarak hesaplandı. Grup2; grup3, grup4, grup6 ve grup7'den anlamlı olarak yüksek izlendi. ($P_{2-3}=0,022$ $P_{2-4}=0,024$ $P_{2-6}<0,001$ $P_{2-7}=0,01$) Grup III ve grup5 grup VI'dan yüksek bulundu. ($P_{3-5}=0,011$ $P_{3-6}<0,001$) Ayrıca grup5 grup7'den; grup7 grup6'dan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p_{5-7}=0,015$ $p_{6-7}=0,029$)

TABLO 14 ÖDEM P DEĞERLERİ TABLOSU

	p	Değer
Ödem	P_{2-3}	0,022
	P_{2-4}	0,024
	P_{2-6}	<0,001
	P_{2-7}	0,01
	P_{3-5}	0,011
	P_{3-6}	<0,001

	P ₅₋₇	0,015
	P ₆₋₇	0,029

Mann Whitney-U



ŞEKİL 23 TUNİKA ALBUGİNEADA AYRILMA

A: Grup3 normal tunika albuginea görünümü H&E (40x) B:Grup5 ayrılmış tunika albuginea görünümü * MTK (40x) C:Grup5 ayrılmış tunika albuginea görünümü H&E (100x)

Tunika albugineada ayrılma kategorisinde ortalama değerler; grup3'te 0,5, grup4'te 0,67, grup5'te 1,50, grup6'da 0,30 grup7'de 1 olarak hesaplandı. Kontrol grubu grup3 ve grup6'dan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. (P₂₋₃=0,022 ve P₂₋₄=0,003) Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup5; grup4 grup6'dan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (P₄₋₅=0,017 P₅₋₆=0,002)

TABLO 15 TUNİKA ALBUGİNEADA AYRILMA P DEĞERLERİ TABLOSU

	p	Değer
Tunica Albugineada ayrılma	P ₂₋₃	0,022
	P ₂₋₄	0,003
	P ₄₋₅	0,0017
	P ₅₋₆	0,002

Mann Whitney-U

5. TARTIŞMA

Priapizm; penisin tūmesansını, sertliğini ve detūmesansını kontrol eden vazokonstrūktif ve vazorelaksatif mekanizmaların bozulması nedeniyle ereksiyonun uzaması olarak tanımlanabilir. İskemik priapizm, kavernöz kan akışının az olduğu veya hiç olmadığı, ağrılı ve devam eden rijid ereksiyon anlamına gelir. Kavernöz kan gazında hipoksi, hiperkarbi ve asidoz gelişir.(G. A. Broderick vd., 2010) İskemik priapizmde düz kasta; 12 saat sonra ultrastrūktürel değişiklik olarak interstisyel ödem, 24 saat sonra fokal nekroz ve sinüzoidal endotel hücre hasarı ortaya çıkar. İskeminin devam etmesi durumunda 48 saat sonra düz kas hücrelerinde nekroz ve fibroblast benzeri hücrelere transformasyon meydana gelir. Priapizm tedavi edilmezse (>24 saat) kavernöz düz kasta nekroz, geri dönüşümsüz korporal fibrozis ve kalıcı erektil disfonksiyon ortaya çıkar.(Costa vd., 2010) Priapizm tedavisinin temel amacı; en kısa zamanda ağrısız bir şekilde penil detūmesansı sağlanması, normal kan akışının elde edilmesi ve geri dönüşümsüz etiklerden hastayı korumaktır. İlk basamak tedavide parlak kırmızı arteriyal kan görülene kadar kavernozal aspirasyon ve intrakavernozal sempatomimetik ilaçların uygulanması önerilmektedir. Başarısız olunması durumunda şant cerrahileri ve 48 saati geçen olgularda penil protez implantasyonu önerilmektedir.(Jones vd., 2024) Kulmala ve ark. priapizm süresi <24 saat olan olgularda erektil disfonksiyon oranının %8 olduğunu, 7 günden uzun süren olgularda ise bu oranın %78'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu nedenlerden dolayı erken tanı hastalar için hayati önem taşımaktadır. (Kulmala vd., 1996)

İskemi sonrası reperfüzyonun sağlanması sonucu oluşan hasarı tanımlanan iskemi reperfüzyon hasarı; iskemik priapizm tedavisinde belirgindir. Çünkü korpus kavernozum priapizm süresi boyunca iskemiye, tedavi sonrası hızlı bir şekilde yeniden oksijenlenmeye maruz kalmaktadır.(Munarriz vd., 2003) İRH patogenezinde; azalmış hücre içi seviyeleri sebebiyle artan Ca^{+2} seviyelerinin tetiklediği biri dizi reaksiyon sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri, PMNL'lerin mikrovasküler tıkanma ve degranülasyona sebep olarak verdiği doku hasarı, aktive olan kompleman sistemi ve hem hedef hem de kaynak olan endotel hücreleri rol oynamaktadır. Biz çalışmamızda iskemi reperfüzyon hasarını değerlendirmek için serumda inflamatuvar sistem, antioksidan sistem ve nitrik oksit sistemini değerlendirmeyi amaçladık. İnflamtuvar sistem için IL-1 β ve IL-10 değerlerini, antioksidan sistem için TOS, TAS ve MDA değerlerini nitrik oksit sistemi için eNOS düzeylerini

ölçmeyi uygun bulduk. Ayrıca iskemi reperfüzyon hasarının akut histopatolojik etkilerini de vazokonjesyon, inflamasyon, deskuamasyon, ödem ve tunica albuginea da ayrılma/hemoraji kriterleri ile değerlendirmeyi hedefledik.

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin patojenler, hasarlı hücreler, toksik bileşikler veya radyasyon gibi zararlı uyarılara verdiği yanıttır. Farklı hücrelerden salınan sitokinler ile lokal ve sistemik olarak etki eder. IL-1 β ; makrofaj ve monositlerden salgılanır proinflamatuvar olarak görev alır ve apoptoz, proliferasyon ve diferensiasyondan sorumludur. IL-10 ise antiinflamatuvar sitokindir. Monositler, T ve B lenfositlerinden salgılanır. Proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunda görev alır.(Chen vd., 2018) Kölükçü ve ark yaptığı çalışmada iskemi reperfüzyon hasarı grubunda kontrol grubuna göre TNF- α IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerde artış olduğu gösterilmiştir. (Kölükçü, Parlaktaş, vd., 2021) IL-10 seviyelerindeki artışın iskemi reperfüzyon hasarının kontrolünde önemli olduğu düşünülmektedir. Prionas ve ark IL-10 immünoterapisinin böbrek iskemi reperfüzyon hasarı üzerine olumlu etkilerini göstermişlerdir.(Prionas vd., 2024) Literatür priapizm iskemi reperfüzyon hasarında IL-10 değerleri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda iskemi reperfüzyon grubunda (grup2) sham grubuna (grup1) kıyasla arasında beklenildiği gibi IL-1 β değerlerinde artış ve IL-10 değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edildi. ($p<0,001$ ve $p=0,016$)

Antioksidan sistemin doğası nedeniyle, vücudun bu duruma karşı verdiği tepkileri tek bir parametre ile değerlendirmek oldukça zordur. Bu nedenle, oksidatif stres ve antioksidan savunma sisteminin genel bir resmini çizebilecek, pratik ve güvenilir laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmuştur. TAS ve TOS ölçümleri, bu ihtiyacı karşılamak üzere geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan yöntemler arasındadır. Bu testlerin bilimsel olarak doğrulanması ve ticarileşmesi, oksidatif stresin araştırılması ve klinik uygulamalarda önemli bir adım olmuştur. Karagüzel ark yaptığı bir çalışmada iskemi reperfüzyon grubunda kontrol grubuna göre TAS değerinin azaldığını TOS değerinin arttığını göstermişlerdir.(Karagüzel vd., 2016) Bizim çalışmamızda TOS ve TAS değerleri grup1 ve grup iki arasında anlamlı korele bir fark izlenmemiştir. ($p=0,94$) Malondialdehit (MDA), hücre membranındaki lipid peroksidasyonunun ikincil bir ürünü olarak oksidatif stresi değerlendirmek için en yaygın kullanılan biyobelirteçlerden biridir. Daha önce birçok iskemik priapizm modelinde anlamlı değerler bulunmuştur.(Dong vd., 2011; Sarıkaya vd., 2023b) Bizim çalışmamızda da kontrol grubu MDA değerleri Sham grubundan anlamlı olarak yüksek izlendi. ($p<0,001$)

NO, endotel kaynaklı düz kas gevşetici bir faktör olarak bilinir. Çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik rolleri vardır. Vasküler endotel dokusu düz kasları gevşetmek için NO'ı kullanır. Çok sayıda çalışma iskemik patolojilerde oksidatif hasarı gösteren parametrelerin arttığını, antioksidan mekanizma ile ilişkili parametrelerin ise azaldığını göstermiştir. Kölükçü ve ark yaptığı 1 saat priapizm ve 30 dk reperfüzyon süresini içeren çalışmada NO değeri iskemi reperfüzyon grubunda yüksek kontrol grubunda düşük izlenmiştir.(Kolukcu vd., 2019) Benzer şekilde Kontrol grubu (Grup2) ile Sham grubu (grup1) kıyaslandığında NO değerleri yüksek ($p = 0.04$) tespit ettik. Ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, ilgili dokunun histolojik yapısına bağlı olarak doku düzeyinde iskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarını değerlendirmek için çeşitli skorlama parametreleri rapor edilmiştir.(Erkanli Senturk vd., 2013b) Çalışmamızda iskemi-reperfüzyon grubu (grup2) sham grubuyla (grup1) karşılaştırıldığında vazokonjesyon, inflamasyon, deskuamasyon ve ödem skorlarının toplamı olan toplam patoloji skurunda istatistiksel olarak anlamlı negatif fark tespit edildi. ($p < 0,001$)

Farklı deneysel çalışmalar İRH'daki inflamasyonun farklı dokular üzerindeki etki mekanizmalarını ayrıntılı olarak ortaya koymuştur. Bu çalışmalar aynı zamanda İRH'nin organlar üzerindeki zararlı etkilerinin, inflamatuvar yanıtın baskılanmasıyla tedavi stratejilerinin geliştirilebileceğini savunmuştur.(Gregová vd., 2015; Jiménez-Castro vd., 2019) Önceki yıllarda ürolojik açıdan pek çok çalışmada korpus kavernozumunda İRH'nin değerlendirilmesi ve farklı moleküllerle azaltılması amaçlanmıştır.(Sarıkaya vd., 2023b; Uluocak vd., 2010; Yılmaz vd., 2015) Biz çalışmamızda PFD (Grup3), PTX (Grup4) ve DXP (Grup5) uygulamalarının iskemi reperfüzyon hasarını engelleme üzerine akut etkilerini etkilerini; DXP + PFD (Grup VI) ve DXP + PTX (Grup7) kombinasyonlarının sinerjistik etkilerini biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirdik.

Pirfenidon (PFD) idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisi için onaylanmış oral bir antifibrotik ajandır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da TGF- β gibi profibrotik faktörlerin ve TNF- α , IL-4 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı, bunun da inflamatuvar yanıtı modüle ederek akciğer dokusunda kolajen sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir.(Strieter ve Mehrad, 2009) PFD ile ilgili akciğer, böbrek, ince barsaklar, kalp ve karaciğer üzerine yapılmış birçok çalışma dikkati çekmektedir.(Adamo vd., 2018; Arumugam vd., 2002; Saito vd., 2019) Duan ve ark. PFD'nin mesane üzerindeki antifibrotik etkilerini araştırmış. Ratlarda mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturarak yaptığı deneysel çalışmada 5 hafta 500 mg/kg PFD alan grupta

plaseboya oranla; sistometrik değerlerde, histopatolojik açıdan kas hipertrofisinde ve kollajen birikiminde olumlu sonuçlar elde etmiş. PFD'nin mesanede fibrozis ve remodelling'i engelleyerek özellikle mesane çıkım obstruksiyonunun ilk aşamasında fonksiyonların bozulmasını hafiflettiğini göstermişlerdir. PFD, vasküler geçirgenliği azaltmak, inflamatuvar hücrelerin yoğunluğunu azaltmak ve hücreler arası adezyon moleküllerinin down-regülasyonu gibi antiinflamatuvar etkilere de sahiptir. Bazı hayvan modellerinde PFD'nin; NAPH oksidaz ve NOS gibi enzimleri kodlayan genleri baskılayarak, lipit peroksidasyonunun azalttığı gösterilmiştir.(Ruwanpura vd., 2020) Kaibori ve ark. deneysel bir çalışmada PFD'nin karaciğer dokusunda iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki etkisini değerlendirmişler. PFD'nin karaciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonunu azaltarak oksidatif doku hasarı üzerinde klinik olarak anlamlı olumlu etkileri olduğunu ve doku hasarı sonucu oluşan serum alanin transaminaz, aspartat transaminaz ve laktat dehidrojenaz artışlarını önlediğini bildirmişlerdir.(Kaibori vd., 2004) Yine bir başka deneysel çalışmada Lima-Posada ark. iskemiye sekonder akut böbrek yetmezliğinde profilaktik PFD kullanımının NO üzerinden koruyucu etkisi olduğunu vurgulamışlardır.(Lima-Posada vd., 2019) Kölükçü ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada PFD'nin testis torsiyonu nedeniyle oluşan iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu gstermişleridir.(Kölükçü, Firat, vd., 2021) Priapizm açısından PFD sadece ınar ve ark. tarafından iskemik priapizm sonrası iskemi-reperfüzyon hasarı hayvan modelinde incelenmiştir. Ratlar priapizm sonrası 6 hafta boyunca günde 30/kg PFD ile tedavi edilmiş. Deney sonunda kontrol grubu ile histopatolojik olarak ve kavernoöz sinir stimülasyonu sonrası intrakavernozal basınç ölçülerek değerlendirme yapılmış. PFD'nin penis dokusunda oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi olduğunu, kavernozal dokudaki fibrotik aktiviteyi azalttığını ve ereksiyon kapasitesini koruduğunu bildirmişlerdir.(Cinar vd., 2020) Bizim alışmamızda ile PFD'nin akut etkilerinin serum belirteçleri ve histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. PFD tedavisi alan grupta IL-1 β değeri kontrol grubu ve DXP tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak düşük izlendi. (p=0,01 p=0,021) Ayrıca MDA değeri Histopatolojik olarak PFD ve PFD+DXP tedavisi alan grupta toplam patoloji skrounda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düzelme izlendi. (her ikisi de p<0,001)

Non-spesifik PDE inhibitörü olan pentoksifilin (PTX), cAMP seviyelerinde artışa neden olarak vazodilatasyona, eritrosit esnekliğinde artış ve trombosit agregasyonunun inhibisyonuna yol açar, kan viskozitesini düşürür ve doku oksijenlenmesini artırır. PTX ayrıca antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler de gösterir. Bazı alışmalarda TGF- β 1'i inhibe

fibrozisi engellediği gösterilmiştir. Aktive nötrofiller NADPH oksidaz yoluyla süperoksit ürettiğinden, antioksidan etkiler öncelikle azalmış nötrofil aktivasyonuna atfedilebilir görünmektedir. TNF- α , IL-1 ve IL-6, IL-12, IL-14 gibi proinflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerini düşürür.(Lin vd., 2010) PTX; kladikasyon, nöropati ve inme tedavisinde onay alsa da pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, Akut dağ hastalığı, Raynaud fenomeni, koroner arter hastalığı, diyabet ve ateroskleroz gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkileri de gösterilmiştir.(C. Broderick vd., 2020; Chrysant, 2013; Dobbe vd., 2019) Ürogenital sistemde PTX; erektil disfonksiyon, nefrotoksisite, hemorajik sistit, erkek infertilitesi, testis torsiyonu, sünnnet sonrası iskemik glans penis ve üreteral obstrüksiyon gibi farklı patolojik bozukluklarda etkileri bilinmektedir.(Abo-Salem, 2013; Carlaw vd., 2023; Dadgar vd., 2023; Lu vd., 2022; Moosaie vd., 2022) Li ve ark. Cerebral iskemi reperfüzyon hasarını değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada 3 gün öncesinden 60 mg/kg intraperitoneal PTX tedavisi alan rat grubunda nörolojik defisit skorunun ve infarkt hacminin azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu grupta lipid peroksidasyonun azalması ve mitokondriyal hasarın azalması eşlik etmiştir.(Li vd., 2024) El-Sadek ve ark. PTX'in renal iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini ve olası yolları ortaya koymak için yaptığı çalışmada; ratlara renal arter klemplenecek 45 dk iskemi oluşturulmuş ve sonrasında 3 gün takip edilmiş. İskemiden 3 saat önce sonrasında 3 gün 100 mg po PTX alan grupta serum sistatin C, kreatinin, BUN ve renal KIM-1 seviyeleri azalmış; bu etkiler renal histolojik değişikliklerin iyileşmesine yansımıştır.(El-Sadek vd., 2021) Literatürde PTX'in priapizmin üzerine etkileri ile ilgili iki adet deneysel çalışma bulunmaktadır. Evliyaoğulları ve ark. ratlarda 6 saat ve 12 saat iskemi ile oluşturulan priapizm modellerinde lipid peroksidasyonu kaynaklı doku malonildialdehid (MDA) birikiminin iskemi süresi ile uyumlu olarak arttığını, iskemi sonrası 1 saat reperfüzyon sonrası MDA birikiminin reperfüzyon yapılmayan gruplarla arasında fark olmadığı tespit ettiler. Ayrıca plasebo ve iskemi öncesi tek doz intraperitoneal 35 mg/kg PTX ile tedavi edilen iki grup arasında da MDA düzeyleri arasında bir fark saptayamamışlardır.(Evliyao ve Kayrin -B Kaya, 1997) Erdemir ve ark. Günlük oral 10 mg, 30 mg, 100 mg 4 hafta PTX tedavisi alan rat grupları ile plasebo ve kontrol gruplarını intrakavernozal basınç ve düz kas/kollajen oranlarını karşılaştırdığı çalışmada; tedavisiz plasebo ile PTX tedavisi alan gruplar arasında intrakavernozal basınçlarda anlamlı bir artış düz kas/kollajen oranında anlamlı bir azalma tespit etmişler. Bu etkilerin PTX dozu ile orantılı olduğunu saptadılar. Biz de çalışmamızda bu makaleyi referans olarak PTX tedavisi alan gruplarda dozu 100 mg olarak belirledik. Yaptığımız çalışmada PTX tedavisi alan grupta (grup4) IL-1 β , MDA ve eNOS değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde

azaldığını tespit ettik. (sırası ile $p=0,06$, $p<0,001$ ve $p=0,01$) IL-10 değerlerinin ise arttığı görüldü. ($p=0,02$) Ayrıca PTX tedavisi alan grup DXP tedavisine kıyasla daha düşük MDA değerine sahipti. ($p<0,001$) PTX+DXP kombinasyon tedavisi alan grupta da (grup7) kontrol grubuna göre kıyasla IL-1 β ve eNOS değerleri düşük izlenmiştir. ($p=0,012$ $p=0,035$) beklenenin aksine kombinasyon tedavisi sadece PTX tedavisi alan gruba herhangi bir üstünlük sergileyememiştir. Histopatolojik değerlendirmede ise toplam patoloji skoru PTX tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak az olduğu gözlenmiştir. ($p<0,001$) Bu farkın deskuamasyon ve ödem kategorilerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. ($p=0,001$ ve $p=0,024$) Ayrıca Cooper ve ark. çok nadir görülen bir parsiyel priapizm vakasının tedavisine PTX eklemişler ve olumlu sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.(Cooper vd., 2015)

Pantotenik asidin alkolik bir türevi olan dexpanthenol (DXP); vücutta pantotenik aside dönüşerek biyolojik aktivite gösterir. Pantotenik asit ve türevlerinin hücre içi indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyelerin, özellikle mitokondrilerde koenzim A (CoA) sentezini artırarak ve adenozin trifosfat (ATP) üretimini hızlandırarak hücrel enerji metabolizmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu bileşiklerin antioksidan özellik göstermesi ve inflamasyona karşı koruyucu etkileri olması, hücrel savunma mekanizmalarında önemli bir konuma sahip olduğunu vurgulamaktadır.(Slyshenkov vd., 2004) Uçar ve ark. karaciğer iskemi reperfüzyon hasarının azaltılmasını hedefleyen bir çalışmada 60 dk'lık iskemiden 30 dk önce 500 mg intraperitoneal DXP uygulanan grupta; GSH seviyelerinde önemli ölçüde artış, miyeloperoksidaz üretimi ve histolojik olarak doku hasarının daha az meydana geldiğini göstererek; karaciğer ameliyatları sırasında kaçınılmaz olan iskemi reperfüzyon hasarının iskemi öncesi uygulanacak DXP tedavisi ile azaltılabileceğini iddia etmişlerdir.(Ucar vd., 2018b) Gülmez ve ark. DXP'in nöroprotektif etkilerini göstermek için ortaya koydukları deneysel çalışmada; tavşanlarda spinal kord iskemisi sonrası DXP uygulamasının hem kontrol grubu hem de metilprednizolon grubuna göre daha düşük MDA ve kaspaz-3 seviyeleri; daha az miyeloperoksidaz ve ksantin oksidaz aktivitesine sebep olduğunu göstermişler. Ayrıca DXP alan grubun daha iyi histopatolojik ve nörolojik sonuçlar gösterdiğini vurgulamışlardır.(Gülmez vd., 2022) Üroloji alanında ise Altıntaş ve ark. DXP'nin renal iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyuculuğunu araştırdıkları bir çalışmada; iskemiden 30 dk önce intraperitoneal 500 mg DXP alan tedavi gruplarının kontrol grubuna göre renal serum belirteçlerinde, hasar göstergelerinde ve histolojik değerlendirmelerde anlamlı olarak düşüklük tespit etmişleridir.(Altıntaş vd., 2012) Aydın ve

ark. intratestiküler DXP, Etensel ve ark. intraperitoneal DXP uygulamasının testis torsiyonunda histolojik, biyokimyasal ve hormonal olarak koruyucu olduğunu yaptıkları deneysel çalışmalarda göstermişlerdir.(Aydın vd., 2021; Etensel vd., 2007) Yazar ve ark. oluşturdukları deneysel penil fraktür modelinde DXP'in olası korucu etkileri hem kontrol grubu ile hem de farklı uygulama yöntemi ile kıyaslanmış. İntraperitoneal tedavi alan grupta penil fraktür sonrası sekonder iyileşmeye bırakılan ve primer onarım yapılan gruba göre yüksek oranda fibrozisde azalma dikkati çekmiştir. Yine aynı yazar grubunun hipopadias onarımında DXP'in yara iyileşmesine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalar da mevcuttur.(Yazar vd., 2022) Bizim çalışmamızda DXP tedavisi biyokimyasal parametrelerde beklenen etkiyi sadece MDA değerlerinde göstermiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında DXP tedavi grubunda MDA değeri anlamlı olarak düşük izlenmiştir. ($p<0,001$)Kombinasyon tedavilerinde de herhangi bir sinerjistik etki ortaya koyamamıştır. Histopatolojik olarak inflamasyon kategorisinde kontrol grubuna kıyasla bir iyileşme gözlenirse de ($p=0,043$) toplam patoloji skoru sonucu kontrol grubundan az olmak ile beraber istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmeye sebep olamamıştır. ($p=0,952$)

Çalışmamızda Sham grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında biyokimyasal ve patolojik olarak priapizm iskemi reperfüzyon hasarı modelinin başarılı olduğu görülmektedir. Bundan dolayı tedavi gruplarının kontrol grubu ve kendi aralarındaki kıyaslamaların değerli olduğunu düşünüyoruz. Pirfenidonun IL-1 β değerini azaltarak antiinflamatuvar; MDA değerini azaltarak antioksidan etki gösterdiği aşıkardır. MDA değerini dexpantenol'den ve dexpantenolün pentoksifilin ile kombinasyonundan daha fazla düşürmüştür. Pirfenidonun dexpantenol ile kombine edildiği grubun yalnız pirfenidon alan gruptan bazı parametrelerde daha başarısız olması deney modelinin heterojenitesi için endişe uyandırmaktadır. Pentoksiflin tedavisi IL-1 β , MDA ve eNOS seviyelerini azaltarak antiinflamtuvar ve antioksidan etki göstermiştir. Ayrıca izloe pirfenidon ve pirfenidon dexpantenol kombinasyonundan daha fazla IL-1 β düşüşüne sebep olmuştur. Dexpantenol tedavisi MDA değeri dışında kontrol grubuna bir üstünlük gösterememiştir. Kombinasyon tedavilerinde de pozitif bir katkısı tespit edilememiştir. Olası sebeplerinden çalışmanın kısıtlılıklarında bahsedilmektedir. Histopatolojik değerlendirmede dexpantenol grubu hariç bütün tedavi grupları kontrol grubuna karşı pozitif bir seyir karşılaşmıştır. Genel olarak biyokimyasal değerler ile doğru orantılı bir seyir izlemiştir.

Bu çalışmada kullanılan deneysel modelin başlıca sınırlamaları arasında, ilaçların priapizm üzerindeki akut etkilerinin tek doz uygulaması ile değerlendirilmesi, korpus

kavernozum dokusunun söz konusu farmakolojik ajana uzun süreli maruziyetinin değerlendirilmemesine bağlı olarak kronik etkilerin göz ardı edilmesi ve iskemi-reperfüzyon sürelerinin deneysel koşullarla sınırlı kalması yer almaktadır. Ek olarak, ilaçların penis dokusu üzerindeki etkilerinin sağlıklı sıçan modelinde gösterilememesi, takip süresince erektil kapasitenin değerlendirilmemesi, patolojik incelemelerde immünohistokimyasal analizlerin gerçekleştirilememesi ve moleküler düzeydeki mekanizmaların detaylı olarak incelenmemesi, çalışmanın genelleliğini sınırlayan diğer önemli faktörlerdir.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışma ile daha önce iskemi reperfüzyon modellerinde kronik pozitif etkileri gösterilen pirfenidon ve pentoksifilin tedavilerinin akut dönemde de inflamasyon ve patoloji değerlendirmede olumlu etkili olduğu gösterilmiştir. Dexpantenolün ise daha önce farklı modellerde gösterilen antioksidan etkileri olumlu etkileri biyokimyasal olarak MDA ve histopatolojik olarak inflamasyon kategorileri dışında gösterilememiştir. Bununla birlikte söz konusu bu çalışmada elde edilen bulguların gelecekte özellikle kontrol gruplarını içeren prospektif randomize klinik çalışmalar, deneysel çalışmalar ya da doku düzeyindeki diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abo-Salem, O. M. 2013. "Uroprotective Effect of Pentoxifylline in Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis in Rats". *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 27(7), 343-350.
- Adamo, L., Staloch, L. J., Rocha-Resende, C., Matkovich, S. J., Jiang, W., Bajpai, G., ... Mann, D. L. 2018. "Modulation of subsets of cardiac B lymphocytes improves cardiac function after acute injury". *JCI Insight*, 3(11).
- Alan W. Partin, R. R. D. L. R. K. C. A. P. A. J. W. (Ed.). 2021. "*Campbell Walsh Wein Urology*" (12th bs). Philadelphia: Elsevier.
- Altintas, R., Parlakpinar, H., Beytur, A., Vardi, N., Polat, A., Sagir, M., Odabas, G. P. 2012. "Protective effect of dexpanthenol on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats". *Kidney and Blood Pressure Research*, 36(1), 220-230.
- Angermeier, K. W. 2006. "*Surgical Anatomy of the Penis*". (A. C. and S. J. J. and G. I. S. and G. I. S. and K. E. A. and R. R. and R. J. H. Novick, Ed.).
- Arıncı, K., Elhan, A. 2005. "*ARINCI Anatomi 1.CİLT*" (4. bs). Ankara.
- Arumugam, T. V, Shiels, I. A., Margolin, S. B., Taylor, S. M., Brown, L. 2002. "Pirfenidone attenuates ischaemia-reperfusion injury in the rat small intestine". *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 29(11), 996-1000.
- Aydın, A., Sönmez, M. G., Ecer, G., Kılınç, F., Kocabaş, R., Atılğan, A. E., ... Balasar, M. 2021. "The effect of intratesticular dexpanthenol on experimentally-induced testicular ischaemia/reperfusion injury". *Journal of Pediatric Urology*, 17(4), 440.e1-440.e7.
- Bertram G. Katzung, M. P., Marieke Kruidering-Hall, P., Rupa Lalchandani Tuan, P., Todd W. Vanderah, P., Anthony J. Trevor, P. (Ed.). 2015. "*BASIC & CLİNICAL PHARMACOLOGY*" (13th bs). San Francisco: McGraw-Hill Education.
- Bivalacqua, T. J., Burnett, A. L., Buchanan, J., Urological, B. 2006. "Priapism: New Concepts in the Pathophysiology and New Treatment Strategies". *Current Urology Reports*, 7, 497-502.
- Bivalacqua, T. J., Liu, T., Musicki, B., Champion, H. C., Burnett, A. L. 2007. "Endothelial Nitric Oxide Synthase Keeps Erection Regulatory Function Balance in the Penis". *European Urology*, 51(6), 1732-1740.

- Broderick, C., Forster, R., Abdel-Hadi, M., Salhiyyah, K. 2020, Ekim 16. "Pentoxifylline for intermittent claudication". Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd.
- Broderick, G. A., Kadioglu, A., Bivalacqua, T. J., Ghanem, H., Nehra, A., Shamloul, R. 2010. "Priapism: Pathogenesis, epidemiology, and management". *Journal of Sexual Medicine*, 7(1 PART 2), 476-500.
- Burnett, A. L. 2003. "Priapism pathophysiology: Clues to prevention". İçinde *International Journal of Impotence Research* (C. 15).
- Burnett, Arthur L., Bivalacqua, T. J. 2011a, Mayıs. "Priapism: New Concepts in Medical and Surgical Management". *Urologic Clinics of North America*.
- Burnett, Arthur L., Bivalacqua, T. J. 2011b, Mayıs. "Priapism: New Concepts in Medical and Surgical Management". *Urologic Clinics of North America*.
- Capogrosso, P., Dimitropoulos, K., Russo, G. I., Tharakan, T., Milenkovic, U., Cocci, A., ... Minhas, S. 2024. "Conservative and medical treatments of non-sickle cell disease-related ischemic priapism: a systematic review by the EAU Sexual and Reproductive Health Panel". *International Journal of Impotence Research*, 36(1), 6-19.
- Carlaw, K., Chia, D., Allaway, M., Harvey, J. 2023. "Acute ischaemia of the glans penis post-circumcision managed with pentoxifylline, topical nitroglycerin and epidural". *BMJ Case Reports*, 16(1), e249049.
- Champion, H. C., Bivalacqua, T. J., Takimoto, E., Kass, D. A., Burnett, A. L. 2005. "Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism". Geliş tarihi gönderen www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0407183102
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... Zhao, L. 2018. "Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs". *Oncotarget* (C. 9). Geliş tarihi gönderen www.impactjournals.com/oncotarget/
- Chrysant, S. G. 2013. "Effectiveness and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with cardiovascular disease and hypertension". *Current Hypertension Reports*, 15(5), 475-483.
- Cinar, O., Bolat, M. S., Erdem, S., Kaymaz, E., Demirkiran, E. D., Girgin, R., ... Mungan, N. A. 2020. "The effect of an antifibrotic agent, pirfenidone, on penile erectile function

- in an experimental rat model of ischemic priapism". *International Journal of Impotence Research*, 32(2), 232-238.
- Cirurgica Brasileira; Brasileiro, A. t.y. "4-ORIGINAL ARTICLE ISCHEMIA-REPERFUSION Ischemia and reperfusion of rat small intestine using pentoxifylline and prostaglandin E1 1". 768-*Acta Cirúrgica Brasileira* (C. 28).
- Cocci, A., Hakenberg, O. W., Cai, T., Nesi, G., Livi, L., Detti, B., ... Gacci, M. 2017. "Prognosis of men with penile metastasis and malignant priapism: a systematic review". Geliş tarihi gönderen www.impactjournals.com/oncotarget
- Cooper, M. A., Carrion, R. E., Yang, C. 2015. "Partial priapism treated with pentoxifylline". *International Braz J Urol*, 41(4), 804-807.
- Costa, W. S., Felix, B., Cavalcanti, A. G., Medeiros, J., Sampaio, F. J. 2010. "Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism". *BJU International*, 105(6), 838-841.
- Dadgar, Z., Shariatzadeh, S. M. A., Mehranjani, M. S., Kheirolahi, A. 2023. "The therapeutic effect of co-administration of pentoxifylline and zinc in men with idiopathic infertility". *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, 192(1), 431-439.
- Dean, R. C., Lue, T. F. t.y. "*Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction*".
- Dobbe, L., Rahman, R., Elmassry, M., Paz, P., Nugent, K. 2019. "Cardiogenic Pulmonary Edema". *The American Journal of the Medical Sciences*, 358(6), 389-397.
- Dong, Q., Deng, S., Wang, R., Yuan, J. 2011. "In Vitro and In Vivo Animal Models in Priapism Research". *Journal of Sexual Medicine*. Blackwell Publishing Ltd.
- El-Bahnasawy, M. S., Dawood, A., Farouk, A. 2002. "*Low-fow priapism: risk factors for erectile dysfunction*".
- Elesber, A. A., Solomon, H., Lennon, R. J., Mathew, V., Prasad, A., Pumper, G., ... Lerman, A. 2006. "Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis". *European Heart Journal*, 27(7), 824-831.
- El-Sadek, H. M., AL-Shorbagy, M. Y., Awny, M. M., Abdallah, D. M., El-Abhar, H. S. 2021. "Pentoxifylline treatment alleviates kidney ischemia/reperfusion injury: Novel

- involvement of galectin-3 and ASK-1/JNK & ERK1/2/NF- κ B/HMGB-1 trajectories". *Journal of Pharmacological Sciences*, *146*(3), 136-148.
- Erdemir, F., Firat, F., Markoc, F., Atilgan, D., Parlaktas, B. S., Kuyucu, Y. E., Gencten, Y. 2014. "The effect of pentoxifylline on penile cavernosal tissues in ischemic priapism-induced rat model". *International Urology and Nephrology*, *46*(10), 1961-1967.
- Erkanli Senturk, G., Erkanli, K., Aydin, U., Yucel, D., Isiksacan, N., Ercan, F., Arbak, S. 2013a. "The protective effect of oxytocin on ischemia/reperfusion injury in rat urinary bladder". *Peptides*, *40*, 82-88.
- Erkanli Senturk, G., Erkanli, K., Aydin, U., Yucel, D., Isiksacan, N., Ercan, F., Arbak, S. 2013b. "The protective effect of oxytocin on ischemia/reperfusion injury in rat urinary bladder". *Peptides*, *40*, 82-88.
- Etensel, B., Özkisacik, S., Özkara, E., Serbest, Y. A., Öztan, O., Yazici, M., Gürsoy, H. 2007. "The protective effect of dexpanthenol on testicular atrophy at 60th day following experimental testicular torsion". *Pediatric Surgery International*, *23*(3), 271-275.
- Evliyao, Y., Kayrin -B Kaya, L. 1997. "*Effect of pentoxifylline on veno-occlusive priapism-induced corporeal tissule lipid peroxidation in a rat model*". *Urol Res (C)*, *25*.
- Filippi, S., Marini, M., Vannelli, G. B., Crescioli, C., Granchi, S., Vignozzi, L., ... Maggi, M. 2003. "Effects of hypoxia on endothelin-1 sensitivity in the corpus cavernosum". *Molecular Human Reproduction*, *9*(12), 765-774.
- Grays, H. 2013. "*Anatomy of the Human Body Henry Gray CONTENTS*". London.
- Gregová, K., Číkoš, Š., Bilecová-Rabajdová, M., Urban, P., Varga, J., Feterik, Š., Veselá, J. 2015. "Intestinal ischemia-reperfusion injury mediates expression of inflammatory cytokines in rats". *General physiology and biophysics*, *34*(01), 95-99.
- Gülmez, A., Kuru Bektaşoğlu, P., Tönge, Ç., Yaprak, A., Türkoğlu, M. E., Önder, E., ... Kertmen, H. 2022. "Neuroprotective Effects of Dexpanthenol on Rabbit Spinal Cord Ischemia/Reperfusion Injury Model". *World Neurosurgery*, *167*, e172-e183.
- Hentia, C., Rizzato, A., Camporesi, E., Yang, Z., Muntean, D. M., Săndesc, D., Bosco, G. 2018. "An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: The role of hyperbaric oxygen preconditioning". *Brain and Behavior*, *8*(5).

- Hoeh, M. P., Levine, L. A. 2015, Ocak 1. "Management of recurrent ischemic priapism 2014: A complex condition with devastating consequences". Sexual Medicine Reviews. Blackwell Publishing Ltd.
- Iyer, S. N., Wild, J. S., Schiedt, M. J., Hyde, D. M., Margolin, S. B., Giri, S. N. 1995. "Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters.". The Journal of laboratory and clinical medicine, 125(6), 779-785.
- Jiménez-Castro, M. B., Cornide-Petronio, M. E., Gracia-Sancho, J., Peralta, C. 2019. "Inflammasome-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury". Cells, 8(10), 1131.
- John E. Hall, P., Michael E. Hall, M. M. (Ed.). 2021. "GUYTON AND HALL TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY, FOURTEENTH EDITION" (14 th).
- Johnson, M. J., Kristinsson, S., Ralph, O., Chiriaco, G., Ralph, D. 2020, Ocak 1. "The surgical management of ischaemic priapism". International Journal of Impotence Research. Springer Nature.
- Jones, T., Kadioglu, A., Martinez-Salamanca, J., Minhas, S., Serefoglu, E., Verze Guidelines Associates, P., ... Hatzichristodoulou, G. 2024. "Sexual and Reproductive Health EAU Guidelines on".
- Kadioğlu, A. 2022. "GÜNCEL ÜROLOJİ Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı". (ilker D. Ş. SEÇKİNER, Ed.) (3.th). Istanbul: Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology. Geliş tarihi gönderen www.uroturk.org.tr
- Kaibori, M., Yanagida, H., Uchida, Y., Yokoigawa, N., Kwon, A.-H., Okumura, T., Kamiyama, Y. 2004. "Pirfenidone protects endotoxin-induced liver injury after hepatic ischemia in rats". Transplantation Proceedings, 36(7), 1973-1974.
- Karagüzel, E., Bayraktar, C., Kutlu, O., Yulug, E., Mentese, A., Okatan, A. E., ... Kazaz, I. O. 2016. "The possible protective effects of dipyridamole on ischemic reperfusion injury of priapism". International Braz J Urol, 42(1), 146-153.
- Karakeci, A., Hastanesi, H. D., Kliniği, Ü. 2014. "Priapizm Patofizyolojisinde Alternatif Yolaklar". Fırat Med J (C. 19).
- Kolukcu, E., Kilic, S., Parlaktas, B. S., Erdemir, F., Unsal, V., Atılğan, D., Uluocak, N. 2019. "The effects of oxytocin on penile tissues in experimental priapism model in rats". International Urology and Nephrology, 51(2), 231-238.

- Kölükçü, E., Firat, F., Deresoy, F. A., Katar, M., Atılgan, D. 2021. "The effects of pirfenidone on ischaemia–reperfusion injury in testicular torsion-induced rat model". *Andrologia*, 53(2).
- Kölükçü, E., Parlaktaş, B. S., Kölükçü, V., Firat, F., Deresoy, F. A., Katar, M., ... Unsal, V. 2021. "Protective effects of dexmedetomidine on ischaemia-reperfusion injury in an experimental rat model of priapism". *Andrologia*, 53(3).
- Kulmala, R. V., Lehtonen, T. A., Tammela, T. L. J. 1996. "Preservation of Potency after Treatment for Priapism". *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 30(4), 313-316.
- Li, P., Chen, J. M., Ge, S. H., Sun, M. L., Lu, J. D., Liu, F., ... Wang, X. P. 2024. "Pentoxifylline protects against cerebral ischaemia-reperfusion injury through ferroptosis regulation via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 signalling pathway". *European Journal of Pharmacology*, 967.
- Lima-Posada, I., Fontana, F., Pérez-Villalva, R., Berman-Parks, N., Bobadilla, N. A. 2019. "Pirfenidone prevents acute kidney injury in the rat". *BMC Nephrology*, 20(1), 158.
- Lin, G., Shindel, A. W., Banie, L., Ning, H., Huang, Y. C., Liu, G., ... Lue, T. F. 2010. "Pentoxifylline attenuates transforming growth factor- β 1-stimulated elastogenesis in human Tunica albuginea-derived fibroblasts part 2: Interference in a TGF- β 1/smad-dependent mechanism and downregulation of AAT1". *Journal of Sexual Medicine*, 7(5), 1787-1797.
- Lopez-de la Mora, D. A., Sanchez-Roque, C., Montoya-Buelna, M., Sanchez-Enriquez, S., Lucano-Landeros, S., Macias-Barragan, J., Armendariz-Borunda, J. 2015. "Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases". *International journal of medical sciences*.
- Lu, Y., Su, H., Zhang, J., Wang, Y., Li, H. 2022. "Treatment of Poor Sperm Quality and Erectile Dysfunction With Oral Pentoxifylline: A Systematic Review". *Frontiers in Pharmacology*, 12.
- Lue, T. F., Pescatori, E. S. 2006. "*Distal Cavernosum-Glans Shunts for Ischemic Priapism*". *J Sex Med (C)* 3).
- Milenkovic, U., Cocci, A., Veeratterapillay, R., Dimitropoulos, K., Boeri, L., Capogrosso, P., ... Salonia, A. 2024. "Surgical and minimally invasive treatment of ischaemic and

- non-ischæmic priapism: a systematic review by the EAU Sexual and Reproductive Health Guidelines panel". *International Journal of Impotence Research*, 36(1), 36-49.
- Miller, J. W., Rucker, R. B. 2020. "Pantothenic acid". İçinde *Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism* (ss. 273-287). Elsevier.
- Montague, D. K., Jarow, J., Broderick, G. A., Dmochowski, R. R., Heaton, J. P. W., Lue, T. F., ... Sharlip, I. D. 2003. "American urological association guideline on the management of priapism". *Journal of Urology*, 170(4 I), 1318-1324.
- Moosaie, F., Rabizadeh, S., Fallahzadeh, A., Sheikhy, A., Meysamie, A., Dehghani Firouzabadi, F., ... Esteghamati, A. 2022. "Effects of Pentoxifylline on Serum Markers of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes". *Diabetes Therapy*, 13(5), 1023-1036.
- Mrvos, R., Krenzelok, E. P. 2009, Nisan. "Adrenergic crisis after penile epinephrine injection for priapism". *Journal of Emergency Medicine*.
- Munarriz, R., Park, K., Huang, Y. H., Saenz De Tejada, I., Moreland, R. B., Goldstein, I., Traish, A. M. 2003. "Reperfusion of ischemic corporal tissue: Physiologic and biochemical changes in an animal model of ischemic priapism". *Urology*, 62(4), 760-764.
- Muneer, A., Minhas, S., Freeman, A., Kumar, P., Ralph, D. J. 2008. "Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism". *Journal of Sexual Medicine*, 5(9), 2152-2159.
- Nerli, R. B., Magdum, P. V., Hiremath, S. C., Patil, A. Y., Pai, S. V., Handigund, R. S., Hiremath, M. B. 2016. "Priapism - A Rare Presentation in Chronic Myeloid Leukemia: Case Report". *Urology Case Reports*, 4, 8-10.
- Ogata, M., Matsumoto, T., Kamochi, M., Yoshida, S.-I., Mizuguchi, Y., Shigematsu, A. 1992. "Protective Effects of a Leukotriene Inhibitor and a Leukotriene Antagonist on Endotoxin-Induced Mortality in Carrageenan-Pretreated Mice". *INFECTION AND IMMUNITY* (C. 60). Geliş tarihi gönderen <https://journals.asm.org/journal/iai>
- Ortadeveci, A., Öz, S. 2017. "Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Bir Derleme". *OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE*, 39(3), 115-124.
- Özcan, O., Erdal, H., Yönden, Z. 2015. "İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Oksidatif Stress İlişkisine Biyokimyasal Bakış". *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 6(23).

- Panchatsharam, P. K., Durland, J., Zito, P. M. 2024. "*Physiology, Erection*".
- Prionas, A., Hamaoui, K., Vanezis, K., Reebye, V., Habib, N., Papalois, V. 2024, Haziran 1. "The Effect of Interleukin-10 Immunotherapy on Renal Ischemia-Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies". *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
- Ramstein, J. J., Lee, A., Cohen, A. J., Mmonu, N. A., Rios, N., Enriquez, A., ... Breyer, B. N. 2020. "Clinical Outcomes of Periprocedural Antithrombotic Therapy in Ischemic Priapism Management". *The Journal of Sexual Medicine*, 17(11), 2260-2266.
- Richeldi, L., Yasothan, U., Kirkpatrick, P. 2011, Temmuz. "Pirfenidone". *Nature Reviews Drug Discovery*.
- Roghmann, F., Becker, A., Sammon, J. D., Ouerghi, M., Sun, M., Sukumar, S., ... Trinh, Q. D. 2013. "Incidence of priapism in emergency departments in the United States". *Journal of Urology*, 190(4), 1275-1280.
- Rudenko, P., Vatnikov, Y., Engashev, S., Kvochko, A., Notina, E., Bykova, I., ... Rudenko, V. 2021. "The Role of Lipid Peroxidation Products and Antioxidant Enzymes in the Pathogenesis of Aseptic and Purulent Inflammation in Cats". *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 8(2), 210-217.
- Ruwanpura, S. M., Thomas, B. J., Bardin, P. G. 2020. "Pirfenidone: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Applications in Lung Disease". *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 62(4), 413-422.
- Saito, M., Chen-Yoshikawa, T. F., Suetsugu, K., Okabe, R., Takahagi, A., Masuda, S., Date, H. 2019. "Pirfenidone alleviates lung ischemia-reperfusion injury in a rat model". *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 158(1), 289-296.
- Sam, P., LaGrange, C. A. 2024. "*Anatomy, Abdomen and Pelvis, Penis*".
- Sangiorgi, G., Cereda, A., Benedetto, D., Bonanni, M., Chiricolo, G., Cota, L., ... Weber, A. 2021. "biomedicines Anatomy, Pathophysiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Management of Erectile Dysfunction in Patients Affected by Coronary Artery Disease: A Review".
- Sarikaya, K., Köllükçü, E., Unsal, V., Özdemir, S. 2023a. "An Experimental Rat Model Study: Is There Any Effect of Syringic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury in Priapism?". *Cureus*.

- Sarikaya, K., Kölükçü, E., Unsal, V., Özdemir, S. 2023b. "An Experimental Rat Model Study: Is There Any Effect of Syringic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury in Priapism?". *Cureus*.
- Schifano, N., Capogrosso, P., Boeri, L., Fallara, G., Cakir, O. O., Castiglione, F., ... Salonia, A. 2024. "Medications mostly associated with priapism events: assessment of the 2015–2020 Food and Drug Administration (FDA) pharmacovigilance database entries". *International Journal of Impotence Research*, 36(1), 50-54.
- Segal, R. L., Readal, N., Pierorazio, P. M., Burnett, A. L., Bivalacqua, T. J. 2013. "Corporal burnett “snake” surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: Long-term followup". *Journal of Urology*, 189(3), 1025-1029.
- Sen, H., Deniz, S., Yedekci, A. E., Inangil, G., Muftuoglu, T., Haholu, A., Ozkan, S. 2014. "Effects of dexpanthenol and N-acetylcysteine pretreatment in rats before renal ischemia/reperfusion injury". *Renal Failure*, 36(10), 1570-1574.
- Shamloul, R. 2009. "The potential role of the heme oxygenase/carbon monoxide system in male sexual dysfunctions". *Journal of Sexual Medicine*. Blackwell Publishing Ltd.
- Slyshenkov, V. S., Dymkowska, D., Wojtczak, L. 2004. "Pantothenic acid and pantothenol increase biosynthesis of glutathione by boosting cell energetics". *FEBS Letters*, 569(1-3), 169-172.
- Soares, R. O. S., Losada, D. M., Jordani, M. C., Évora, P., Castro-E-Silva, O. 2019, Ekim 2. "Ischemia/reperfusion injury revisited: An overview of the latest pharmacological strategies". *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG.
- Strieter, R. M., Mehrad, B. 2009. "New Mechanisms of Pulmonary Fibrosis". *Chest*, 136(5), 1364-1370.
- Şener, G., Sakarcan, A., Yeğen, B. Ç. 2007, Kasım. "Role of garlic in the prevention of ischemiareperfusion injury". *Molecular Nutrition and Food Research*.
- Torre, A., Martínez-Sánchez, F. D., Narvaez-Chávez, S. M., Herrera-Islas, M. A., Aguilar-Salinas, C. A., Córdova-Gallardo, J. 2024, Temmuz 1. "Pirfenidone use in fibrotic diseases: What do we know so far?". *Immunity, Inflammation and Disease*. John Wiley and Sons Inc.

- Ucar, M., Aydogan, M. S., Vardi, N., Parlakpınar, H. 2018a. "Protective Effect of Dexpanthenol on Ischemia-Reperfusion-Induced Liver Injury". *Transplantation Proceedings*, 50(10), 3135-3143.
- Ucar, M., Aydogan, M. S., Vardi, N., Parlakpınar, H. 2018b. "Protective Effect of Dexpanthenol on Ischemia-Reperfusion-Induced Liver Injury". *Transplantation Proceedings*, 50(10), 3135-3143.
- Uluocak, N., Atılğan, D., Erdemir, F., Parlaktas, B. S., Yasar, A., Erkorkmaz, U., Akbas, A. 2010. "An animal model of ischemic priapism and the effects of melatonin on antioxidant enzymes and oxidative injury parameters in rat penis". *International Urology and Nephrology*, 42(4), 889-895.
- Vreugdenhil, S., Freire Jorge, P. J., van Driel, M. F., Nijsten, M. W. 2019. "Ischemic priapism as a model of exhausted metabolism". *Physiological Reports*, 7(6).
- Ward, A., Clissold, S. P. t.y. "*Drug Evaluation Pentoxifylline A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and its Therapeutic Efficacy*".
- Yazar, V. M., Doluoglu, O. G., Ozgur, B. C., Óaydere, M., Akgul, T., Dogantekin, E., ... Agras, K. 2022. "Effect of dexpanthenol on wound healing in penile fracture model: An experimental study". *Cirugía y Cirujanos*, 90(92).
- Yılmaz, Y., Taken, K., Atar, M., Ergün, M., Söylemez, H. 2015. "Protective effect of curcumin on priapism and ischemia-reperfusion injury in rats.". *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(23), 4664-4670.
- Yiee, J. H., Baskin, L. S. 2010, Haziran 29. "Penile embryology and anatomy". *TheScientificWorldJournal*.
- Zacharakis, E., Garaffa, G., Raheem, A. A., Christopher, A. N., Muneer, A., Ralph, D. J. 2014. "Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: Early vs delayed implantation". *BJU International*, 114(4), 576-581.
- Zhang, M., Liu, Q., Meng, H., Duan, H., Liu, X., Wu, J., ... Yuan, J. 2024, Aralık 1. "Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets". *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature.