

157736

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFRAVEZİKAL OBSTRÜKSİYONU BULUNAN  
HASTALARDA RHO-KİNAZ İNHİBİTÖRÜ Y-  
27632 VARLIĞINDA  $\alpha$ -1 ADRENERJİK  
RESEPTÖR ANTAGONİSTİ DOKSAZOSİNİN  
KORPUS KAVERNOZUM DÜZ KASI ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ÖMER DEMİR**

Danışman Öğretim Üyesi: Yard. Doç. Dr. GÜVEN ASLAN

Bu araştırma, "2002-3 Cardura Competitive Awards Program" çerçevesinde Pfizer Inc, NEWYORK tarafından desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık Programı sürecimde ve bu tez çalışmasının ortaya çıkmasının her aşamasında görüş, yardım ve katkılarını iyimserlik çerçevesinde aldığım, bilgi ve deneyimlerini paylaştığım Yard. Doç. Dr. Güven ASLAN'a, uzmanlık eğitimim sırasında katkıları yanında çalışma hayatı ve bilimsel düşünce adına kendime her zaman örnek aldığım bilgi ve birikimleriyle yetismeme katkıda bulunan Üroloji A.B.D Başkanı Prof. Dr. Adil ESEN ve Prof. Dr. İlhan ÇELEBLİ'ye sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Çalışmanın planlama, yürütme ve değerlendirilmesi aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Sedef GİDENER'e, mesaisinin dışında çok uzun ve sabır isteyen bir süreçte değerli zamanını benimle paylaşan ve bu çalışmanın ortaya çıkmasının temel taşlarından birini teşkil eden Dr. Nergis MURAT'a teşekkürü bir borç biliyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Prof. Dr. Murat SADE, Prof. Dr. Ziya KIRKALI, Doç. Dr. Uğur MUNGAN ve Yard. Doç. Dr. Aykut KEFİ'ye teşekkür ederim.

Tıpta Uzmanlık süresi boyunca yaptığım işten büyük keyif almamı sağlayan, ve eğitimim boyumca uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Sizleri tanımaktan her zaman mutlu olacağım. Kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

**Dr. Ömer DEMİR**

# İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ.....	1
TABLO LİSTESİ.....	2
ÖZET.....	3
SUMMARY.....	4
GİRİŞ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR.....	49

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Türkiye'de ED prevalansı.

**Şekil 2:** Cinsel uyarı sonrası kavernoza yapıda görülen genişleme.

**Şekil 3:** L-arjinin / nitrik oksit / guanilat siklaz / cGMP yolağı.

**Şekil 4:** Penis düz kasında nitreerjik ve noradrenerjik yollar.

**Şekil 5:** Düz kas hücrelerinde miyozin fosforilasyonunun düzenlenmesi.

**Şekil 6:** Rho aktivitesinin regülasyonu.

**Şekil 7:** Erektile disfonksiyonu olan hastaların risk faktörleri açısından sahip oldukları hastalıklar.

**Şekil 8:** Penis protez implantasyonu sırasında doku alınması işlemi.

**Şekil 9:** Dokunun organ banyosunda asılma şekli.

**Şekil 10:** Dokuların hazırlanması.

**Şekil 11:** Organ banyosu sistemi

**Şekil 12:** Çalışma akış şeması.

**Şekil 13:** İVO (+) grupta fenilefrin doz cevap eğrisi.

**Şekil 14:** İVO (-) grupta fenilefrin doz cevap eğrisi.

**Şekil 15:** İVO (+) grupta doksazosin doz cevap eğrisi.

**Şekil 16:** İVO (-) grupta doksazosin doz cevap eğrisi.

**Şekil 17:** Her iki grupta fenilefrin ile elde edilen doz cevap eğrisi.

**Şekil 18:** Her iki grupta doksazosin ile elde edilen doz cevap eğrisi.

**Şekil 19:** Her iki grupta Y-27632 ile elde edilen gevşeme oranları.

**Şekil 20:** Her iki grupta doksazosin sonrası Y-27632 ile elde edilen gevşeme oranları.

**Şekil 21:** İVO (+) grupta doksazosin ve Y-27632 ile elde edilen gevşeme oranları.

**Şekil 22:** İVO (-) grupta doksazosin ve Y-27632 ile elde edilen gevşeme oranları.

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Y-27632'nin etkileri

**Tablo 2:** Hastaların demografik bilgileri.

**Tablo 3:** Her iki grupta fenilefrin ile elde edilen  $pD_2$  değerleri ve maksimum kasılma oranları.

**Tablo 4:** Her iki grupta doksazosin ile elde edilen  $pD_2$  değerleri ve maksimum kasılma oranları.

**Tablo 5:** Her iki grupta Y-27632 için  $pD_2$  değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

**Tablo 6:** Doksazosin ve Y-27632 beraber verildiğinde elde edilen  $pD_2$  değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

**Tablo 7:** İVO (+) olan grupta doksazosin ve Y-27632 ile elde edilen  $pD_2$  değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

**Tablo 8:** İVO (-) grupta doksazosin ve Y-27632 ile elde edilen  $pD_2$  değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

**İNFRAVEZİKAL OBSTRÜKSİYONU BULUNAN HASTALARDA RHO-KİNAZ  
İNİHİTÖRÜ Y-27632 VARLIĞINDA  $\alpha$ 1 ADRENERJİK RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
DOKSAZOSİNİN KORPUS KAVERNOZUM DÜZ KASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Ömer DEMİR, Tıp Fakültesi,  
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Üroloji AD, İzmir

Son yıllarda benign prostat hiperplazisi (BPH) ile erektil disfonksiyon (ED) arasında patofizyolojik bir etkileşim olabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda BPH varlığında kavernoza dokulardaki adrenerjik aktivitenin,  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör antagonisti doksazosin ve Rho-kinaz inhibitörüyle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya penil protez implantasyonu yapılan 10 hasta dahil edildi. Hastalar infravezikal obstrüksiyon (İVO) varlığına göre 2 gruba ayrıldı. Çalışmada kullanılacak dokular penil protez implantasyonu sırasında alındı. Yaklaşık 7x3x3 mm uzunluğunda hazırlanan şerit halindeki dokular organ banyolarına asıldı. Kümülatif olarak uygulanan fenilefrin ile adrenerjik aktivite yanıtları değerlendirilerek fenilefrin için EC<sub>80</sub> konsantrasyonu hesaplandı. İnfravezikal obstrüksiyonu (+) ve (-) gruplarda, dokular EC<sub>80</sub> fenilefrin konsantrasyonu ile inkübe edildikten sonra ortama kümülatif dozlarda doksazosin, Rho kinaz inhibitörü Y-27632 ve her iki ilaç birlikte eklenerek gevşeme yanıtları değerlendirildi. Her iki grupta elde edilen gevşeme yanıtları karşılaştırıldı.

İnfravezikal obstrüksiyonu (+) grupta fenilefrin ile elde edilen maksimum kasılma yanıtları obstrüksiyon (-) gruba oranla daha yüksek bulundu (p=0.093). Doksazosin ile İVO (+) grupta pD<sub>2</sub> ve maksimal gevşeme yanıtları bakımından diğer gruba göre daha yüksek oranda gevşeme yanıtı elde edildi (p=0.0012). Y-27632 uygulanmasını takiben maksimum gevşeme yanıtları İVO (+) olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Doksazosin ve Y-27632 birlikte uygulandığında, Y-27632 ile doksazosinin oluşturduğu gevşeme yanıtlarının üzerinde ek gevşeme yanıtları elde edildi. Doksazosin varlığında Y-27632 ile elde edilen ek gevşeme yanıtları iki grup arasında farklılık göstermedi.

İnfravezikal obstrüksiyon varlığında fenilefrinle sağlanan adrenerjik uyarıya bağlı kontraksiyon yanıtları artmıştır. Doksazosin ve Y-27632, İVO varlığında artmış kontraksiyon yanıtlarını başarıyla inhibe etmektedir. Doksazosin ve Y-27632, BPH varlığında gözlenen erektil disfonksiyon tedavilerinde alternatif olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Erektile disfonksiyon, BPH, alfa-1 reseptör antagonisti, Rho kinaz.

# EFFECT OF DOXAZOSIN WITH/ WITHOUT RHO-KINASE INHIBITOR ON HUMAN CORPUS CAVERNOSUM SMOOTH MUSCLE IN THE PRESENCE OF BLADDER OUTLET OBSTRUCTION

Dr. Ömer DEMİR, School of Medicine

Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Urology, Izmir

Recently, it has been stated that there may be a pathophysiological interaction between BPH and ED. In this study, we aimed to investigate the relationship of the adrenergic activity in cavernosal tissues in the presence of BPH using  $\alpha$ -1 AR antagonist doxazosin and the Rho-kinase inhibitor Y-27632.

Ten patients who underwent penile prosthesis implantation were included in the study. Patients were divided into two groups according to the presence of infravesical obstruction (IVO). The tissues used in the study were obtained during penile prosthesis implantation. Strips (3x3x7mm) were cut longitudinally from human corpus cavernosum tissues and mounted in 10 ml organ bath with the Krebs solution. EC<sub>80</sub> concentration for phenylephrine was calculated by evaluating the adrenergic activity responses with cumulatively applied phenylephrine. After incubating the tissues with EC<sub>80</sub> concentration phenylephrine in the groups with and without IVO, relaxation responses were evaluated by adding cumulative dosages of doxazosin, Y-27632 and both to the medium. The relaxation responses obtained in both groups were compared.

Maximum concentration responses obtained with phenylephrine were found to be higher in the IVO (+) group than in the group of IVO (-) (p=0.093). With doxazosin, higher relaxation responses were obtained in the IVO (+) group in terms of pD<sub>2</sub> and maximal relaxation response (p=0.0012). Maximum relaxation responses following Y-27632 administration were found to be significantly higher in the IVO (+) group. When doxazosin and Y-27632 were administered together, additional relaxation responses were obtained on the relaxation response with Y-27632. The relaxation responses obtained by Y-27632 in the presence of doxazosin did not differ between two groups. The contraction responses due to the adrenergic stimulation made by phenylephrine were increased in the presence of IVO. Doxazosin, and Y-27632, effectively inhibit the increased contraction responses in the presence of IVO. Doxazosin and Y-27632 may be alternatives in the treatment of erectile dysfunction associated with BPH.

**Keywords:** Erectile dysfunction, BPH, alpha-1 receptor antagonist, Rho-kinase

## GİRİŞ

Eretil disfonksiyon (ED), tatminkar bir cinsel ilişki için yeterli ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır. Hastaların fiziksel ve psikososyal sağlığı üzerine negatif etkiler bırakan ED yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkilemektedir. Oldukça geniş bir popülasyonu etkileyen ED'nin ülkemizdeki prevalansı, % 69.2 olarak saptanmıştır. İleri yaş ve eşlik eden diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, hepatik yetmezlik, kronik renal yetmezlik ve nörolojik hastalıklar gibi pek çok durum ED'a neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan pek çok klinik çalışmada benign prostat hiperplazisi (BPH)'nin diyabet ve hipertansiyon kadar ED için risk teşkil ettiği gösterilmiştir. Benign prostat hiperplazisi ilerleyen yaşla birlikte erkek popülasyonunda en sık görülen sağlık problemlerinden biridir. Son dönemde yapılan çalışmalarda ED ile BPH arasında patofizyolojik bir etkileşim olabileceği vurgulanmıştır. Şu ana kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler BPH'daki ED etiyolojisinin ortaya konulması adına oldukça önemli olmakla birlikte, patofizyoloji henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde BPH varlığında kavernoza dokulardaki kasılma ve gevşeme özellikleri hayvan deneyleriyle sınırlı olup, henüz insan korpus kavernozaumunda böyle bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Yine, BPH varlığında  $\alpha$ -1 reseptör antagonistleriyle Rho-kinaz yolağının olası ilişkisiyle de ilgili bir çalışma literatürde yer almamaktadır.

Günümüzde ED üzerine yapılan çalışmalar kavernoza düz kaslardaki kontraksiyon mekanizmasının önlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu perspektiften bakıldığında çalışmamız kavernoza düz kaslarda kontraksiyon mekanizmasının anlaşılabilirliği ve relaksasyonun sağlanabilmesi için yeni bir bakış açısı getirecektir. Çalışmamız BPH'ı olan ve olmayan, insan kavernoza düz kas dokusunda adrenerjik aktiviteye bağlı kontraksiyon yanıtlarının değerlendirilmesi,  $\alpha$ -1reseptör antagonistlerinin gevşetici etkisinin ortaya konulması ve BPH'da  $\alpha$ -1 reseptör antagonistleri ile Rho-kinaz inhibitörü arasındaki olası ilişkisinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi.



## GENEL BİLGİLER

Erektile disfonksiyon (ED), tatminkar bir cinsel ilişki için yeterli ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır [1, 2]. Erektile disfonksiyon, fiziksel ve psikososyal sağlık üzerinde negatif etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir [3, 4]. Geçmiş yıllarda ED'nin sadece psikojenik nedenlere bağlı olduğu düşünülürken son 20 yıl içerisindeki araştırmalar fizyopatolojinin belirli ölçülerde ortaya konulmasına yardımcı olmuştur [5]. Medikal tedavinin başarısı neticesinde ED tanısı ve tedavisine yönelik araştırma faaliyetleri çok önemli bir ivme kazanmıştır. Erektile disfonksiyon hakkında her geçen gün artan bu bilgi birikimi, tedavi talep eden hasta sayısı ile birlikte güvenilir, uygun ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır [6].

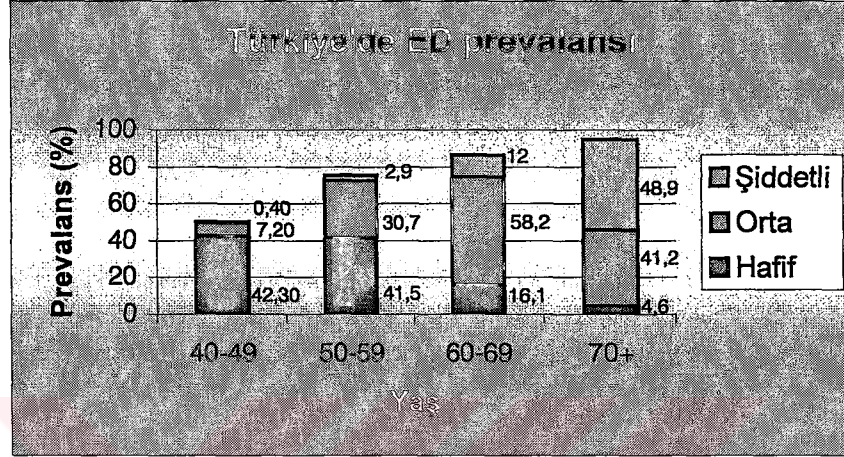
### Erektile Disfonksiyon Prevalansı

Erektile disfonksiyonun yaşamı tehdit eden bir durum değildir. Toplumun kültürel yapısının özellikleri, hastaların ve sağlık görevlilerinin cinsel konuları konuşmadaki çekingenlikleri, bireylerin ED nedeniyle doktora başvurularını kısıtlamaktadır. Bunun sonucu olarak ED tedavisi gören erkeklerin, etkilenen popülasyonun sadece küçük bir bölümünü teşkil ettiği düşünülmektedir [7]. Erektile disfonksiyon sıklıkla multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. Organik ve/veya psikojenik kökenli olabilir. Genç hastalarda psikojenik nedenli ED daha fazla görülürken, yaşlılarda organik nedenler daha ön plandadır. Geniş bir sistemik hastalık grubu ED'a neden olmaktadır. Yaşlanma, diyabetes mellitus, periferik damar hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi ve hipertansiyon ED için major risk faktörleridir [7].

Dünyanın değişik bölgelerinde yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda ED prevalansına ilişkin çeşitli tahminler elde edilmiştir [7, 8]. Ancak bir çalışmanın sonuçlarını başka bir çalışmanın sonuçları ile karşılaştırmak kolay değildir. Çünkü üzerinde çalışılan popülasyonların boyutları ve özellikleri, kullanılan ED tanımları birbirinden farklıdır. ED prevalansına ilişkin en kapsamlı ve güvenilir verileri Feldman ve arkadaşları tarafından 1987 ile 1989 yılları arasında yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS) sağlamıştır [9]. Çalışma sonucunda, Boston-Massachusetts bölgesinde rastgele seçilen 11 şehir ve kasabada, yaşları 40-70 arasında değişen 1290 erkekte uygulanan bir anket sonucunda ED prevalansı %52

olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %9,6'sında şiddetli ED, %25,2'sinde orta, %17,2'sinde ise hafif şiddette ED saptanmıştır [9].

Ülkemizde ise ED prevalansı ile ilgili bilgiler oldukça yenidir. Akkuş ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyoloji çalışmasına göre ülkemizde 40-70 yaş arası erkeklerde ED prevalansı % 69,2'dir (hafif % 33,2, orta % 27,5 ve şiddetli % 8,5) ve şiddeti yaş ile birlikte artış göstermektedir (Şekil 1) [10].



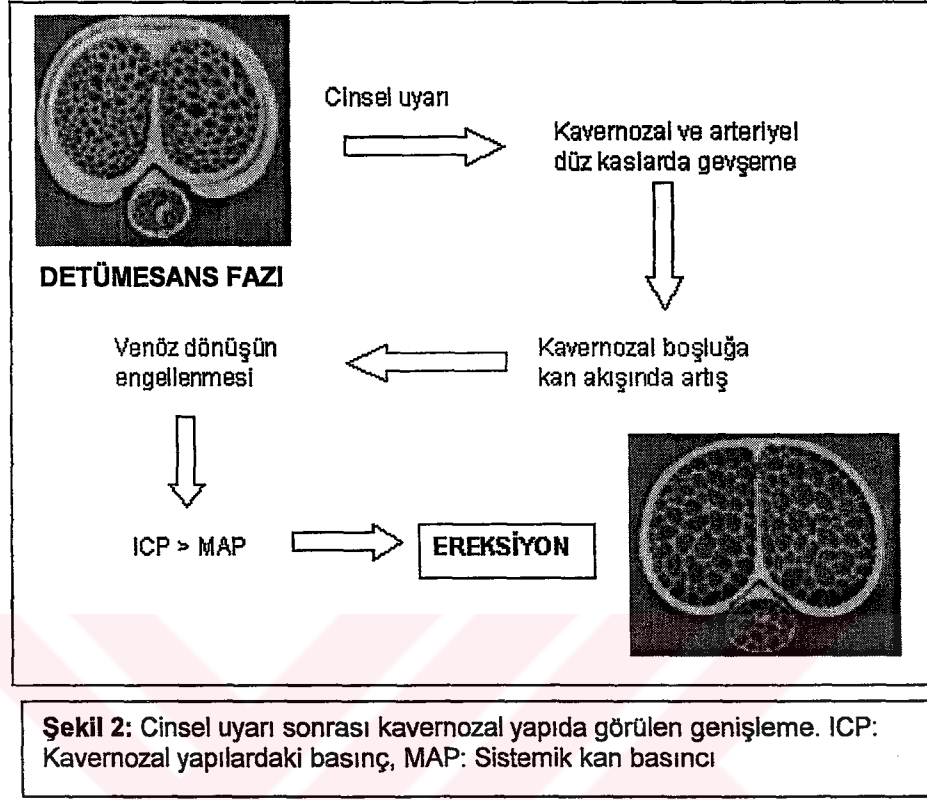
Şekil 1: Türkiye'de ED prevalansı

### Ereksiyon Fizyolojisi

Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunica albugineanın koordineli çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir olaydır [11]. Son 20 yılda yapılan fizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar, korpus kavernozum (KK) trabeküler düz kas yapısının penis için önemli bir yapı olduğunu ve penil ereksiyonun ve detümesansın kontrolünde rol aldığını göstermiştir [12-14]. Penil ereksiyon, KK ve korpus spongiozum düz kas liflerinde gevşeme ve penil arteriel dilatasyon sonrası penise kan dolması sonucu oluşur [1]. Ereksiyonu başlatan uyarı geldiğinde sinüzoidal düz kaslar gevşer, sinüzoidlerin kompliyansı artar, arteriyel direncin azalmasıyla penise olan kan akımı artar. Penil kan akımının artması, ereksiyon oluşmasında primer hemodinamik olay olarak kabul edilir. Genel bir ifade ile ereksiyonun oluşumu esas olarak iki olayın entegrasyonu ile sağlanır;

I. Arteriyel ve kavernozaal düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlere olan kan akımının artışı [15, 16],

II. Kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp sinüzoidler içindeki göllenmenin artması (Şekil 2).



Bu temelden yola çıkılarak penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı fazda ele alınabilir:

**1. İstirahat (Flaccid) fazı:** İnsan KK'da sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin (NA), düz kas tonusunun modülasyonunda rol oynayan majör nörotransmitterdir [17]. Detümesans ve penisin istirahat hali, büyük oranda sempatik sinir terminallerinden salınan NA'nin korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşur [18]. Noradrenalin ile artan düz kas tonusu penise olan kan akımının düşük düzeyde kalmasına yol açar. Noradrenalinin etkisine başlıca postsinaptik yerleşimli  $\alpha_1$  reseptörleri aracılık etmekle birlikte,  $\alpha_2$  reseptörlerinin de katkısı olabileceği bildirilmektedir [18]. Sempatik deşarj ile düz kaslar tonik olarak kontrakte halde kalırlar ve yalnızca nütrisyonel amaçlı arteriyel kan akımına izin verilir

**2. Latent faz:** Seksüel uyarı ile kavermöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur. Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernoza düz kaslardaki reseptörlere

ulaşması, ereksiyon mekanizmasını tetikler [19]. Hem diastolik hem de sistolik fazda arter ve arteriyollerin dilatasyonu ile kavernoöz arter kan akımı artar. Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar. Yoğun kan akımı genişleyen sinüzoidler tarafından hapsedilir. Tunica albuginea ile periferik sinüzoidler arasında subtunikal ven pleksuslarının kompresyonu, venöz akımını azaltır.

**3. Tümesans fazı:** Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernozal basınç artmaya devam eder. Penis hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder [20].

**4. Tam ereksiyon fazı:** Intrakavernozal basınç artarak sistolik basınca yaklaşır. Pudental arterdeki kan akımı, tümesans fazındakinden daha az, fakat istirahat fazındakinden daha fazladır.

**5. Rijid ereksiyon fazı:** Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoz kasta oluşan istemli kasılma sonucunda KK içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek değerlere ulaşır.

**6. Detümesans fazı:**

**a. İnisiyal detümesans:** Ejakülasyon veya stimülasyonun bitmesinden sonra istirahat fazındaki gibi KK içinde tekrar sempatik sinirlerden salınan NA'nın hakimiyeti başlar. Sempatik sistemde artan aktivite, helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar

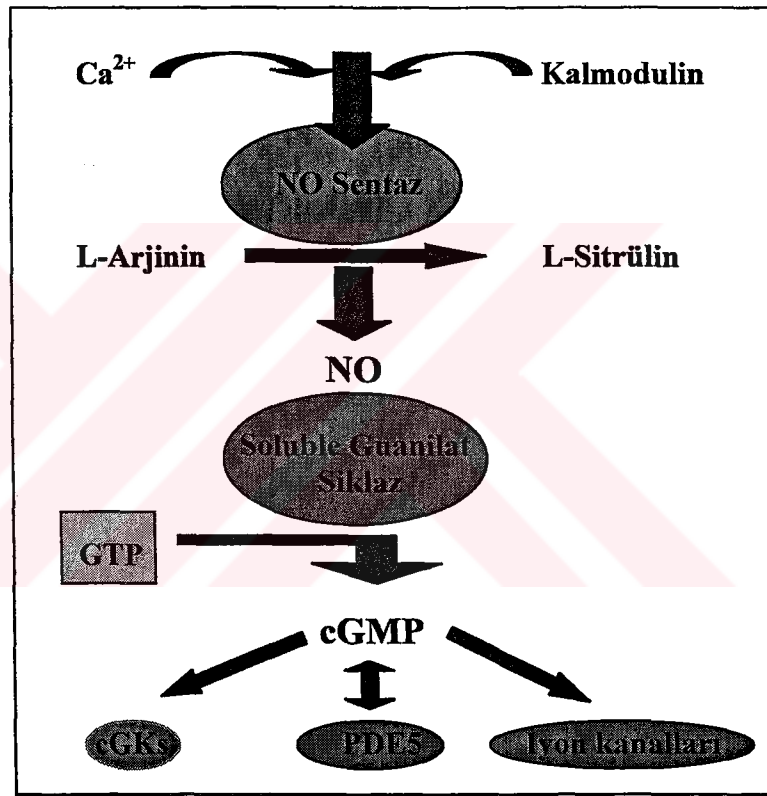
**b. Yavaş detümesans:** Arteriyel akım azalarak bazal düzeylere ulaştığında, venöz kanallar yavaşça yeniden açılır. Intrakavernozal basınçta da orta derecede bir azalma vardır.

**c. Hızlı detümesans:** Intrakavernozal basınç hızla düşer ve veno-oklusiv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis istirahat haline yeniden döner.

Penil ereksiyon oluşumunda, temel olarak santral ve periferik sistemler tarafından düzenlenen, birçok nörotransmitter ve biyokimyasal sinyaller yer alır [21-24]. Ereksiyonu başlatan ve devamında rol oynayan nörotransmitterler arasında nitrik oksit (NO), dopamin, asetilkolin, vazointestinal polipeptid (VIP), prostaglandin E<sub>1</sub> ve Calsitonin Gen Related Peptid (CGRP) proteini bulunur [25]. Penisin detümesans durumundan ise NA, endotelinler, kontraktıl prostaglandinler ve nöropeptid Y

sorumludur. Periferal olarak kasıcı ve gevşetici faktörler arasındaki denge KK düzeyinin kasılma derecesini kontrol eder [26].

Penil ereksiyon için gerekli olan kavernozaal düz kas gevşemesinde NO/cGMP, VIP/cAMP gibi pek çok yolak rol oynar [27, 28]. Lokal olarak endotelial hücreler ve kavernozaal damarların nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC) uyarılması ile oluşan NO'nun KK gevşemesinde ve penil ereksiyonda ana mediyatör olduğu kabul edilmektedir [27-29]. NO'nun sentezi ve soluble guanilat siklaza bağlanması erektil süreç için gereklidir. Bu yolakta farmakolojik aracılık eden pek çok basamak vardır (Şekil 3).

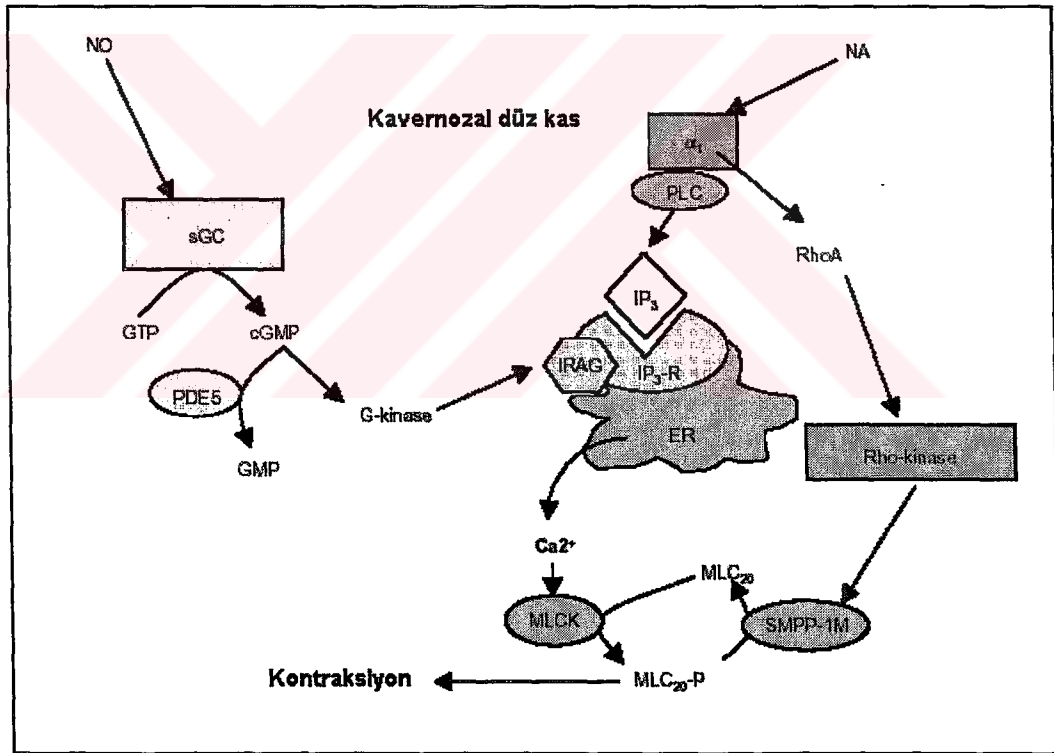


Şekil 3: L-arginin / nitrik oksit / guanilat siklaz / cGMP yolu

Nitrik oksit, L-argininden NO sentaz (NOS) aracılığıyla sentezlenir. KK'da endotel ve sinir inervasyon noktaları NO'nun esas olarak salgılandığı yerlerdir. NO sentezinden sorumlu olan NOS'un birden fazla izoformu vardır; endotelial NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) [30]. Nöronal NOS; NANC sinir uçları, dorsal penil sinir dalları ve derin dorsal arter adventisiyasındaki sinir pleksuslarından, eNOS ise kavernozaal endotelden ve intrakavernozaal helisin

arterlerden salgılanır [30-36]. İndüklenebilir NOS ise inflamatuvar mediyatörlerin ve bakteriyel ürünlerin indüksiyonunu takiben farklı hücrelerden izole edilebilir ancak iNOS peniste ekspresyona sahip değildir [37].

Seksüel uyarı sonrası NANC sinirlerin uyarılması NOS salınımına neden olur. Salınan NO arteriyel ve kavernozaal düz kas yapısına diffüze olur [30, 38-40]. Nitrik oksid düz kasta cGMP seviyesini arttırarak soluble guanilat siklazı (sGC) aktive eder. Soluble guanilat siklaz cGMP bağımlı protein kinaz G (PKG)'yi aktive eder. Aktive PKG,  $Ca^{2+}$  kanal aktivitesini ve hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunu azaltır. Azalan  $[Ca^{2+}]_i$ ,  $Ca^{2+}$  bağımlı  $K^+$  kanallarını açılmasını sağlayarak düz kas hücresinde hiperpolarizasyona neden olur [41]. Protein kinaz G aynı zamanda diğer proteinleri fosforilleyerek  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunu etkiler veya miyozin hafif zincirinin (MLC) fosforilasyon durumunu değiştirir. Hepsini birden NO bağımlı KK düz kas gevşemesine neden olur (Şekil 4) [41, 42].



**Şekil 4:** Penis düz kasında nitrejik ve noradrenerjik yollar.

$\alpha_1$ :  $\alpha_1$  Adrenoreseptör; ER: Endoplazmik retikulum; IP3: İnositol 1,4,5-trifosfat; IP3-R: IP3 reseptör; IRAG: IP3 reseptör-associated G-kinaz substratı; MLC: Myozin light chain; MLCK: Myozin light chain kinaz; NA: Noradrenalin; NO: Nitrik oksid; PDE5: Fosfodiesteraz tip 5; PIP2: Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat; sGC: Soluble guanilat siklaz.

### **Kontraksiyon Mekanizması ve Adrenerjik Sistem**

Noradrenalin, adrenerjik sinirlerin nörotransmitteri olup penil düz kas membranındaki adrenerjik reseptörleri aktive eder [25]. İstirahat halindeki (flask) peniste, trabekül düz kas ve penil kavernozaal arterler üzerinde kontraktıl agonistlerin etkisi daha baskındır ve bu yapılar kasılı durumdadırlar. Bu kimyasal haberciler spesifik membran reseptörleri ve intrasellüler  $Ca^{2+}$ u ve/veya düz kas kontraksiyonunu sağlayan kontraktıl proteinlerin  $Ca^{2+}$  duyarılığını düzenleyen iyon kanallarıyla iletişim içindedirler [21, 43].

Peniste flask durumun düzenlenmesindeki temel mekanizma, adrenerjik sinir uçlarından salınan NA'nin, trabekül ve kavernozaal arterlerin düz kas yapısında yer alan postsinaptik  $\alpha$ -1 ve  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptöre (AR) bağlanmasıdır [18, 43-49]. Bu reaksiyon G-proteini ile birleşmiş  $\alpha$  AR'lerin aktive olmasına neden olur ve düz kas kontraksiyonunu sağlayan bir çok sinyal iletim yolunu aktive eder (Şekil 4). Düz kas kontraktılıtesini düzenleyen sinyal iletim yolunun entegrasyon ve düzenlenmesinde rol alan mekanizmalar penil ereksiyon açısından oldukça önemlidir [12-14, 50].

#### **Alfa-1 ve $\alpha$ -2 reseptörlerinin insan penil erektıl fonksiyonundaki rolü:**

Alfa adrenerjik sistem erektıl fonksiyonda önemli bir fizyolojik rol oynar [21, 43-45, 51-53]. In vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilen kanıtlar fizyolojik olarak aktif NA'nın ana kaynağı olan adrenerjik sinirlerin KK'u inerve ettiğini göstermiştir [54]. Korpus kavernozaumda sempatik sinir uçlarından NA'nın salınımı, presinaptik  $\alpha$ -2 AR'ler ve muskarinik Ach reseptörleri aracılığıyla kolinerjik sinirler tarafından düzenlenmektedir [55, 56]. Kavernozaal düz kasın NA tarafından kontraksiyonu postsinaptik  $\alpha$ -1 ve  $\alpha$ -2 AR'lerin ekspresyonuna bağılıdır [43, 57]. Yapılan pekçok çalışmada  $\alpha$  AR antagonistlerinin sistemik olarak kullanıldıklarında penil ereksiyona katkıda bulunduğı ve bazı olgularda uzamış ereksiyona ve hatta priapizme yol açtığı bildirilmektedir [58, 59]. Korpus kavernozaum doku örnekleri ile yapılan in vitro çalışmalarda ise  $\alpha$  AR antagonisti prazosin ( $\alpha$ -1) ve yohimbin ( $\alpha$ -2) fenilefrine bağılı doz-cevap eğrisinde sağa kaymaya neden olduğı gösterilmiştir [18, 44, 47, 48, 57, 60]. Reseptörün prazosine afinitesi yohimbinden fazladır ve bu,  $\alpha$ -1 AR'lerin insan KK dokusunda  $\alpha$ -2 AR'den daha fazla bulunduğunu göstermektedir [57].

### **İnsan KK'daki $\alpha$ adrenerjik reseptör alt tiplerinin sınıflandırılması**

Alfa-1 ve  $\alpha$ -2 AR subtiplerinin sınıflandırma ve adlandırması son yıllarda yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır [61-65]. Alfa-1 AR'ler,  $\alpha$ -1a,  $\alpha$ -1b ve  $\alpha$ -1d olarak cDNA zincirlerine ve agonist-antagonist bağlama özelliklerine göre sınıflandırılırlar [64, 66, 67].

Selektif agonist ve antagonistlerle yapılan farmakolojik ajan bağlama çalışmaları;  $\alpha$ -1 AR'lerin 3 alt tipe ayrıldığını göstermiştir ( $\alpha$ -1a,  $\alpha$ -1b ve  $\alpha$ -1d). Selektif bir  $\alpha$ -1 reseptör antagonisti olan WB 4101, 5metil urapidil ve prozasin antagonistlerine karşı yüksek afinite gösteren reseptörler  $\alpha$ -1a ve  $\alpha$ -1d, düşük afinite gösterenler ise  $\alpha$ -1b olarak tanımlanmıştır.

### **İnsan penis KK'daki $\alpha$ -1 AR alttiplerinin tanımlanması:**

Pek çok farmakolojik ve biyokimyasal çalışma penil dokuda  $\alpha$  AR varlığını göstermiştir. Traish ve ark [47] insan erektil KK dokusu  $\alpha$ -1a,  $\alpha$ -1b ve  $\alpha$ -1d AR alt tipleri için mRNA transkriptleri içerdiğini ortaya koymuşlardır [47, 68]. İnsan KK'da bu alt tipler için varolan mRNA transkriptleri  $\alpha$ -1a ve  $\alpha$ -1d AR lerinin  $\alpha$ -1b AR alt tipine göre daha baskın olduğunu göstermiştir.

### **Alfa-1 ve $\alpha$ -2 selektif antagonistler**

#### ***Fentolamin Mesilat (Regitine®):***

Fentolamin  $\alpha$ -1 ve  $\alpha$ -2 AR antagonistidir. İnsan KK dokusu ile yapılan organ banyosu çalışmalarında 1nM ile 10  $\mu$ M doz aralığında fenilefrinle oluşturulmuş doz-cevap eğrisini sağa kaydırıldığı ortaya konulmuştur. Bu etki klinik olarak intrakavernozal uygulama sonrası oluşan ereksiyon yanıtı şeklinde ortaya çıkar. Fentolamin KCL ve endotelin-1 ile kontrakte olan kavernoza dokularda da doza bağlı relaksasyon oluşturmaktadır [49]. Fentolamin papaverin ve prostaglandin E1 ile kombine intrakavernozal ajan olarak ED tedavisinde kullanılmaktadır.

### **Alfa-1 Selektif antagonistler**

#### ***Prazosin HCl (Minipres®):***

Alfa-1a,  $\alpha$ -1b ve  $\alpha$ -1d selektif antagonistidir [66]. Primer olarak bir antihipertansif ajan şeklinde sunulmasına karşın psikojenik ED'nin oral tedavisinde kullanılmıştır [69]. Prazosin aynı zamanda ED tedavisinde intraüretal bir ajan olarak alprostadil (PGE1) ile kombine olarak da kullanılmıştır [70]. Prazosin  $\alpha$ -1 selektif ajan olarak düşünülmesine karşın  $\alpha$ -2 AR ile çapraz reaksiyon vermektedir.



### ***Doksazosin Mesylat (Cardura®):***

Alfa-1a'ya duyarlılığı daha fazla olmak üzere  $\alpha$ -1a ve  $\alpha$ -1d selektif antagonisttir. Doksazosin HT ve BPH'ın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [71, 72]. Kaplan ve ark. oral doksazosinin intrakavernozal olarak injekte edilmiş alprostadilin etkinliğini artırdığını göstermiştir [73]. De Rose ve ark sildenafille yanıtızsız hastalarda, sildenafil ile doksazosin kombinasyonunun ED tedavisi için etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermiştir [74].

### ***Terazosin HCl (Hytrin®):***

Terazosin,  $\alpha$ -1d reseptörüne yüksek afinite gösteren bir  $\alpha$ -1 AR selektif antagonisttir[75]. Terazosin, BPH tedavisi için klinik olarak kullanılmaktadır [76, 77]. Sadece bir olgu sunumunda, spinal kord yaralanmalı bir hastada terazosinin uzamış ereksiyon oluşturduğu rapor edilmiştir [78]. Ereksiyon kalitesine katkısı oldukça azdır.

### ***Tamsulosin HCl (Flomax®):***

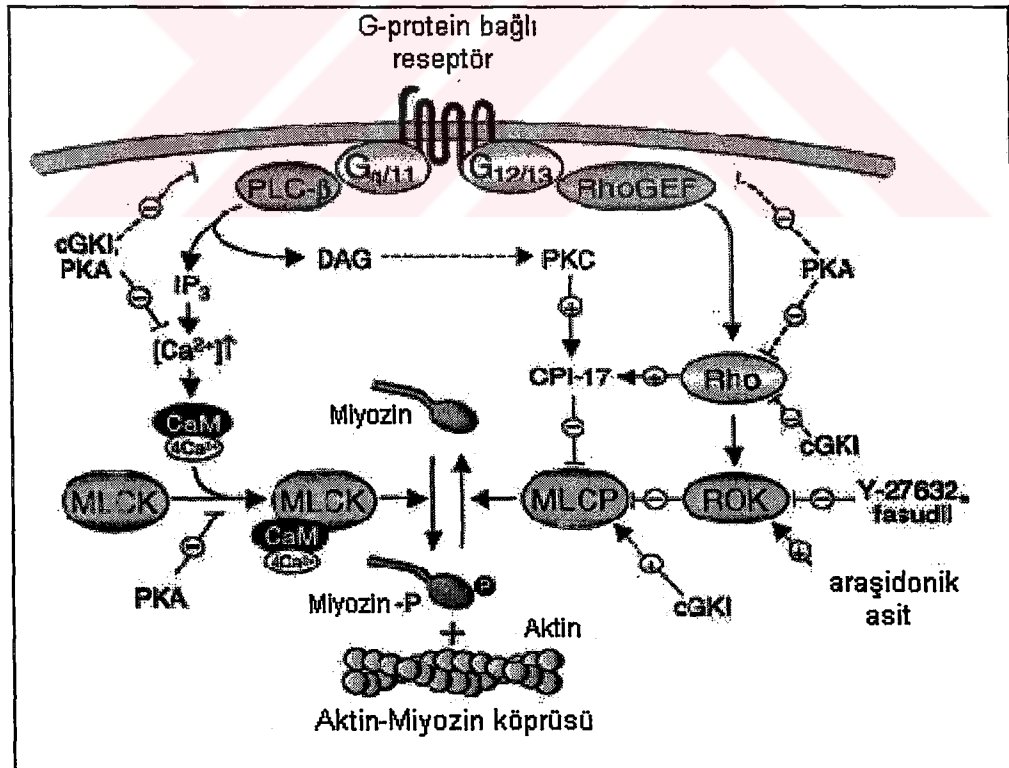
Tamsulosin;  $\alpha$ -1a ve  $\alpha$ -1d reseptörlerine  $\alpha$ -1b'den daha yüksek afinite gösteren bir  $\alpha$ -1 AR blokeridir [75, 79, 80]. Tamsulosinin etkileşimini inceleyen analizlerde Tamsulosinin sırasıyla  $\alpha$ -1d> $\alpha$ -1a> $\alpha$ -1b selektif antagonizma gösterdiği ortaya konulmuştur [75, 79, 80]. Tamsulosin, BPH'ın tedavisinde klinik olarak kullanılmakta ancak HT ve ED tedavisine yönelik kullanılmamaktadır [81].

### **Eretil KK dokusunda $\alpha$ -1 AR etkinliğinin moleküler mekanizması**

Sempatik uyarıya bağlı presinapatik sinir uçlarından salınan NA, kavernozaal arter ve düz kasta lokalize olan  $\alpha$ -1 AR alt tiplerine bağlanır [21, 82] (Şekil 5). Bu bağlanma reaksiyonu, 7-transmembran reseptör molekülünde konformasyonel değişikliğe neden olur. Bu da heterotrimerik Gq-11 proteinin aktivasyonuna ve artmış hızda GDP disosiasyonuna neden olur. G proteininin  $\alpha$  alt ünitesinin bağlanma bölgesindeki GDP'nin GTP ile değişimi onun  $\alpha$  ve  $\beta/\gamma$  alt ünitelerine ayrılmasıyla sonuçlanır. G $\alpha$ /Q alt ünitesi fosfolipaz C $\beta$ 1 ile etkileşir ve onun aktivitesini fosfotidil inozitol 4,5 bisfosfatı (PIP2) 1,4,5 inozitol trifosfat (IP3) ve diaçil gliserol (DAG)'e hidrolize ederek uyarır. IP3 sitoplazmaya diffüze olur ki burada sarkoplazmik retikulum üzerinde yer alan spesifik reseptörüne bağlanarak intrasellüler depolardan Ca<sup>2+</sup> salınımı sağlar [83]. DAG, Ca<sup>2+</sup> varlığında protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder ve bu da intrasellüler Ca<sup>2+</sup> artışına katkıda bulunur. Buna ek olarak reseptöre bağlanan NE, L tipi Ca<sup>2+</sup> kanallarından Ca<sup>2+</sup> girişini artırır. Bu mekanizmaların her

ikisi de hücre içi  $Ca^{2+}$  düzeyinin artmasıyla sonuçlanır. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eder ve miyozin hafif zincir fosfatazı (MLCP) inhibe eder (Şekil 5).

Düz kas kontraksiyonunu sağlayan biyokimyasal mekanizmalar MLCK tarafından miyozin düzenleyici hafif zincirin ( $MLC_{20}$ ) fosforilasyonunu gerektirirler. Miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu aktinin miyozin ATPazı indüklemesine ve sonuçta düz kasın kasılmasına yol açar.  $MLC_{20}$ 'nin heterotrimerik düz kas miyozin fosfataz (SMPP-1M) tarafından defosforillenmesi düz kas relaksasyonu ile sonuçlanır [84]. Kontraktıl agonistlerin MLCK'ı aktive etmelerine ve kontraksiyon yaratmalarına ek olarak MLCP'yi inhibe edip etmedikleri henüz net olarak bilinmemektedir [85]. Düz kas kontraksiyonunda diğer bir mekanizma, monomerik GTPaz'ın RhoA aracılığıyla G proteininin  $Ca^{2+}$  duyarlaştırıcı kaskadı aktive etmesidir. RhoA'nın  $Ca^{2+}$  sensitize edici etkisi Rho-kinaz aracılığıyla olmaktadır. Bu da MLCP'in regülatör alt ünitesini fosforile eder ve onun katalitik aktivitesini inhibe ederek kontraksiyona neden olur (Şekil 4, 5) [86].



**Şekil 5:** Düz kas hücrelerinde miyozin fosforilasyonunun düzenlenmesi. PLC-β Fosfolipaz C'nin β-izoformu; RhoGEF Rho-spesifik guanin nükleotid değiştirme faktörü; IP3 inositol-1,4,5-trifosfat; DAG, diaçilgliserol; PKC protein kinaz C; CaM Kalmodulin; ROK Rho-kinaz; cGK cGMP dependent kinaz; PKA cAMP-dependent kinaz (protein kinaz A)

### **RhoA – Rho kinaz**

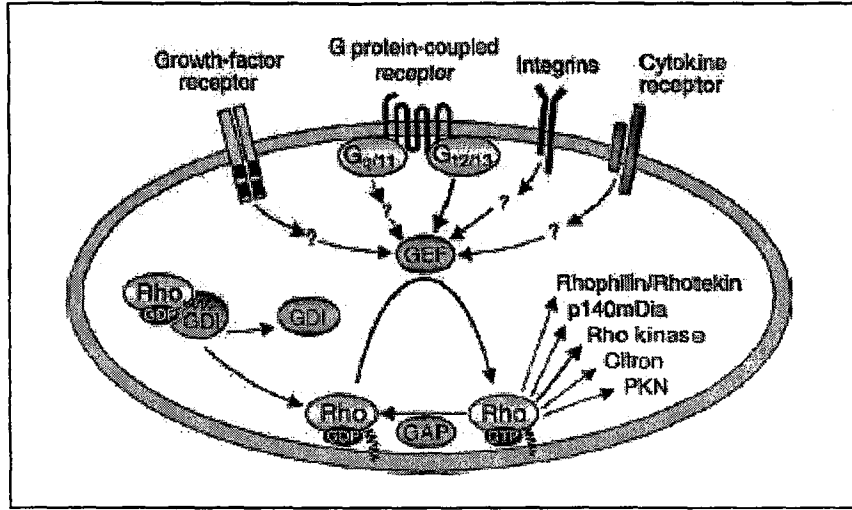
RhoA, Ras bağımlı bir GTPaz'dır. GDP bağılı formu inaktif, GTP bağılı formu aktif olan RhoA'nın, birçok hücre içi moleküler olayda önemli görevleri vardır. RhoA; adhezyon, motilite, sitokinezis, aksonal iletim, düz kas kasılmasında  $Ca^{2+}$  sensitizasyonu, hücre siklusunda G1-S geçişinin sağlanması, hücre transformasyonu ve nükleer transkripsiyonda görev alır [87]. Hücresel olaylarda RhoA'ya etki eden pek çok protein izole edilmiştir. Bunlardan bir tanesi; Rho-associated coiled coil-forming protein serine/threonine kinase (ROCK) proteinleridir. ROCK proteinleri Rho bağımlı kinaz ailesindedir ve aktin stres liflerinin oluşumu, miyozin fosfataz regülasyonu ve fokal adhezyondan sorumludur [88]. Düz kaslarda, ROCK ailesinin en çok bulunan izotipi Rho-kinazdır [89]. Rho-kinaz düz kaslarda miyozin fosfataz formlarını etkiler ve bu yolla esas olarak kalsiyum sensitizasyonu için gereklidir (Şekil 4, 5).

Rho-kinaz NA, ET-1 ve araşidonik asit tarafından aktive edilir. Rho-kinazın ana substratlarından biri MLCP'dir. MLCP, miyozin bağlayıcı alt ünitesinin ( $MLC_{20}$ ) Rho-kinaz aracılı fosforilasyonu ile inaktive edilir. Buna ek olarak Rho kinaz  $MLC_{20}$ 'yi direk olarak da fosforile edebilmektedir (Şekil 4). Ancak bunun fizyolojik etkisi net değildir.  $MLC_{20}$  inhibisyonu düz kas kontraksiyonuna neden olur. MLCP'nin Rho kinaz tarafından inhibisyonu hipertansiyon, vazospazm, preterm doğum, bronşial astma, glokom ve ED gibi patolojik durumlarla sonuçlanabilir [90, 91]. Rho kinaz inhibisyonu amacıyla birçok madde geliştirilmiştir. Bunlardan tanımlanmış olanları Y-27632 ve izoquinolon sülfanil derivesi olan HA 1077 (fasudil) dir [92, 93].

### **Rho/Rho kinaz Regülasyonu:**

Şekil 6'da gösterildiği gibi Rho'nun aktivitesinin düzenlenmesi oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Rho'nun kendi aktivitesi 3 grup protein tarafından düzenlenir; 1) GTPaz aktive edici proteinler (GAP's); 2) GTPaz ayrılma inhibitörleri (GDI's); 3) Rho'ya özgü guanin nükleotid değiştirme faktörleri (Rho GEFs); Günümüzde RhoGEF proteinleri Rho aktivitesinin ana düzenleyicileri olarak görülmektedir. GEF aktivitesinin protein kinazlar, fosfotidil inozitol kinazlar gibi çeşitli sinyal molekülleri tarafınca veya dimerizasyonla düzenlendiği düşünülmektedir [94]. Rho aktivitesi, aynı zamanda G protein bağılı reseptörler ( $G_{12}$  ve  $G_{13}$ ) tarafından da düzenlenir. Bu reseptörler düz kaslarda oldukça yaygın bulunurlar ve G proteine bağlanarak RhoA'nın aktivasyonunu sağlarlar [95]. Son olarak yeni bir RhoGEF grubu

tanımlanmıştır. Bu G protein sinyal iletim düzenleyici alt üniteye benzer şekilde  $G_{12}/G_{13}$ 'ün  $\alpha$ -alt ünitesini aktive eder (Şekil 5) [96].



**Şekil 6:** Rho aktivitesinin regülasyonu. PKN Protein kinaz N; p140mDia Memeli Drosophila diafanous homoloğu; citron Sitron-kinaz; GEF Guanin nükleotid exchange faktör; GAP GTPaz aktive edici protein; GDI GDP-disosiasyon inhibitörü

### Selektif Rho-kinaz İnhibitörü: Y-27632

Y-27632; [(+)-R-trans-4-(1-aminoethyl)-N-(4-pyridil) cyclohexanecarboxamide dihydrochloride] ROCK kinaz ailesinin selektif sentetik yapıda bir inhibitördür [97]. Bu bileşik, agoniste bağlı düz kas kontraksiyonunu -kalsiyum sensitizasyonunu engelleyerek- inhibe eder. Y-27632, ROCK ailesine ait kinazları diğer kinazlardan (protein kinaz C, cAMP kinaz ve MLCK) 100 kat daha güçlü inhibe eder [98]. Y-27632'nin Rho-kinaza olan afinitesi ROCK ailesi üyesi olan protein kinaz ve sitron kinaza göre en az 20-30 kez daha fazladır [98]. Y-27632'nin birçok hücrel reaksiyonda rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Tablo 1).

**Tablo1:** Y-27632'nin etkileri

#### **Y-27632'NİN ETKİLERİ**

- Düz kas relaksasyonu
- Hücre proliferasyonunun inhibisyonu
- Anyon kanallarının aktivasyonu
- Nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu
- Tümör invazyonunun inhibisyonu
- Hücre transformasyonunun inhibisyonu

Mitsubishi Pharma (Welfide Veya Yoshitomi) tarafından geliştirilen Y-27632'nin; hipertansiyon, astım, kanser, serebrovasküler hastalıklar, kemik ağrıları, pnömoni ve pulmoner fibrozis gibi durumlarda tedavi amacıyla kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Y-27632'nin vasküler, bronşial ve gastrointestinal düz kaslarda; uyarılara bağlı kasılmaları invitro ve invivo ortamda düz kas kontraksiyonunu inhibe ederek engellediği yapılan pelçok çalışmada gösterilmiştir [99-102]. Uehata ve ark yaptıkları çalışmada, Y-27632'nin sistemik uygulanmasının hipertansif ratlarda tansiyonu düşürürken normotansif ratlarda sistemik kan basıncında değişme oluşturmadığını ortaya koymuşlardır [97]. Chrissobolis ve ark Y-27632 ile hipertansif ratlarda normotansif ratlara göre serebral vazodilatasyonun daha fazla olduğunu göstermişlerdir ve bu etki NO'dan bağımsızdır [103]. Rodentlerde Y-27632 inhalasyonu ile sistemik kan basıncında değişme olmaksızın asetilkolin ve ovalbumine bağlı artmış akciğer rezistansının inhibe edildiği gösterilmiştir [100]. Y-27632'nin topikal, intravitreal ve intracameral uygulanımı sonrası göz içi basıncı düşerken pupilin büyüdüğü gösterilmiştir [104, 105]. Tüm bu çalışmalar, hipertansiyon ve bronkokonstriksiyon gibi artmış düz kas tonusunun bulunduğu patolojik durumlarda Y-27632'nin artmış düz kas tonusunu düşürdüğünü göstermektedir.

#### **Y-27632'nin penis düz kasına etkisi**

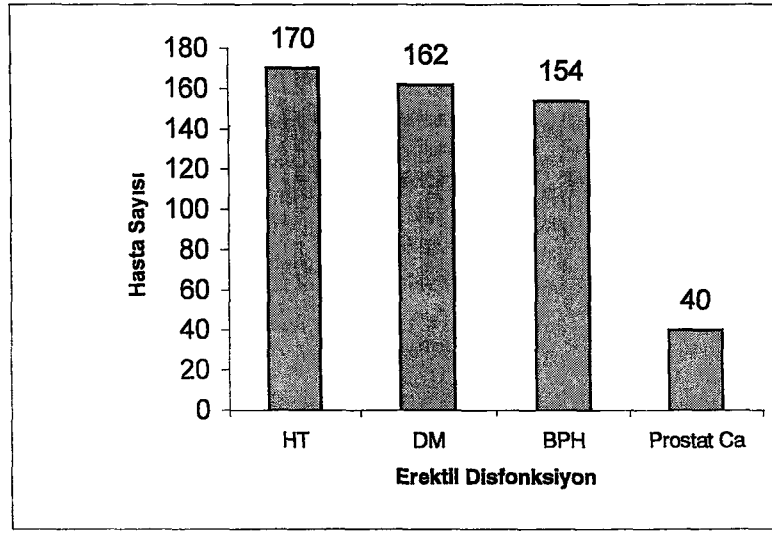
Rho-kinaz ve RhoA pekçok düz kasta olduğu gibi penis kavernozaal düz kas yapısında da eksprese olmaktadır. RhoA'nın kavernozaal düz kaslarda diğer düz kaslardan 17 kat daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir [106, 107]. Y-27632'nin sıçan, tavşan ve insan korpus kavernozumunda adrenerjik uyarıya bağlı kontraksiyonları inhibe ettiği ve sıçanlarda intrakavernozaal uygulananının intrakavernozaal basıncı artırdığı gösterilmiştir [108, 109]. Y-27632'nin bu etkisi NO'dan bağımsızdır. Bütün bu çalışmalar Rho-kinaz yolağının penis düz kas tonusunun regülasyonunda rol oynadığını göstermekte ve flask durumdaki peniste artmış düz kas tonusundan sorumlu mekanizmanın artmış kalsiyum sensitizasyonu olabileceğini düşündürmektedir.

Y-27632; ED için risk faktörü (hipertansiyon, diyabet, ileri yaş) oluşturulmuş pek çok hayvan modelinde, invivo ve invitro olarak ereksiyon yanıtlarını iyileştirmek amacıyla denenmiştir. Yapılan bir çalışmaya göre hipertansif sıçanlarda erektil fonksiyonel kapasite, normotansif sıçanlara oranla daha düşük bulunmuş, bu durum intrakavernozal Y-27632 uygulananımla düzeltilebilmiştir [108]. Büyükafşar ve ark invitro olarak diyabetik sıçanlarda Y-27632 kullanımıyla kavernozaal düz kaslarda fenilefrinle oluşturulan kasılma yanıtının inhibe edildiğini ortaya koymuşlardır [110]. Yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi hayvan deneylerinde Y-27632 ile kavernozaal dokularda doza bağımlı ereksiyon yanıtlarında artma ortaya konulmuştur. Rees ve ark [109] çalışmasında ED'si olmayan insan kavernozaal dokularında da Y-27632 ereksiyon yanıtlarında anlamlı artışa neden olmuştur ancak ED yakınması bulunan insan kavernozaal dokularında Rho-kinaz inhibisyonunun yanıtlarının nasıl olacağı bilinmemektedir.

### **İnfravezikal obstrüksiyon ve Ereksiyon Fizyolojisi:**

Benign prostat hiperplazisi (BPH), erkeklerde yaşlanmayla birlikte artan ve insidansı yaklaşık % 23-88 oranları arasında bildirilen bir hastalıktır. BPH klinik olarak kendini alt üriner sistem semptomlarının (LUTS) varlığıyla gösterir ancak BPH'ya sahip her hastada mutlaka LUTS varlığı söz konusu değildir. BPH'ya bağlı LUTS varlığı 40-49 yaş grubunda % 13-45 arasında iken, bu oran 50-70 yaş grubunda % 50-63 olarak görülmektedir [111-113]. Garraway ve ark yaptıkları çalışmada 60 yaş üzerinde BPH varlığını % 43 oranında ortaya koyarken bu hastaların yaklaşık yarısının yaşam kalitesinin anlamlı şekilde etkilendiğini bildirmişlerdir [114]. Cinsel fonksiyonun ön plana çıktığı yaşam kalitesini değerlendiren pekçok klinik çalışma BPH'ya bağlı LUTS olan hastaların cinsel fonksiyonlarının önemli şekilde etkilendiğini göstermektedir [115]. BPH'da erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları gibi cinsel fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir [115]. Bu şikayetler LUTS'a ikincil olarak gelişebileceği gibi buna yönelik uygulanan medikal ve cerrahi tedavilere bağlı olarak da görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre ED yakınmasıyla doktora başvuran hastalarda ED için önemli risk faktörleri olan diyabetes mellitus ve

hipertansiyon yanında BPH'nın da önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Şekil 7) [116].



**Şekil 7:** Erektil disfonksiyonu olan hastaların risk faktörleri açısından sahip oldukları hastalıklar

BPH ve LUTS ile cinsel fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar özellikle 1990'lı yılların ikinci yarısından itibaren yoğunluk kazanmıştır. Yapılan insidans çalışmalarında LUTS'ı değerlendirmede Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) [117], cinsel fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde ise Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi (IIEF) [118] en sık kullanılan değerlendirme ölçekleridir. Carbone ve ark LUTS'ı bulunan erkeklerde ED'nin sıklıkla bulunduğunu ve LUTS şiddeti arttıkça ED insidansının da arttığını bildirmişlerdir [119]. Buna göre hafif, orta ve ağır LUTS varlığında ED rastlanma sıklığı sırasıyla % 25, % 51 ve % 68 olarak belirtilmiştir. Başka bir çalışmaya göre de LUTS yaştan bağımsız olarak, ED gelişimini etkileyen önemli bir faktör olarak belirtilmiş ve şiddetli LUTS bulunan grupta hafif LUTS bulunan gruba göre ED gelişme riski 2 kat daha fazla bulunmuştur [120].

BPH'da LUTS'ın ortaya çıkışı prostatın yaptığı obstruksiyona bağlı olan statik ve mesane prostat ve üretradaki  $\alpha$  AR reseptör sayısındaki artışa bağlı olarak gelişen dinamik komponente bağlıdır. Alfa AR'lerin prostat, mesane boynu ve üretrada yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir [121]. Normal prostat dokusundaki  $\alpha$ -1 reseptör alt gruplarının dağılımı  $\alpha$ -1a,  $\alpha$ -1b ve  $\alpha$ -1d için sırasıyla % 63, % 3 ve % 31 iken bu oran BPH gelişmiş prostat dokusunda % 85, % 1 ve % 14 olarak değişmektedir [122].

Daha önceki bölümlerde de detaylı şekilde anlatıldığı gibi ereksiyonun başlatılması ve sonlandırılmasında kavernoza ve arteriyel düz kasların relaksasyonu ve kontraksiyonunun denge halinde çalışması önemlidir. Relaksasyonun sağlanmasında NANC ve kolinerjik uyarılar ön planda iken, kontraksiyonun gelişmesinde adrenerjik uyarılar ön plandadır. İnsan ve hayvan kavernoza düz kaslarında olduğu gibi kavernoza ve helisin arterlerde de adrenerjik uyarı varlığı bilinmektedir [123]. İnsanda korpus kavernoza dokusunda  $\alpha 1a$  ve  $\alpha 1d$  AR'leri daha baskın olduğu Traish ve ark tarafından gösterilmiştir [68]. İnfravezikal obstrüksiyona bağlı artan sempatik nöromodülasyonun KK üzerindeki etkilerinin gösterilmesi açısından, Chang ve ark yaptığı çalışma oldukça önemlidir [124]. Araştırmacılar infravezikal obstrüksiyon uygulanmış tavşanlarda kavernoza düz kaslarda, düz kas ağır miyozin SM-B alt grup protein ekspresyonunun oldukça anlamlı şekilde arttığını saptamışlardır. Bu artış kavernoza düz kaslarda adrenerjik uyarıya bağlı kasılma hızını ve kuvvetini artırmaktadır. Buna ek olarak infravezikal obstrüksiyon uygulanmış tavşanlarda kavernoza düz kaslarda KCl ve fenilefrine olan kasılma yanıtlarının ve  $\alpha$  AR sistemde postreseptör basamakta yer alan Rho-kinaz ekspresyonunun arttığını ortaya koymuşlardır [125]. İnfravezikal obstrüksiyon uygulanmış tavşanlarda kavernoza düz kaslardaki kontraksiyon yanıtlarındaki artıştan artmış adrenerjik aktivite ve Rho-kinaz aktivitesindeki artış sorumlu gibi görünmektedir.

#### **Amaç:**

BPH'da LUTS şiddetindeki artışla doğru orantılı olarak ED insidansının arttığı pek çok çalışmada ortaya konulmuştur [119, 120]. Şu ana kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, BPH'daki ED etiolojisinin ortaya konulması adına oldukça önemli olmakla birlikte patofizyoloji net olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde LUTS varlığında kavernoza dokulardaki kasılma ve gevşeme özellikleri hayvan deneyleriyle sınırlı olup, henüz insan korpus kavernoza dokusunda böyle bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Yine, LUTS varlığında  $\alpha 1$  AR antagonistleriyle Rho-kinaz yolağının olası ilişkisiyle de ilgili bir çalışma literatürde yer almamaktadır.

Günümüzde, ED üzerine yapılan çalışmalar kavernoza düz kaslardaki kontraksiyon mekanizmasının önlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu perspektiften bakıldığında, çalışmamız kavernoza düz kaslarda kontraksiyon mekanizmasının anlaşılabilirliği ve relaksasyonun sağlanabilmesi için yeni bir bakış açısı getirecektir.



Çalışmamız BPH'ı olan ve olmayan, insan kavernozaal düz kas dokusunda adrenerjik aktiviteye bağlı kontraksiyon yanıtlarının değerlendirilmesi,  $\alpha$ 1-AR antagonistlerinin gevşetici etkisinin ortaya konulması ve BPH'da  $\alpha$ -1 AR antagonistleri ile Rho-kinaz inhibitörü arasındaki olası ilişkişinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi.



## **GEREÇ VE YÖNTEM:**

Fakültemiz Etik Kurulu'nun 06/03/2003 tarih ve 25 sayılı kararı ile yerel etik kurul onayının alınmasını takiben çalışmaya başlandı. Eretil disfonksiyon yakınması ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine başvuran, ED nedeniyle diğer tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen ve penil protez implantasyonu önerilen 10 hasta araştırmaya dahil edildi. Hastalara çalışma dizaynı ile ilgili detaylı bilgi verilerek kendilerinden izin alındı ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

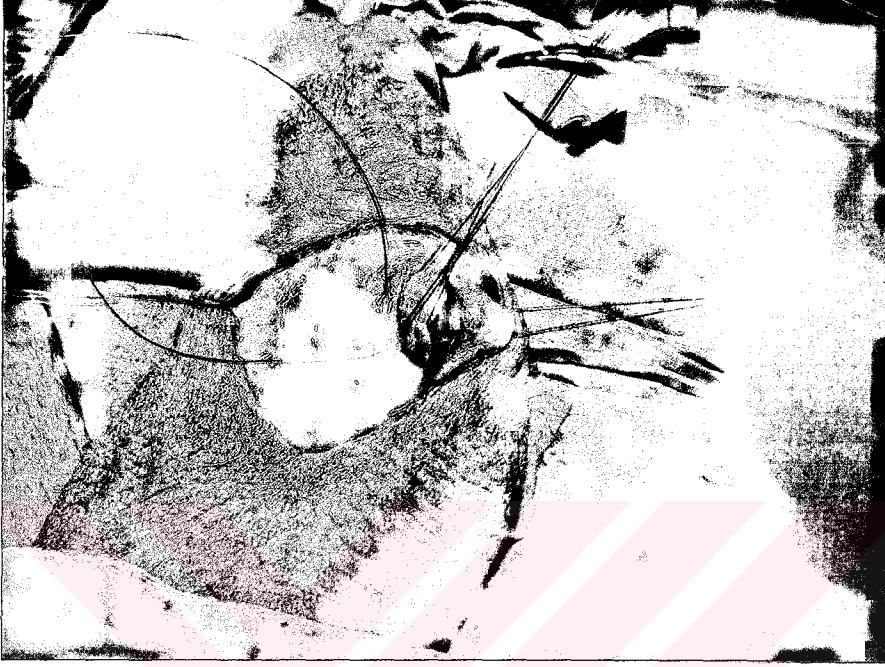
### **Hasta Seçimi:**

Daha önce ED tanısı konulmuş, medikal tedaviye yanıt alınamayan, diğer tedavi seçenekleri başarısız veya hasta tarafından reddedilen ve penil protez implantasyonu kararı verilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik inceleme yapıldı. Anamnezde; diyabet, daha önce herhangi bir sebepten dolayı pelvik veya penil cerrahi öyküsü, ciddi psikiyatrik rahatsızlığı olan ve muayenede belirgin penil deformitesi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma planı gereği infravezikal obstrüksiyonu (İVO) olan (+) ve olmayan (-) olmak üzere hastalar 2 gruba ayrıldı. İnfravezikal obstrüksiyonu varlığını belirlemek üzere Uluslararası Prostat Semptom Skoru Formu (IPSS) [117] ve üroflowmetri tetkikinden faydalanıldı. IPSS formu toplam skoru 15'in üzerinde (orta-şiddetli LUTS varlığı) ve üroflowmetri tetkikinde maksimum akım hızı 12 ml/sn ve altında olan hastalar İVO'u olan ilk grubu oluşturdu [126]. İnfravezikal obstrüksiyon (+) hastalar son 3 aydır  $\alpha$ -bloker tedavi almamış hastalardan seçildi. İnfravezikal obstrüksiyon (-) hasta grubunu ise herhangi bir alt üriner sistem obstrüksiyon yakınması olmayan veya hafif şiddette LUTS varlığı, IPSS skoru < 15 ve üroflowmetri testinde maksimum akım hızı >12 ml/sn olan hastalardan oluşturuldu.

### **Doku Alınması İşlemi:**

Organ banyosu sisteminde kullanılan dokular hastalardan penil protez implantasyonu ameliyatı sırasında alındı. Hastaların tamamına penil protez implantasyonu genel anestezi altında yapıldı. Ameliyat tekniğine uygun şekilde penoskrotal kesi sonrası cilt altı keskin ve künt diseksiyon yapılarak tunika albugineaya ulaşıldı. Tunika albuginea bistüri ile yaklaşık 4 cm uzunluğunda kesilerek KK dokusu ortaya konuldu [127]. Deney serisinde kullanılacak kavernozaal doku, tunikayı içermeyecek şekilde keskin diseksiyonla alındı (Şekil 8). Her hastadan

yaklaşık 2x1x1 cm büyüklüğünde doku alındı. Alınan kavernoza dokular Krebs solüsyonu içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Dokuların hipoksiden etkilenmemesi için +4°C'de taşındı. Bu amaçla buz paketleri kullanıldı.



**Şekil 8:** Penil protez implantasyonu sırasında doku alınması işlemi.

#### **Organ banyosu çalışmaları:**

#### **Organ banyosu sistemi:**

Organ banyosu çalışmalarında doku vücut dışına çıkarılıp uygun bir ortamda canlı olarak tutulmaktadır. Bunun için ortamın kimyasal yapısı düzenlenmekte, ortam sıcaklığı ayarlanmakta ve optimum oksijenizasyon sağlanmaktadır. İzole organ preparatlarının incelenmesi için yaygın olarak kullanılan tekniklerden birisi de organ banyosu sistemidir. Organ banyosu sisteminde 3 temel öge; invitro şartları sağlayan biyolojik sistem, ölçüm sistemi ve bu iki sistemin mekanik olarak birbirine bağlayan aktarım sistemidir. İzole organ, organ banyosu, fizyolojik çözelti, test maddesi, termostatik kontrol ve oksijenizasyon biyolojik sistemi oluştururken, amplifikatör ve kayıt cihazı, ölçüm sistemini oluşturmaktadır [128]. Vücut dışına çıkarılmış bir organın canlı kalmasını sağlayan koşullardan en önemlisi organın bulunduğu ortamdır. Ortam materyali olarak kan kompozisyonuna yakın fizyolojik çözeltiler kullanılmaktadır. Bu çözeltilerin bileşiminde enzim ve reseptör gibi çeşitli proteinlerin işlevlerini sağlayacak olan  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{+2}$  ve  $Cl^-$  iyonlarının bulunması gerekmektedir. Hücrelerdeki

fonksiyonel proteinler üzerinden oluşan yanıtın dar bir pH aralığında ortaya çıkması nedeniyle  $H_2PO_4$ ,  $HCO_3$ , trio gibi kimyasal maddelerle fizyolojik çözeltiler tamponlanarak pH 7,4 olarak ayarlanmaktadır [128]. Fizyolojik çözeltilerde bu iyonlar haricinde bulunması gereken önemli maddelerden birisi de glukozdur.

Organ banyolarında fizyolojik çözeltiler içinde bulunan dokular  $O_2$  ve  $CO_2$  karışımı ile gazlandırılarak doku için gerekli oksijenizasyon sağlanmaktadır. Dokuların canlılıklarının devamı için gerekli koşullardan bir diğeri de ortam sıcaklığının  $37^\circ C$  derece civarında olmasıdır. Bunun için çift cidarlı organ banyoları kullanılmaktadır. Bu, ısıtıcı sirkülör aracılığıyla banyo çeperindeki cidardan ısıtılmış su geçirilerek sağlanmaktadır [128]. Vücuttan dikkatlice çıkarılan dokular, çevre bağ ve yağ dokularından temizlendikten sonra organ banyosuna asılırken organ askısından faydalanılmaktadır. Organ askısına asılan preparatın bağlantısı ipe sağlanır (Şekil 9).



Şekil 9: Dokunun organ banyosunda asılma şekli.

Dokuya ait cevaplar mekanik bağlantıyı sağlayan transducer aracılığıyla amplifikatöre oradan da kaydediciye iletilir ve cevaplar kaydedilir. Organ askısına asılan dokuya belirli miktarda gerilim uygulanarak dinlenme periyoduna geçilir. Dokunun dinlenme periyodu süresince ve çalışma aralarında denenen maddeleri dokudan uzaklaştırmak için preparatlar taze fizyolojik çözelti ile yıkanmaktadır. Organ

banyolarının alt kısmındaki boşaltma musluğundan banyodaki solüsyon tamamen boşaldıktan sonra banyo uygun ısıda taze çözeltiyle doldurulur [128].

### **Doz-Cevap Eğrilerinin Elde Edilmesi**

Çalışmada organ askısını takiben ilaç uygulamasıyla elde edilen verilere göre doz-cevap eğrileri elde edilmektedir. Doz-cevap eğrileri denenen maddenin organ banyosundaki konsantrasyonu ile onun preparat üzerindeki şiddetini göstermektedir.

Doz-cevap eğrileri agonist ve/veya antagonist maddelerin test edilmesiyle elde edilmektedir. Agonist madde test edilirken, izole organ banyosuna başka herhangi bir madde vermeden sadece test maddesi uygulanmaktadır. Agonist madde uygulanırken, en küçük cevabın elde edildiği konsantrasyondan başlanıp maksimum etki elde edilinceye kadar devam edilir. Her bir konsantrasyon bir önceki cevap stabil olduktan sonra denenir. Antagonist madde test edilirken, önce antagonist madde uygulanır ve doku ile bir süre inkübe edildikten sonra agonist madde uygulanır [128].

Test edilen maddenin antagonist etkinliği varsa agonist maddenin dokular üzerindeki bilinen etkisi azalacak veya antagonist gücüne göre tamamen bloke olacaktır. Bu etki derecesi maksimum cevabın yüzdesi olarak ifade edilmektedir. Dokulara ait cevaplar mg veya gram cinsinden hesaplanır. Maksimum cevap % 100 olarak kabul edilip bunun dışındaki değerle maksimum değere göre yüzdeleri alınarak hesaplanır.

### **Çalışmada kullanılan doz-cevap eğrisine ait değerler**

**İnhibitör konsantrasyon 80 (IC<sub>80</sub>):** Maksimum etkinin % 80'ine eşit bir inhibisyon yapan konsantrasyondur. Bu değer sabit değildir. Agonist ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artar.

**İnhibitör konsantrasyon 50 (IC<sub>50</sub>):** Maksimum etkinin % 50'sine eşit bir inhibisyon yapan konsantrasyondur. Bu değer sabit değildir. Agonist ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artar.

**Maksimum konsantrasyon (E<sub>mak</sub>):** Denenen maddenin oluşturduğu maksimum cevaptır. Bundan sonraki konsantrasyonlarda cevap artışı gözlenmez.

**Efektif konsantrasyon 80 (EC<sub>80</sub>):** Maksimum etkinin % 80'ini oluşturan konsantrasyondur. Çeşitli maddelerin aktivitelerinin karşılaştırılmasında kullanılan bir parametredir.

**Medyan efektif konsantrasyon ( $EC_{50}$ ):** Maksimum etkinin % 50'sini oluşturan konsantrasyondur. Çeşitli maddelerin aktivitelerinin karşılaştırılmasında kullanılan bir parametredir.

**PD<sub>2</sub>:**  $EC_{50}$  değerinin negatif logaritması alınarak hesaplanır [129].

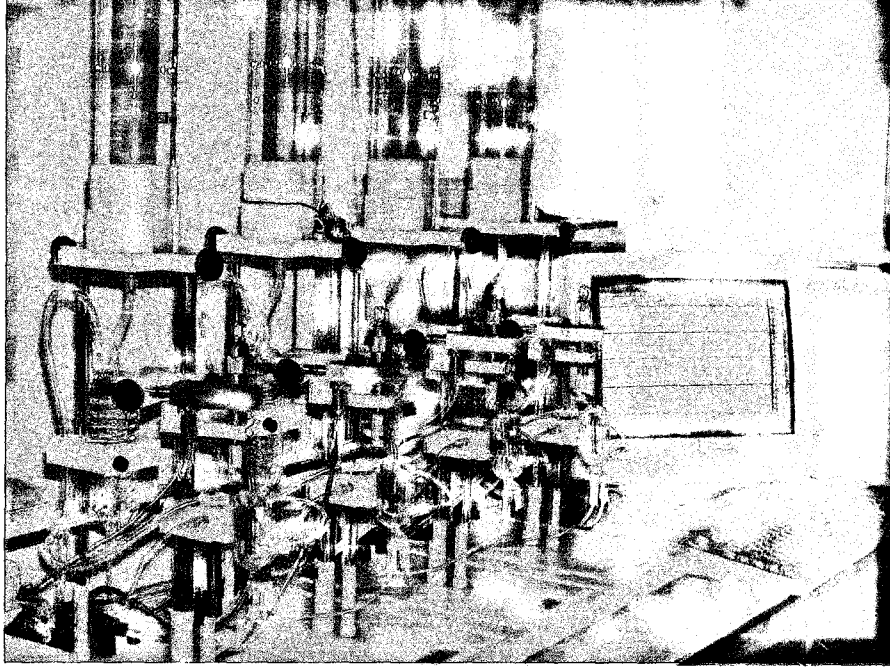
### **Araştırma Yöntemi**

#### **Preparatların hazırlanması:**

Çalışmada insan korpus kavernozumundan alınmış kavernozaal düz kas dokuları kullanıldı. Penil protez implantasyonu ameliyatı sırasında alınan dokular laboratuvar ortamında Krebs solüsyonu içerisinde dokuya zarar vermeden çevre bağ dokusu temizlenerek ortalama 7x3x3 mm boyutlarında hazırlandı (Şekil 10). Preparatlar longitudinal olarak uçlarından 6/0 ipek bağlama ile bağlanıp % 95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılan, 37°C derecede ısıtılan ve Krebs solüsyonu (mM: NaCl 119; KCl 4.6; CaCl<sub>2</sub> 1.5; MgCl<sub>2</sub> 1.2 ; NaHCO<sub>3</sub> 1.2; NaH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> 1.2; glukoz 11) içeren 10 ml'lik organ banyosuna asıldı (Şekil 9). 1,5 gr izometrik gerilim uygulanan dokular 90 dakika dinlenme periyoduna bırakıldılar. Dinlenme periyodu boyunca banyo içindeki Krebs solüsyonu 15 dakikalık aralarla değiştirildi. İzometrik gerilim değişiklikleri Grass 7PT 03E-force-displacement transducer (METAY-ANKARA) aracılığıyla kaydedildi (Şekil 11).



**Şekil 10:** Dokuların hazırlanması.



Şekil 11: Organ banyosu sistemi (METAY-ANKARA).

### **Fenilefrin ve doksazosin için EC<sub>80</sub> ve IC<sub>80</sub> doz konsantrasyonlarının hesaplanması:**

Çalışma protokolüne başlamadan önce iki deney serisi yapıldı. İlk seride İVO (+) (n=13 doku) ve (-) (n=11 doku) grupta fenilefrinle kümülatif olarak  $10^{-8}$ - $10^{-5}$  M konsantrasyonlarda cevap eğrileri elde edilerek fenilefrin için EC<sub>80</sub> konsantrasyonu belirlendi. İkinci deney serisinde İVO (+) ve (-) gruptan alınan ve fenilefrinin EC<sub>80</sub> konsantrasyonuyla kasılan KK dokularına doksazosin artan Log konsantrasyonlarında ( $10^{-9}$ - $10^{-5}$  M) eklendi. Her iki grupta da IC<sub>80</sub> dozu bu aralıkta elde edilen doz-cevap eğrisinden hesaplanamadığından doksazosin artan çeyrek Log konsantrasyonlarında  $10^{-7}$ - $10^{-5}$  M arasında tekrar denendi. İnfravezikal obstrüksiyonu olan grupta (n=7 doku) IC<sub>80</sub> dozu hesaplanırken, infravezikal obstrüksiyonu olmayan grupta (n=6 doku) ise doksazosin 1/10 Log konsantrasyonlarında  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  M arasında tekrar denenerek IC<sub>80</sub> dozu hesaplandı. Bu işlemler ortamda nitrejik (L-NAME 300 $\mu$ M) ve kolinerjik (10  $\mu$ M atropin) sistem inhibitörleri varlığında yapıldı. Bu işlemler sonrası deney protokolü İVO (+) ve (-) hastalardan alınan kavernoza dokularda deney şemasında gösterildiği şekilde devam etti (Şekil 12).

### **İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) hastalardan alınan KK dokularında fenilefrinle alınan yanıtın karşılaştırılması**

Her iki grupta (İVO (+) n=13 doku; İVO (-) n=11 doku) kavernoza dokular fenilefrinle  $10^{-8}$ – $10^{-5}$  M doz aralığında kümülatif olarak kasıldı. Maksimum kasılma cevapları ortalama mg olarak hesaplandı. PD<sub>2</sub> değeri ise 124mM KCL'ye göre yüzde (%) alınarak hesaplandı.

### **İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) hastalardan alınan KK dokularında $\alpha$ -1 AR antagonisti doksazosin ile alınan yanıtın karşılaştırılması**

İVO (+) (n=7 doku) ve İVO (-) (n=6 doku) grupta doxazosinle gevşeme yanıtları elde etmek için fenilefrinle (EC<sub>80</sub>) inkübasyon sonrası kümülatif olarak doxazosin  $10^{-7}$ – $10^{-5}$  M eklendi. Submaksimal dozda denenen fenilefrine göre % alınarak maksimum gevşeme yanıtları ve pD<sub>2</sub> değeri karşılaştırıldı.

### **İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) hastalardan alınan KK dokularında Rho-kinaz inhibitörü Y-27632 ile alınan yanıtın karşılaştırılması**

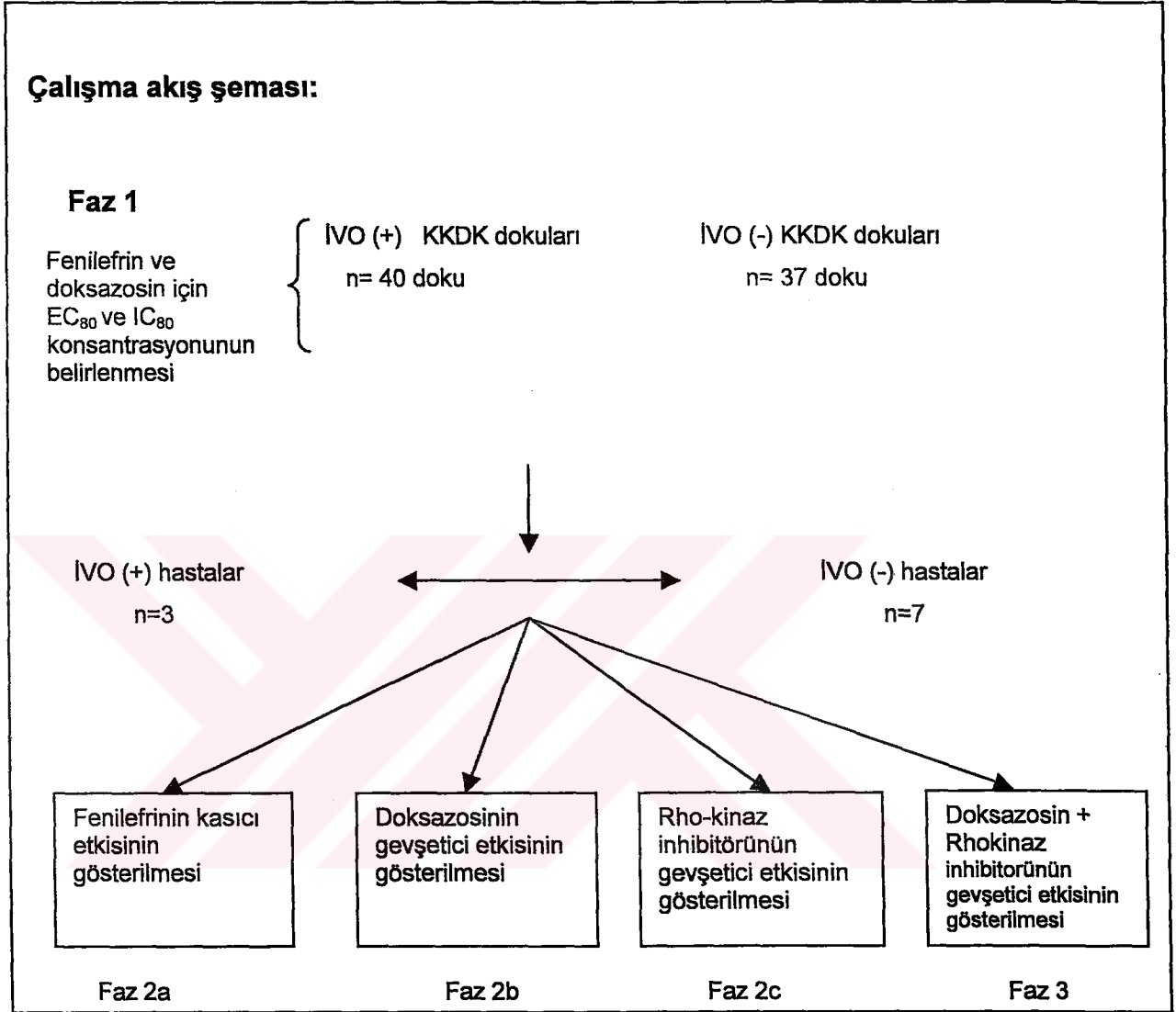
İVO (+) (n=6 doku) ve (-) (n=7 doku) olan grupta, dokular fenilefrin EC<sub>80</sub> dozu ile kasıldıktan sonra nitrejik (L-NAME 300 $\mu$ M) ve kolinerjik sistem (10 $\mu$ M atropin) inhibitörleri varlığında kümülatif olarak  $10^{-9}$ – $10^{-5}$  M konsantrasyon aralığında 1 log M konsantrasyon şeklinde Rho-kinaz inhibitörü Y-27632 uygulandı. Düşük konsantrasyonda etki gözlenemediği için her iki gruba da  $10^{-7}$ – $10^{-5}$  M arası çeyrek Log M şeklinde denendi. Doksazosinde olduğu gibi, fenilefrine göre % alınarak maksimum gevşeme yanıtları ve pD<sub>2</sub> değeri karşılaştırıldı.

### **İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) hastalardan alınan KK dokularında doksazosin sonrası verilen Rho-kinaz inhibitörü Y-27632 yanıtlarının karşılaştırılması**

Her iki grupta doksazosinle birlikte Rho-kinaz inhibitörü uygulandığında KK düz kasında oluşturduğu gevşeme yanıtlarını görmek amacıyla dokular submaksimal fenilefrin dozu ile kasıldıktan sonra nitrejik (L-NAME 300 $\mu$ M) ve kolinerjik sistem (10 $\mu$ M atropin) inhibitörleri varlığında önce doksazosinin submaksimal dozu IC<sub>80</sub> uygulanıp ardından Rho-kinaz inhibitörü kümülatif olarak uygulandı ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  M) (sırasıyla n=7 preparat, n=7 preparat). Fenilefrine göre % gevşeme oranları



hesaplanarak doz-cevap eğrisi elde edildi. Her iki grupta maksimum gevşeme yanıtları ve  $pD_2$  değeri karşılaştırıldı.



Şekil 12: Çalışma akış şeması

### İstatistiksel analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler median  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İki grubun istatistiksel karşılaştırılması için ise Mann Whitney-U testi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya, penil protez operasyonu geçiren toplam 10 hasta dahil edildi. Penil protez implantasyonu sırasında ve ameliyat sonrası dönemde hiçbir hastada doku alınmasına bağlı komplikasyon görülmedi.

Hastalar İVO varlığına göre 2 grupta değerlendirildi. İnfravezikal obstrüksiyonu (+) grupta 3 hasta (n= 37 doku), İVO (-) grupta ise 7 hasta (n= 40 doku) değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların tamamında şiddetli derecede ED mevcuttu [130]. Hastaların IIEF erektil fonksiyon alanı skor ortalaması (IIEF-ED), İVO (+) grupta  $4\pm 1.7$ , İVO (-) grupta ise  $6\pm 1.9$  olarak bulundu. Erektile disfonksiyon için önerilen 50/100 mg sildenafilen, 6-8 doz kullanmalarına rağmen fayda görmeyen hastaların tümünde, yapılan penil renkli Doppler ultrasonografide veno-oklusiv disfonksiyon mevcuttu.

Hastaların demografik bilgileri ve İVO için değerlendirme sonuçları Tablo 2'de verildi.

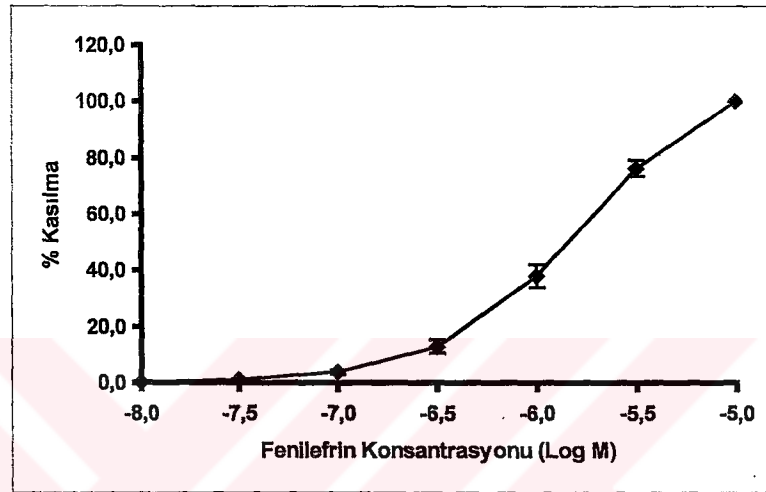
Tablo 2: Hastaların demografik bilgileri.

	İVO (-)	İVO (+)
n	7	3
Yaş (yıl)	$59.4 \pm 5.3$	$67.3\pm 2.3$
IIEF-ED	$6\pm 1.9$	$4\pm 1.7$
ED süresi (yıl)	$5.6 \pm 4.2$	$3.3\pm 1.2$
IPSS	$6.7 \pm 3.7$	$24.0 \pm 2.6$
$Q_{max}$ (cm/sn)	$19.6 \pm 6.0$	$11.0 \pm 1.73$

### İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) olan grupta fenilefrin $EC_{80}$ değerlerinin hesaplanması

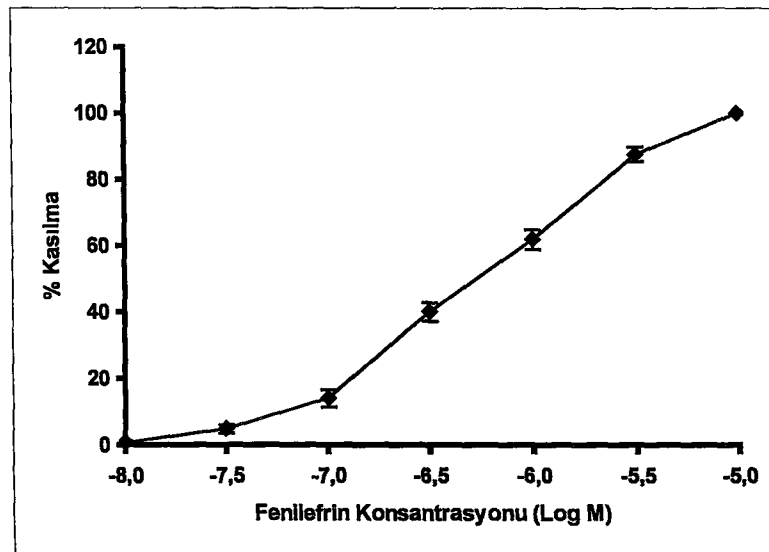
Her iki grupta fenilefrinle kümülatif konsantrasyon ( $10^{-8}$ - $10^{-5}$  M) cevap eğrileri elde edilerek fenilefrin için  $EC_{80}$  (maksimum kasılmanın %80'ini oluşturan molar konsantrasyon) konsantrasyonu belirlendi.

İnfravezikal obstrüksiyon (+) grupta (n=13 doku) fenilefrinin  $EC_{80}$  değeri  $3 \times 10^{-6}$  M olarak bulundu (Şekil 13).



Şekil 13: IVO (+) grupta fenilefrin doz cevap eğrisi;  $EC_{80}$ :  $3 \times 10^{-6}$  M.

İnfravezikal obstrüksiyon (-) grupta (n=11 doku) fenilefrinin  $EC_{80}$  değeri  $1,8 \times 10^{-6}$  M olarak bulundu (Şekil 14).

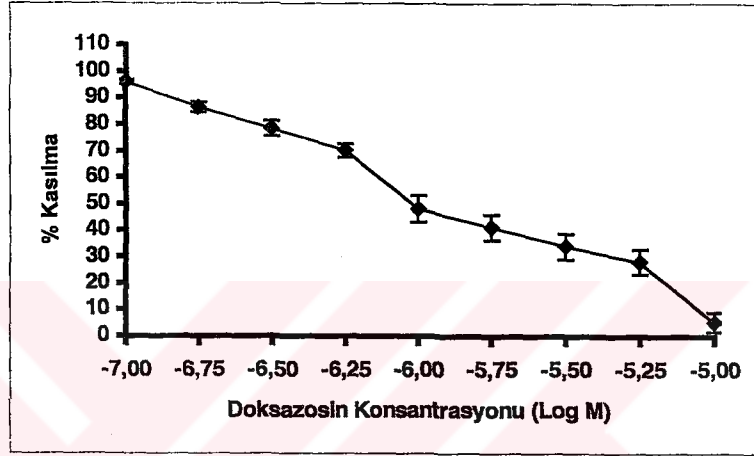


Şekil 14: IVO (-) grupta fenilefrin doz cevap eğrisi;  $EC_{80}$ :  $1,8 \times 10^{-6}$  M.

### İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) olan grupta doksazosin IC<sub>80</sub> değerlerinin hesaplanması

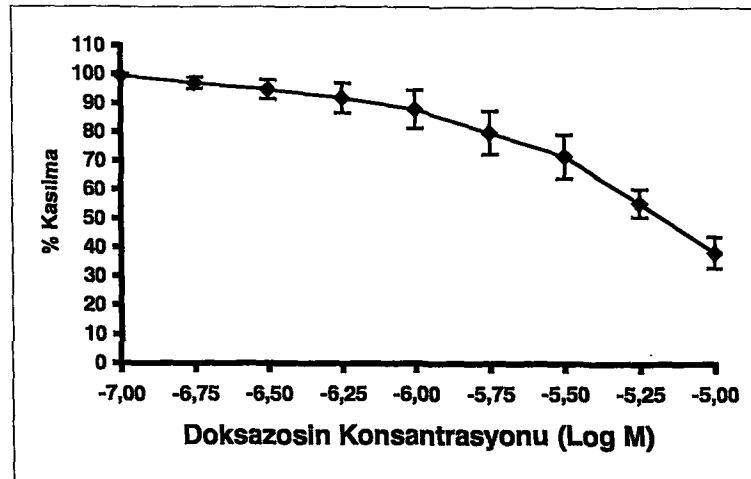
Her iki grupta kavernoza dokular EC<sub>80</sub> fenilefrin konsantrasyonu uygulandıktan sonra kümülatif olarak (10<sup>-8</sup>-10<sup>-5</sup> M) doksazosin verilerek doz-cevap eğrileri elde edildi ve her grup için IC<sub>80</sub> (maksimum gevşemenin %80'ini oluşturan molar konsantrasyon) konsantrasyonları hesaplandı.

İnfravezikal obstrüksiyon (+) grupta (n=7 doku) doksazosinin IC<sub>80</sub> değeri 5,5x10<sup>-6</sup> olarak hesaplandı (Şekil 15).



Şekil 15: İVO (+) grupta doksazosin doz cevap eğrisi; IC<sub>80</sub>: 5,5x10<sup>-6</sup> M.

İnfravezikal obstrüksiyon (-) grupta (n=6 doku) ise Doksazosin IC<sub>80</sub> değeri 8x10<sup>-6</sup> olarak hesaplandı (Şekil 16)



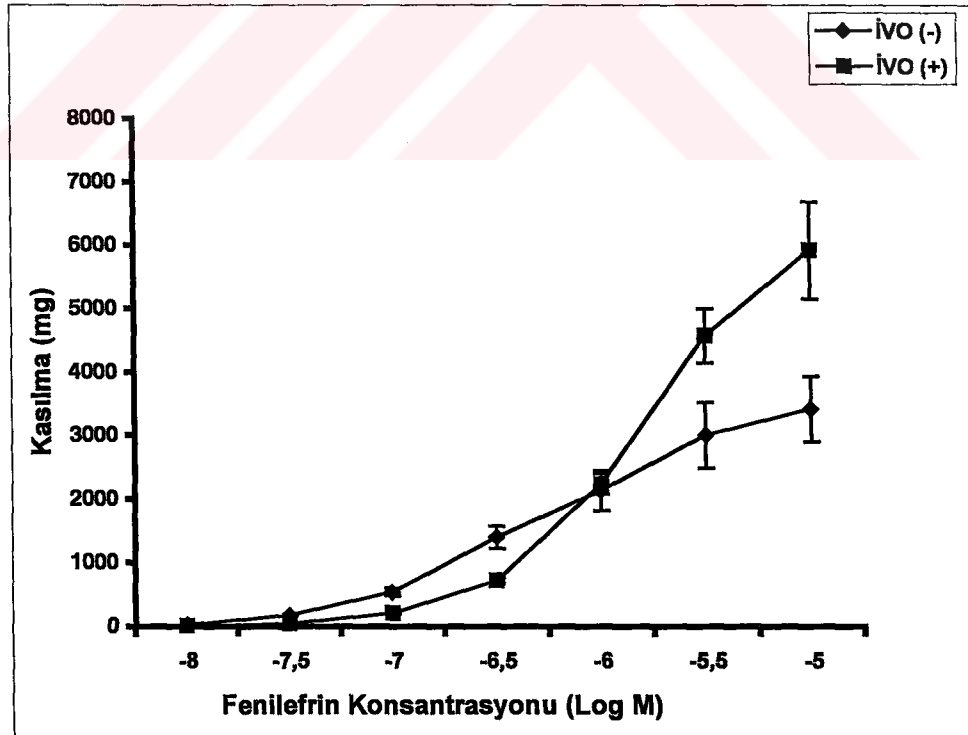
Şekil 16: İVO (-) grupta doksazosin doz cevap eğrisi; IC<sub>80</sub>: 8x10<sup>-6</sup> M.

### İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) olan grupta fenilefrin kasılma yanıtlarının karşılaştırılması:

Her iki gruptan (İVO (+); n=13 doku, İVO (-); n=11 doku) alınan dokulardan, kümülatif olarak ( $10^{-8}$  -  $10^{-5}$  M) uygulanan fenilefrinle doz-cevap eğrileri elde edildi. Grupların kendi içinde pD<sub>2</sub> değeri ve maksimum kasılma yanıtları hesaplandı. İnfravezikal obstrüksiyon (+) olan grupta pD<sub>2</sub> değeri 5.6 (5.5 - 5.8), İVO (-) olan grupta ise 6.2 (6.1 - 6.4) olarak bulundu. PD<sub>2</sub> değerlerine göre fenilefrinin İVO (-) grupta (p<0.001) daha güçlü bir kontraksiyon yaptığı gözlemlendi. Maksimum kasılma yanıtları değerlendirildiğinde İVO (+) olan gruptaki maksimum kasılma yanıtları diğer gruba oranla daha yüksek olduğu bulundu, ancak her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3, şekil 17).

**Tablo 3:** Her iki grupta fenilefrin ile elde edilen pD<sub>2</sub> değerleri ve maksimum kasılma oranları.

	İVO (-)	İVO (+)	p
pD <sub>2</sub>	6.2 (6.1-6.4)	5.6 (5.5-5.8)	0.0001
Maks. kasılma (mg)	3087 (2224.3-4612)	4737 (3811.2-8031)	0.093



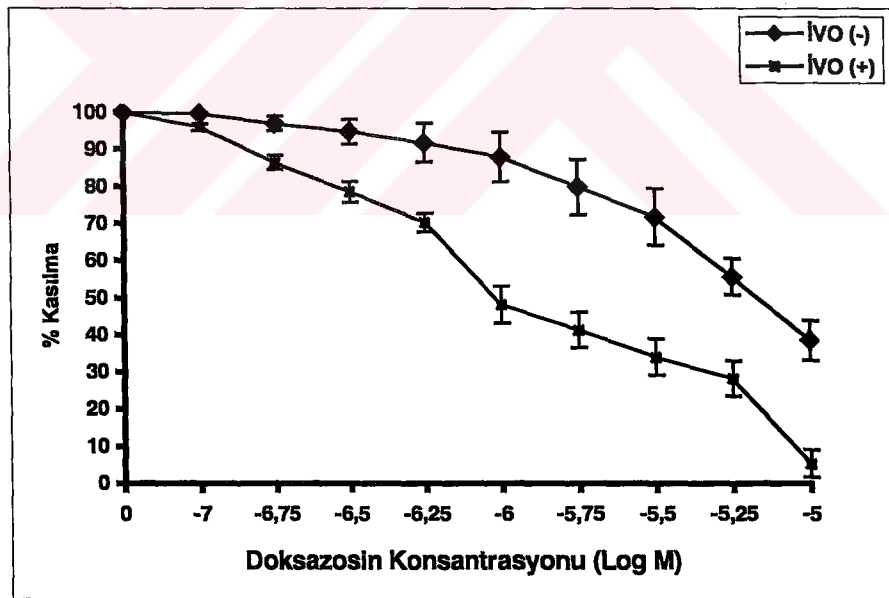
**Şekil 17:** Her iki grupta fenilefrin ile elde edilen doz cevap eğrisi.

### İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) olan grupta doksazosin yanıtlarının karşılaştırılması:

Doksazosinle korpus kavernozum preparatlarından elde edilen doz-cevap eğrisi şekil 18'de gösterilmektedir. İnfravezikal obstrüksiyonu (+) grupta (n=6 doku) doksazosinin gevşetici etkisine bağlı olarak pD<sub>2</sub> değeri 5.9 (5.5 - 6.2), İVO (-) gruptaki (n=7 doku) pD<sub>2</sub> değeri ise 4.6 (3.2 - 5.9) olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Maksimum gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde İVO (+) olan gruptaki maksimum gevşeme yanıtları diğer gruba oranla daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4).

**Tablo 4:** Her iki grupta doksazosin ile elde edilen pD<sub>2</sub> değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

	İVO (-)	İVO (+)	P
pD <sub>2</sub>	4.6 (3.2-5.9)	5.9 (5.5-6.2)	0.035
Maks. Gevşeme (%)	60.5 (47.5-75.3)	93.2 (85.3-103.9)	0.001



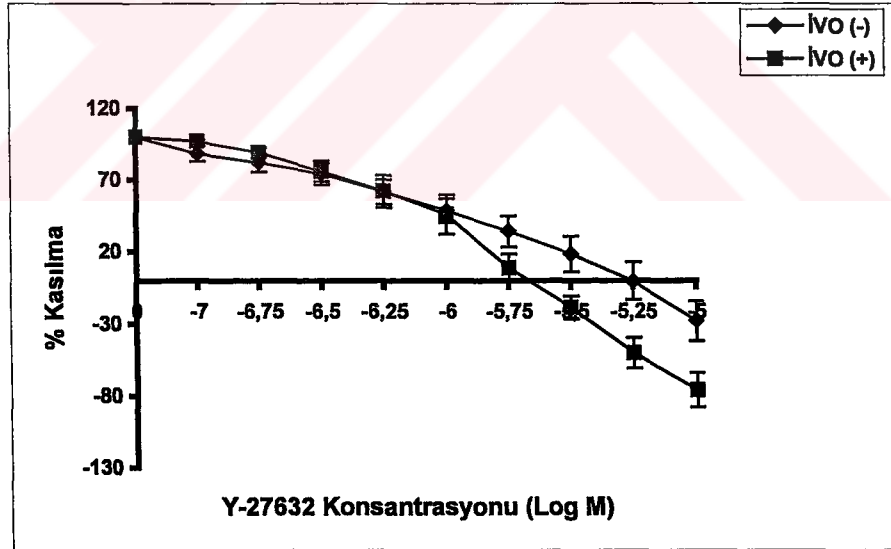
**Şekil 18:** Her iki grupta doksazosin ile elde edilen doz cevap eğrisi.

### İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) olan grupta Y-27632 yanıtlarının karşılaştırılması:

İnfravezikal obstrüksiyon (-) olan grupta (n=7 doku) Rho-kinaz inhibitörü Y-27632 ile gevşetilmeyi takiben elde edilen doz-cevap eğrisinde pD<sub>2</sub> değeri 5.3 (5.1 - 5.7), fenilefrine göre hesaplanan maksimum gevşeme yanıtı ise % 140 (94.1 - 162.3) olarak bulundu. Aynı şekilde İVO (+) olan grupta Rho kinaz inhibitörü ile elde edilen (n=6 doku) pD<sub>2</sub> değeri 5.58 (5.4 - 5.8), maksimum gevşeme yanıtı ise % 164.2 (145 - 207.3) olarak hesaplandı. Her iki grup karşılaştırıldığında pD<sub>2</sub> değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken maksimum gevşeme yanıtları İVO (+) olan grupta istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 5, şekil 19).

**Tablo 5:** Her iki grupta Y-27632 için pD<sub>2</sub> değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

	İVO (-)	İVO (+)	P
pD <sub>2</sub>	5.3 (5.1-5.7)	5.58 (5.4-5.8)	0.101
Maks. Gevşeme (%)	140 (94.1-162.3)	164.2 (145-207.3)	0.035



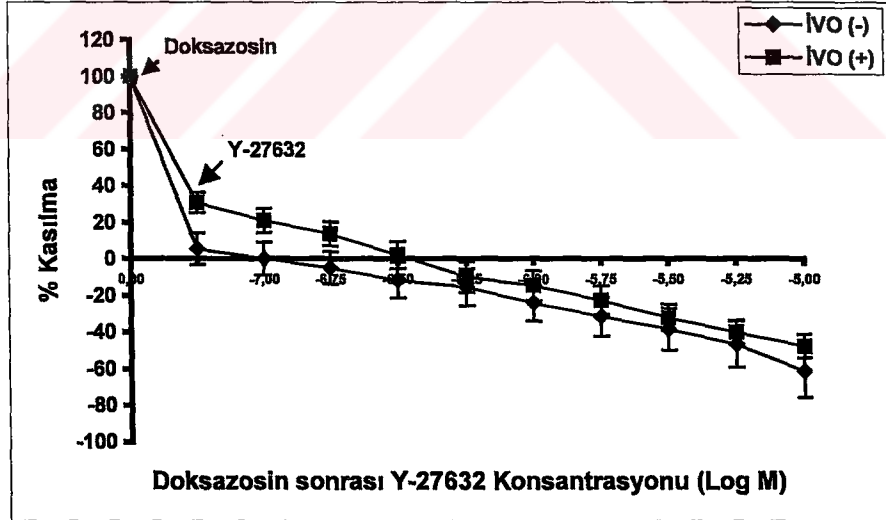
**Şekil 19:** Her iki grupta Y-27632 ile elde edilen gevşeme oranları.

### İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) olan grupta doksazosin varlığında Y-27632 yanıtlarının karşılaştırılması:

Her iki grupta nitrejik sistem inhibitörü (L-NAME) (300 $\mu$ M) ve kolinerjik sistem inhibitörü atropin (10 $\mu$ M) varlığında, fenilefrin EC<sub>80</sub> dozu uygulandıktan sonra kavernoza dokular doksazosinin IC<sub>80</sub> dozu ile inkübe edildi. Doksazosine bağlı gevşeme yanıtları plato çizdikten sonra kümülatif olarak Y-27632 uygulandı. İnfravezikal obstrüksiyon (+) olan grupta (n=7 doku) doksazosin varlığında Rho kinaz inhibitörüne bağlı gözlenen maksimum gevşeme yanıtı ile İVO (-) olan gruptan (n=7 doku) elde edilen yanıtlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Her iki grubun PD<sub>2</sub> değerlerine bakıldığında da gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 6, şekil 20).

**Tablo 6:** Doksazosin ve Y-27632 beraber verildiğinde elde edilen pD<sub>2</sub> değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

	İVO (-)	İVO (+)	p
pD <sub>2</sub>	5.7 (5.5-5.9)	6.3 (5.7-6.5)	0.097
Maks. Gevşeme (%)	174 (126.4-196.1)	146 (132.2-163.5)	0.535



**Şekil 20:** Her iki gruba ait doksazosin sonrası Y-27632 ile elde edilen gevşeme oranları.

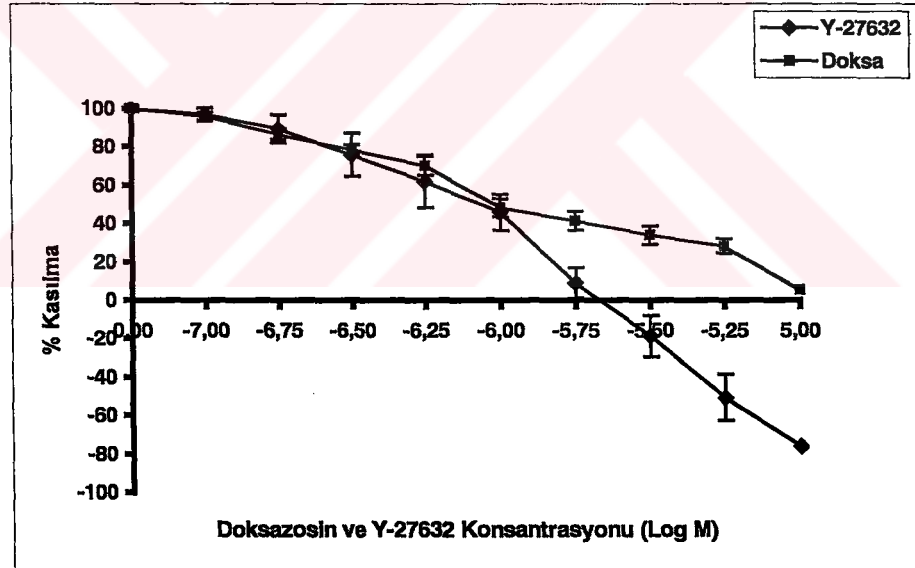


**İnfravezikal obstrüksiyon (+) olan grupta Y-27632'ye ait gevşeme yanıtlarının doksazosin gevşeme yanıtları ile karşılaştırılması:**

İnfravezikal obstrüksiyon (+) olan grupta Rho-kinaz inhibitörüne bağlı maksimum gevşeme yanıtları, doksazosinle elde edilen maksimum gevşeme yanıtlarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (Tablo 7, Şekil 21). Her iki ilacın gevşeme yanıtları  $pD_2$  değerleri bakımından değerlendirildiğinde İVO (+) grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 7:** İVO (+) olan grupta doksazosin ve Y-27632 ile elde edilen  $pD_2$  değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

	Doksazosin	Y-27632	p
$pD_2$	5.9 (5.5-6.2)	5.58 (5.4-5.8)	0,234
Maks. Gevşeme (%)	93.2 (85.3-103.9)	164.2 (145-207.3)	0.002



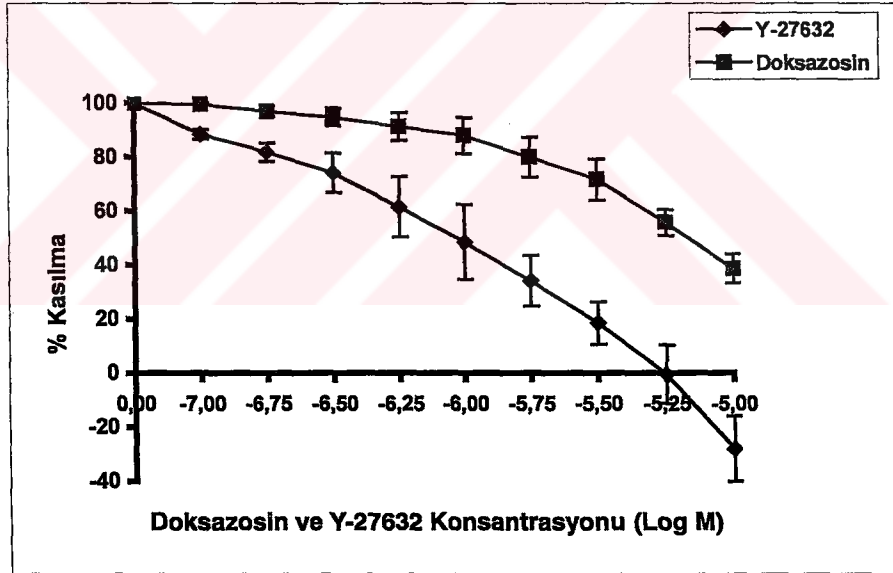
**Şekil 21:** İVO (+) olan grupta doksazosin ve Y-27632 ile elde edilen gevşeme oranları.

**İnfravezikal obstrüksiyon (-) olan grupta Y-27632'ye ait gevşeme yanıtlarının doksazosin gevşeme yanıtları ile karşılaştırılması:**

İnfravezikal obstrüksiyon (-) grupta Rho-kinaz inhibitörüne bağlı maksimum gevşeme yanıtlarının, doksazosinle elde edilen gevşeme yanıtlarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği bulundu (Tablo 8, Şekil 22). Her iki ilacın gevşeme yanıtları  $pD_2$  değerleri bakımından değerlendirildiğinde İVO (-) grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 8:** İVO (-) grupta doksazosin ve Y-27632 ile elde edilen  $pD_2$  değerleri ve maksimum gevşeme oranları.

	Doksazosin	Y-27632	p
$pD_2$	4.6 (3.2-5.9)	5.3 (5.1-5.7)	0,228
Maks. Gevşeme (%)	60.5 (47.5-75.3)	140 (94.1-162.3)	0,008



**Şekil 22:** İVO (-) grupta doksazosin ve Y-27632 ile elde edilen gevşeme oranları.

## TARTIŞMA:

Eretil disfonksiyon, psikojenik ve organik faktörlerin yer aldığı multifaktöriyel bir etiyojolojiye sahiptir [1, 2]. Yaşlanma, diyabetes mellitus, periferik damar hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi ve hipertansiyon ED için major risk faktörlerini oluşturur [9]. Benign prostat hiperplazisi de son yıllarda ED için diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi kadar risk oluşturan bir hastalık olarak öne sürülmektedir [116].

Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada BPH varlığında LUTS şiddetinin artmasına bağlı olarak ED görülme insidansının da arttığı belirtilmiştir [120, 131]. Vallancien ve ark, BPH'ya bağlı şiddetli LUTS yakınması olan hastalarda, orta derecede LUTS yakınması olan hastalara oranla ED görülme riskinin 2 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır [120]. Rosen ve ark geniş çaplı prevalans çalışmasında, LUTS'ı olmayan populasyonda ED prevalansını % 24.8, hafif, orta ve şiddetli LUTS varlığında ise sırasıyla % 43.3, % 65.8 ve % 81.9 olarak bulmuştur [131].

Yapılan pek çok çalışmada, BPH ile ED arasında patofizyolojik bir etkileşim olabileceği bildirilmektedir [125, 132]. BPH varlığında adrenerjik sistemde post reseptör basamakta meydana gelen değişimler mesane, prostat, üretra ve kavernozaal düz kas dokularında kontraksiyon şiddetini artırmaktadır [122, 124]. BPH varlığında kavernozaal yapılarda gözlenen kontraksiyon yanıtlarındaki artış, deneysel olarak infravezikal obstrüksiyon modeli oluşturulmuş havyan çalışmalarında gösterilmiştir [125, 132]. Bu çalışmalarda, infravezikal obstrüksiyona ikincil kavernozaal yapılarda meydana gelen değişikliklere bağlı olarak fenilefrin ile tavşan kavernozaal düz kas yapılarında daha kuvvetli kasılma yanıtları elde edilmiştir [132, 133]. Benzer olarak Chang ve ark, kısmi mesane boynu darlığı oluşturulmuş tavşanlardan alınan kavernozaal düz kas yapılarında fenilefrinle oluşturulan kontraksiyon gücünde % 50 artış olduğunu göstermiştir [124]. BPH'da adrenerjik sistemde meydana gelen değişiklikler penil düz kas yapılarında vazokonstrüksiyonun daha etkin hale gelmesine neden olmaktadır [124]. Bununla birlikte, kavernozaal düz kas dokularında gözlenen kontraksiyon şiddetindeki artış yeterli ereksiyon oluşumu için gerekli relaksasyona engel olabilir.

Çalışmamız infravezikal obstrüksiyona bağlı olarak kavernozaal yapılarda meydana gelen değişikliklerin, ED oluşumundaki rolünün ortaya konulması bakımından insan penil kavernozaal dokularıyla yapılmış ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda infravezikal obstrüksiyona bağlı penis korpus kavernozaal düz kas dokularında kontraksiyon gücüne etki eden adrenerjik aktivitedeki değişim varlığı araştırıldı. Ayrıca doksazosin ile adrenerjik aktivitenin ve Y-27632 ile Rho-kinaz enzim inhibisyonunun, kavernozaal yapılardaki yanıtları değerlendirildi.

Kavernozaal düz kas yapılarında, fenilefrin uygulandıktan sonra elde edilen yanıtlar obstrüksiyona ikincil olarak kontraksiyon kuvvetinde artış olduğunu gösterdi. Bu sonuç, diğer çalışmalarda elde edilen obstrüksiyona ikincil olarak kavernozaal düz kaslarda  $\alpha$ -1 adrenerjik sistem aktivitesinde artış olduğu bilgisiyle benzer özellikler taşıyordu [124, 125]. Infravezikal obstrüksiyon (+) olan grupta,  $10^{-6}$  M ve daha yüksek konsantrasyonlarda fenilefrinle elde edilen kasılma yanıtlarının obstrüksiyonu olmayan gruba göre yaklaşık olarak % 70 daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, Chang ve ark tarafından tavşan kavernozaal dokuları üzerinde yapılan çalışmanın sonuçlarıyla benzer özellikler taşımaktadır [124]. Çalışmamız, obstrüksiyon varlığında insan kavernozaal düz kaslarında  $\alpha$  adrenerjik uyarıya bağlı kontraksiyon şiddetinin arttığını gösteren ilk çalışmadır ve şu ana kadar hayvan çalışmalarıyla elde edilen bulguların insanda da benzer özellikler göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda fenilefrin için  $pD_2$  değeri İVO (+) grupta daha yüksek bulunması beklenirken İVO (-) grupta daha yüksek saptandı.  $PD_2$  değeri, agonist veya antagonist bir ilacın etki gösterdiği reseptörde oluşturduğu maksimum yanıtın % 50'sini oluşturan konsantrasyonun negatif logaritması alınarak hesaplanır. Karşılaştırılan iki ilaçtan  $pD_2$  değeri yüksek olan ilacın, o reseptör için daha selektif olduğu söylenebilir. Benzer şekilde, aynı dokuda, dokunun farklı durumları için ilaç yanıtı değerlendirildiğinde ise  $pD_2$  değerinin yüksek olduğu duruma özgü olarak ilaç selektivitesinin yüksek olduğu söylenebilir. Çalışmamızda fenilefrinin İVO (-) gruptaki  $pD_2$  değeri İVO (+) gruba oranla daha yüksek bulundu. Bu sonucu  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör alt tiplerinde BPH'ya bağlı meydana gelen değişikliklerle açıklamak mümkün olabilir. Elde ettiğimiz bu sonucu  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör alt tiplerine olan ilaç duyarlılıklarının araştırıldığı diğer çalışmalarla birlikte değerlendirdiğimizde

sonuçlarımızdaki bu durum anlaşılır olacaktır. Prostat ve mesane dokularında da gösterildiği gibi BPH'ya ikincil olarak bu yapılarda  $\alpha$  reseptör sayılarında artış olmaktadır ve bu artış oranı reseptör alt tiplerine göre farklılık göstermektedir [122]. Obstrüksiyona ikincil olarak prostat ve mesane dokusundaki  $\alpha$  reseptör alt tiplerindeki artış oranlarındaki değişimin kavernoza dokularda da görülebileceği düşünülürse elde ettiğimiz sonuçların farklı bulunması oldukça önemlidir. Fenilefrin  $\alpha$ -1d reseptör alt tipine daha selektif olduğu için düşük konsantrasyonlarda obstrüksiyonu olmayan kavernoza dokularda obstrüksiyonu olan dokulara göre daha güçlü kasılma yanıtları oluşturmuş olabilir. Yüksek konsantrasyonlarda ise bu selektivitenin ortadan kalkması sonucu tüm  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak obstrüksiyonu olan kavernoza dokularda daha fazla kasılma yanıtları oluşmuş olabilir.

Çalışmamızda, İVO'ya bağlı adrenerjik aktivitenin arttığı kavernoza dokularda adrenerjik uyarıya bağlı kontraksiyonların doksazosinle başarıyla antagonize edildiği gösterildi. Bu antagonizma, hem maksimum gevşeme yanıtları hem de  $pD_2$  değerlerine göre bakıldığında İVO (+) grupta belirgin olarak daha iyiydi. BPH varlığında, ED gelişiminden sorumlu olan  $\alpha$ -1 reseptör sayı ve/veya duyarlılığında artışa bağlı olarak kavernoza dokulardaki artmış kontraksiyon yanıtları doksazosin ile başarılı bir şekilde antagonize edilebilmektedir. Doksazosin  $\alpha$ -1a reseptör alt tipine diğer alt tiplere oranla daha duyarlı nonselektif bir  $\alpha$ -1 reseptör antagonistidir. Martin ve ark doksazosinin  $\alpha$ -1a reseptör alt tipine olan duyarlılığının fenilefrine göre daha fazla olduğunu göstermiştir [134]. Bu bulgumuz, obstrüksiyona ikincil olarak kavernoza dokularda  $\alpha$ -1 reseptör alt tipi sayılarında ve/veya oranlarında meydana gelen değişikliğe bakılmaksızın ereksiyon için gerekli gevşemenin doksazosinle sağlanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, kavernoza dokularda  $\alpha$ -1 reseptör alt tiplerini araştırmayı amaçlamadık ancak fenilefrin ve doksazosin ile elde edilen bulgularımız kavernoza dokularda  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör aktivitesinde artış olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, BPH'ya ikincil olarak kavernoza dokulardaki kontraksiyon yanıtlarındaki artıştan henüz spesifik olarak çalışılmamış  $\alpha$ -1 reseptör alt tiplerinin sayısında ve/veya duyarlılığında meydana gelen değişimin sorumlu olduğu kanısındayız. Ancak obstrüksiyona ikincil olarak kavernoza dokularda reseptör alt tipindeki artışı araştırmaya yönelik daha ileri çalışmalara gerek

vardır. Reseptör sayılarında ve/veya duyarlılığında meydana gelen bu değişimler ED gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

Çalışmamızda da ortaya konulduğu gibi doksazosin, obstrüksiyona ikincil olarak gelişen  $\alpha$  adrenerjik aktivite artışını başarılı bir şekilde antagonize etmektedir. BPH tedavisine yönelik kullanılan  $\alpha$ -1 reseptör antagonistleriyle erektil fonksiyon kapasitesinde artış olduğu belirtilmiştir [135]. Bu iyileşme LUTS şiddetinde azalmaya bağlı olabileceği gibi  $\alpha$ -1 reseptör antagonistlerinin kavernoza dokulara olan direkt etkisi sonucu da ortaya çıkmaktadır [136]. Literatürde  $\alpha$ -1 reseptör antagonistlerinin ED tedavisine yönelik monoterapi olarak denendiği çalışmalar bulunmaktadır [73, 137]. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde sildenafille elde edilen başarı düzeyleri sağlanamamıştır [59, 73, 138]. Alfa 1 reseptör antagonistlerinin ED tedavisindeki kısıtlılıklarına gerekçe olarak, yan etkiye yol açmayan maksimum doz ilaç kullanımının ereksiyon için yeterli olan doku konsantrasyonuna ulaşmaması gösterilmiştir [136]. Bununla birlikte  $\alpha$ -1 reseptör antagonistlerinin, ED tedavisinde kullanılan diğer medikal tedavi yöntemleriyle kombine edilmesi oldukça başarılı klinik sonuçlar vermiştir [73]. Günümüzde, fentolamin prostaglandinle birlikte kombine enjeksiyon tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır [73]. Benzer şekilde, De Rose ve ark sildenafille monoterapiden fayda görmeyen hastalarda doksazosinin, sildenafille kombine edilmesinin oldukça başarılı sonuçlar verdiğini göstermişlerdir [74]. Bu çalışmaların hemen tümü organik ED'si bulunmayan hastalarda yapılan çalışmalardır. Doksazosinin, organik ED tanısı almış hastalarda tedavi alternatifi olarak kullanıldığı çalışma henüz literatürde yer almamaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, risk faktörü olarak BPH'nın bulunduğu organik ED varlığında doksazosinin özellikle kombine tedavilerde iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Peniste detümesansın sağlanmasındaki en önemli faktör, adrenerjik sinir uçlarından salınan NA'nin, trabekül ve kavernoza arterlerin düz kas yapısında yer alan postsinaptik  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptöre bağlanmasıdır [25]. Noradrenalin kasıcı etkisini hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunu artırarak gösterir [25]. Matthews ve ark, düz kaslarda hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunda artış olmaksızın da NA'e bağlı kontraksiyon olduğunu göstermişlerdir [139]. Bu sonuç, düz kaslarda kontraktil ve düzenleyici rol oynayan proteinlerin  $Ca^{2+}$ 'a olan duyarlılığında artış olduğunu

göstermektedir. Düz kaslarda  $Ca^{2+}$  sensitizasyonunda rol oynayan en önemli yollardan birisi Rho-kinaz yolağıdır.

Rho-kinaz, kavernozaal düz kaslarda eksprese olmaktadır. Erektile disfonksiyon için risk faktörü olan ileri yaş, diyabet ve infravezikal obstrüksiyon gibi patolojik durumlarda, kavernozaal dokulardaki ekspresyonu artmaktadır [125, 140, 141]. Rho kinaz ekspresyonundaki bu artışın, kavernozaal yapılarda kontraksiyon mekanizmasının daha baskın hale gelerek ereksiyon kalitesinde bozulmaya ve ED'ye neden olduğu gösterilmiştir [133]. Obstrüksiyon varlığında düz kas yapılarında adrenerjik sistemde postreseptör basamakta  $Ca^{2+}$  duyarlılığını artıran Rho-kinaz enzim ekspresyonundaki artış Chang ve ark tarafından gösterilmiştir [125]. Prostat dokusunda da benzer durumun gözleendiği Rowland ve ark tarafından gösterilmiştir [142].

Sentetik yapıdaki selektif Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632'nin NO'dan bağımsız olarak insan, tavşan ve sıçan kavernozaal düz kas dokularında doza bağımlı relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir [41, 110, 124, 143]. Diyabetes mellitus gibi ereksiyon kalitesinin bozulduğu patolojik durumlarda, Y-27632 ile ereksiyon yanıtlarının düzeldiği, invivo ve invitro olarak gösterilmiştir [110]. Rho-kinazın düz kas yapılarındaki etkileri ve bunun inhibisyonuyla gözlenen fizyolojik değışiklikler genel olarak deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. İnsan penis korpus kavernozaal dokularında Y-27632'nin etkilerini araştırmaya yönelik yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. İnsan korpus kavernozaal dokularında Y-27632'nin etkilerinin araştırıldığı çalışmalardan bir tanesi Rees ve ark tarafından yapılmıştır [109]. Bu çalışmada kullanılan dokular ED'si olmayan hastalardan alınmıştır. Şu ana kadar ED varlığında Y-27632'nin kavernozaal dokulardaki etkisini araştıran çalışmaların hemen tümü hayvanlarda oluşturulmuş ED modellerinde yapılmıştır. Literatürde, ED'si bulunan insan kavernozaal dokularında Y-27632'nin etkinliğini araştıran çalışma henüz bulunmamaktadır. Çalışmamız, BPH gibi ED için risk teşkil eden patolojik bir durum varlığında, insan kavernozaal dokularında Y-27632 ile yapılmış ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, kavernozaal dokularda adrenerjik uyarıya bağılı oluşan kontraksiyonlar sonrası uygulanan Y-27632 ile her iki grupta da % 100'den fazla gevşeme yanıtları elde edildi. Kavernozaal düz kas dokularında Rho kinaz yolağının

ve bunun inhibisyonunun araştırıldığı çalışmalarda Y-27632 ile farklı oranlarda gevşeme yanıtları elde edilmiştir. Rees ve ark tarafından yapılan çalışmada, Y-27632'nin sağlıklı insan kavernoza dokularında kısmi yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, Rees ve ark tarafından yapılan çalışmada kullanılan dozla benzer doz aralıkları kullanılmasına rağmen fenilefrinle kasılmış kavernoza dokularda Y-27632 ile her iki grupta da % 100'den fazla gevşeme yanıtı elde edildi. Büyükaşar ve ark tarafından, diyabetik ratlarda yapılan çalışmada da Y-27632 ile kavernoza dokularda % 100'den daha fazla gevşeme yanıtları elde edilmiştir [110]. Bulgumuz, ED için risk faktörü olarak BPH varlığında, Rho-kinaz enzim yolağı etkinliğinin artmasına bağlı ereksiyonun sağlanamadığı kavernoza dokularda Y-27632'nin oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, Y-27632'nin ED tedavisi için iyi bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermesi bakımından oldukça önemlidir.

Rho kinaz enzim inhibitörü ile elde edilen maksimum gevşeme yanıtları karşılaştırıldığında, infravezikal obstrüksiyonu olan grupta gözlenen gevşeme yanıtının obstrüksiyonu olmayan dokulara göre fazla olması obstrüksiyona ikincil ED gelişiminde Rho-kinaz yolağının da etkin olduğunun bir göstergesidir. Yapılan hayvan çalışmalarıyla ortaya konulan bu durum, çalışmamızdan elde edilen bulgularla benzer özellik taşımaktadır. Chang ve ark, obstrüksiyona bağlı Rho-kinaz enzim ekspresyonunda artış olduğunu ve bu artışın fenilefrine bağlı kontraksiyon yanıtlarını artırdığını göstermişlerdir.

Infravezikal obstrüksiyona ikincil olarak, Rho-kinaz enzim sisteminin etkinliğinde artış olmaktadır. Ancak bu artışa neden olan fizyolojik değişiklik net olarak aydınlatılamamıştır. Alfa adrenerjik reseptör sayısında ve/veya duyarlılığındaki artış Rho-kinaz enzim aktivitesindeki artışı beraberinde getirebileceği gibi Rho kinaz enzim ekspresyonundaki artış da bu sonucun ortaya çıkmasına neden olabilir. Çalışma bulgularımıza göre, kavernoza dokulardaki kontraksiyon gücündeki artışta major etken olarak  $\alpha$ -1 adrenerjik sistemde reseptör sayı ve/veya duyarlılığındaki artış rol oynuyor görünmektedir. Alfa reseptörlerindeki aktivite artışı beraberinde Rho-kinaz enzim aktivitesini artırmakta ve her iki mekanizmanın net etkisi kontraksiyon gücünün artması olarak ortaya çıkmaktadır. Çalışma dizaynı gereği Western Blott veya PCR analizi yapılmadığı için iki grup arasında Rho-kinaz ekspresyonu açısından ne kadar fark olduğu karşılaştırılmadı. Ancak sonuçlarımız, insan kavernoza dokularında



Rho/Rho-kinaz yolağının ED oluşumunda önemli rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, Y-27632 ile elde edilen sonuçlar, obstrüksiyon varlığında ED tedavisinde Y-27632'nin yeni bir tedavi alternatifi oluşturması açısından oldukça umut vericidir. Ancak Y-27632'nin insan korpus kavernozum dokularındaki yanıtlarının araştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fenilefrinle kasılan kavernoza dokuların doksazosinle inkübasyonu sonrasında Y-27632 ile ek gevşeme yanıtlarının oluşması Rho-kinaz enzim sisteminin  $\alpha$ -1 adrenerjik sistemdeki post reseptör basamak dışında ek mekanizmalarla da etkili olduğu yönünde bir bulgu olarak değerlendirildi. Fenilefrinle aktive olan kavernoza dokularda doksazosinle inkübasyon sonrası  $\alpha$ -1 adrenerjik sistem etkinliği bloke edildi. Buna rağmen inkübasyon sonrası ortama eklenen Y-27632 ile % 100'den fazla gevşeme yanıtının alınması Rho kinaz enzim sisteminin  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörlerde post reseptör basamak dışında da ek başka bir mekanizmayla etkili olduğunun bir bulgusudur. Yapılan pek çok çalışmada Rho-kinaz enzim aktivasyonunun  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Ancak Rho-kinaz yolağının etki mekanizması henüz net olarak aydınlatılamamış olup enzim aktivasyonu  $\alpha$  reseptörlerin dışında ek başka mekanizmalarla da olabilir.

Obstrüksiyon olan ve olmayan gruplarda Y-27632'nin doksazosinle kombine kullanımıyla elde edilen maksimum gevşeme yanıtları, Y-27632'nin tek başına yaptığı maksimum gevşeme yanıtlarına benzer oluşu iki ilacın aditif etkileşim göstermediğini ortaya koymaktadır.

İnfravezikal obstrüksiyon varlığında meydana gelen hücresel değişiklikler korpus kavernozum düz kas yapılarında kontraksiyon yanıtlarında artma, relaksasyon yanıtlarında ise azalmaya yol açmakta ve dolayısıyla ED'a neden olabilmektedir. Ancak ED gelişiminden sorumlu bu değişikliklerin ne olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla ilgili olarak iki hipotez öne sürülmüştür [124]. Bu hipotezlerden ilki; BPH'da prostat hacmindeki artışa bağlı olarak mesane boynu veya prostat seviyesinde kavernoza dokuları inerve eden sinirlere bası olması, sinir basısına bağlı olarak sinir iletiminde yavaşlama veya denervasyon gelişmesidir [124, 144]. İkinci hipotez ise; BPH'da prostat boyutlarında veya mesane kitlesindeki artış ve mesanede görülen aşırı gerilime bağlı olarak pelvik pleksusta gerilme ve mesane tabanındaki küçük arter yapılarına bası yaparak kavernoza dokularda da iskemiye ve

sonuçta denervasyona neden olmasıdır. İskemi sonrası denervasyon gözleendiği kalp kasında gösterilmiştir. Kavernozaal yapılar da görülen denervasyon düz kas yapılarında  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörlere duyarlılığında ve sonuç olarak kontraksiyon gücünde artışa neden olabilir.

Çalışmamız, infravezikal obstrüksiyon varlığında insanda korpus kavernozaum dokularında adrenerjik aktivitenin ortaya konulduğu ilk çalışmadır. Çalışma bulgularımıza göre infravezikal obstrüksiyon varlığında insan kavernozaal düz kas dokularında adrenerjik uyarıya bağılı kontraksiyon yanıtları artmaktadır. Kontraksiyon yanıtlarındaki artışlar nonselektif  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör antagonisti olan doksazosin ile başarılı bir şekilde inhibe edilmektedir. Doksazosin özellikle BPH'ya ikincil olarak gelişen ED tedavisinde kombinasyon tedavilerinde iyi bir alternatif olabilir. Rho kinaz enzim sistemi etkinliğini büyük oranda  $\alpha$ -1 reseptörlerin post reseptör basamağında göstermektedir ancak buna ek başka mekanizmalarla da düz kas kontraksiyonunda rol oynamaktadır. Rho-kinaz enzim inhibisyonu da infravezikal obstrüksiyon varlığında adrenerjik uyarılara bağılı artmış kontraksiyon yanıtlarını başarılı bir şekilde inhibe etmektedir. Y-27632, ED tedavisi için yeni tedavi alternatifi olabilir ancak bu konuda yapılacak daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

1. İnfravezikal obstrüksiyon (+) olan grupta, fenilefrinin  $EC_{80}$  değeri  $3 \times 10^{-6}$  M olarak bulundu.
2. İnfravezikal obstrüksiyon (-) olan grupta, fenilefrinin  $EC_{80}$  değeri  $1,8 \times 10^{-6}$  olarak bulundu.
3. İnfravezikal obstrüksiyon (+) olan grupta, doksazosinin  $IC_{80}$  değeri  $5,5 \times 10^{-6}$  olarak hesaplandı.
4. İnfravezikal obstrüksiyon (-) olan grupta, Doksazosin  $IC_{80}$  değeri  $8 \times 10^{-6}$  olarak hesaplandı.
5. İnfravezikal obstrüksiyon (+) grupta, fenilefrin için  $pD_2$  değeri 5.6 (5.5 - 5.8), İVO (-) olan grupta ise 6.2 (6.1 - 6.4) olarak bulundu ( $p < 0.001$ ). Maksimum kasılma yanıtları değerlendirildiğinde, İVO (+) olan gruptaki maksimum kasılma yanıtları diğer gruba oranla daha yüksek olduğu bulundu ( $p = 0.093$ ).
6. İnfravezikal obstrüksiyon (+) grupta, doksazosinin gevşetici etkisine bağlı olarak  $pD_2$  değeri 5.9 (5.5 - 6.2), İVO (-) olan gruptaki  $pD_2$  değeri ise 4.6 (3.2 - 5.9) olarak saptandı ( $p = 0.035$ ). Maksimum gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde, İVO (+) olan gruptaki maksimum gevşeme yanıtları diğer gruba oranla daha yüksekti ( $p = 0.001$ ).
7. İnfravezikal obstrüksiyon (+) grupta, Rho-kinaz inhibitörü Y-27632'nin gevşetici etkisine bağlı olarak  $pD_2$  değeri 5.58 (5.4 - 5.8), İVO (-) olan gruptaki  $pD_2$  değeri ise 5.3 (5.1 - 5.7) olarak saptandı ( $p = 0.101$ ). Maksimum gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde İVO (+) olan gruptaki maksimum gevşeme yanıtları (% 162.2) diğer gruba (% 140) oranla daha yüksekti ( $p = 0.035$ ).
8. İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) gruplar arasında, doksazosin varlığında Rho kinaz inhibitörüne bağlı gözlenen maksimum gevşeme yanıtları ve  $pD_2$  değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
9. İnfravezikal obstrüksiyon (+) ve (-) grupta, doksazosin ile Rho kinaz inhibitörünün beraber kullanımı aditif etkileşim görülmedi.

## KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *Jama*, 1993; 270: 83-90.
2. Montague D.K., Barada J.H., Belker A.M. ve ark. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. *J Urol*, 1996; 156: 2007-2011.
3. Wagner G., Saenz de Tejada I. Update on male erectile dysfunction. *BMJ*, 1998; 316: 678-682.
4. Melman A., Gingell J.C. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol*, 1999; 161: 5-11.
5. Andersson K.E. Pharmacology of erectile function and dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2001; 28: 233-247.
6. Pryor J.P. Erectile dysfunction. *BJU Int*, 2001; 88 Suppl 3: 1-2.
7. Banet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 1995; 22: 699-709.
8. Martin-Morales A., Sanchez-Cruz J.J., Saenz de Tejada I. ve ark. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol*, 2001; 166: 569-574.
9. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichriston D.G. ve ark. Impotence and its medical and psychosocial correlates :results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994; 151: 54-61.
10. Akkus E., Kadioglu A., Esen A. ve ark. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol*, 2002; 41: 298-304.
11. Carrier S., Brock G., Kour N.W. ve ark. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology*, 1993; 42: 468-481.
12. Saenz de Tejada I., Moroukian P., Tessier J. ve ark. Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model. *Am J Physiol*, 1991; 260: H1590-1595.
13. Hatzichristou D.G., Saenz de Tejada I., Kupferman S. ve ark. In vivo assessment of trabecular smooth muscle tone, its application in pharmaco-

- cavernosometry and analysis of intracavernous pressure determinants. *J Urol*, 1995; 153: 1126-1135.
14. Udelson D., Nehra A., Hatzichristou D.G. ve ark. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural-dynamic relationships: Part I--Clinical implications of penile tissue mechanical properties. *Int J Impot Res*, 1998; 10: 15-24.
  15. Lerner S.E., Melman A., Christ G.J. A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. *J Urol*, 1993; 149: 1246-1255.
  16. Lue T.F., Tanagho E.A.: *Hemodynamics of erection*. Baltimore.: Williams&Wilkins, pp. 28-38, 1992
  17. Zhao W., Christ G.J. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction. II. Calcium mobilization in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol*, 1995; 154: 1571-1579.
  18. Kirkeby H.J., Forman A., Sorensen S. ve ark. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. *J Urol*, 1989; 142: 1369-1371.
  19. Newman H.F., Tchertkoff V. Penile vascular cushions and erection. *Invest Urol*, 1980; 18: 43-45.
  20. Lue T.F.: *Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism*. In: *Campbell's Urology*, 7th ed. Edited by P. C. Walsh, A. B. Retik, T. A. Stamey et al. Philadelphia: Saunders, vol. 38, pp. 1157-1170., 1998
  21. Andersson K.E., Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*, 1995; 75: 191-236.
  22. Stief C.G., Noack T., Andersson K.E. Signal transduction in cavernous smooth muscle. *World J Urol*, 1997; 15: 27-31.
  23. Adams M.A., Banting J.D., Maurice D.H. ve ark. Vascular control mechanisms in penile erection: phylogeny and the inevitability of multiple and overlapping systems. *Int J Impot Res*, 1997; 9: 85-91.
  24. Tejada I.S. In the physiology of erection, signposts to impotence. *Contemporary Urol*, 1992; 7: 52-58.

25. Andersson K.E. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev*, 2001; 53: 417-450.
26. Mills T.M., Chitale K., Lewis R.W. Vasoconstrictors in erectile physiology. *Int J Impot Res*, 2001; 13 Suppl 5: S29-34.
27. Burnett A.L. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod*, 1995; 52: 485-489.
28. Okamura T., Ayajiki K., Toda N. Monkey corpus cavernosum relaxation mediated by NO and other relaxing factor derived from nerves. *Am J Physiol*, 1998; 274: H1075-1081.
29. Giuliano F.A., Rampin O., Benoit G. ve ark. Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am*, 1995; 22: 747-766.
30. Burnett A.L. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol*, 1997; 157: 320-324.
31. Burnett A.L., Lowenstein C.J., Bredt D.S. ve ark. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science*, 1992; 257: 401-403.
32. Burnett A.L., Nelson R.J., Calvin D.C. ve ark. Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol Med*, 1996; 2: 288-296.
33. Burnett A.L., Tillman S.L., Chang T.S. ve ark. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol*, 1993; 150: 73-76.
34. Dail W.G., Barba V., Leyba L. ve ark. Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. *Cell Tissue Res*, 1995; 282: 109-116.
35. Hedlund P., Ny L., Alm P. ve ark. Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. *J Urol*, 2000; 164: 868-875.
36. Bloch W., Klotz T., Sedlacek P. ve ark. Evidence for the involvement of endothelial nitric oxide synthase from smooth muscle cells in the erectile function of the human corpus cavernosum. *Urol Res*, 1998; 26: 129-135.
37. Moncada S., Higgs E. A. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J*, 1995; 9: 1319-1330.

38. Ignarro L.J., Bush P.A., Buga G.M. ve ark. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990; 170: 843-850.
39. Kim N., Azadzi K.M., Goldstein I. ve ark. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest*, 1991; 88: 112-118.
40. Rajfer J., Aronson W.J., Bush P.A. ve ark. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med*, 1992; 326: 90-94.
41. Chitale K., Webb R.C., Mills T.M. RhoA/Rho-kinase: a novel player in the regulation of penile erection. *Int J Impot Res*, 2001; 13: 67-72.
42. Wu X., Haystead T.A., Nakamoto R.K. ve ark. Acceleration of myosin light chain dephosphorylation and relaxation of smooth muscle by telokin. Synergism with cyclic nucleotide-activated kinase. *J Biol Chem*, 1998; 273: 11362-11369.
43. Diederichs W., Stief C.G., Lue T.F. ve ark. Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol*, 1990; 143: 1264-1266.
44. Gupta S., Moreland R.B., Yang S. ve ark. The expression of functional postsynaptic alpha2-adrenoceptors in the corpus cavernosum smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 1998; 123: 1237-1245.
45. Hedlund H., Andersson K.E., Mattiasson A. Pre- and postjunctional adreno- and muscarinic receptor functions in the isolated human corpus spongiosum urethrae. *J Auton Pharmacol*, 1984; 4: 241-249.
46. Saenz de Tejada I., Kim N.N., Goldstein I. ve ark. Regulation of pre-synaptic alpha adrenergic activity in the corpus cavernosum. *Int J Impot Res*, 2000; 12 Suppl 1: S20-25.
47. Traish A.M., Gupta S., Toselli P. ve ark. Identification of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. *Receptor*, 1995; 5: 145-157.
48. Traish A.M., Moreland R.B., Huang Y.H. ve ark. Expression of functional alpha2-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum and in

- cultured trabecular smooth muscle cells. *Recept Signal Transduct*, 1997; 7: 55-67.
49. Traish A., Gupta S., Gallant C. ve ark. Phentolamine mesylate relaxes penile corpus cavernosum tissue by adrenergic and non-adrenergic mechanisms. *Int J Impot Res*, 1998; 10: 215-223.
  50. Traish A.M., Kim N.N., Goldstein I. ve ark. Alpha-adrenergic receptors in the penis: identification, characterization, and physiological function. *J Androl*, 1999; 20: 671-682.
  51. Christ G.J., Maayani S., Valcic M. ve ark. Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br J Pharmacol*, 1990; 101: 375-381.
  52. Christ G.J., Stone B., Melman A. Age-dependent alterations in the efficacy of phenylephrine-induced contractions in vascular smooth muscle isolated from the corpus cavernosum of impotent men. *Can J Physiol Pharmacol*, 1991; 69: 909-913.
  53. Dhabuwala C.B., Ramakrishna C.V., Anderson G.F. Beta adrenergic receptors in human cavernous tissue. *J Urol*, 1985; 133: 721-723.
  54. Steers W.D. Neural control of penile erection. *Semin Urol*, 1990; 8: 66-79.
  55. Molderings G.J., Gothert M., Van Ahlen H. ve ark. Noradrenaline release in human corpus cavernosum and its modulation via presynaptic alpha 2-adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol*, 1989; 3: 497-504.
  56. Simonsen U., Prieto D., Hernandez M. ve ark. Prejunctional alpha 2-adrenoceptors inhibit nitrenergic neurotransmission in horse penile resistance arteries. *J Urol*, 1997; 157: 2356-2360.
  57. Saenz de Tejada I., Kim N., Lagan I. ve ark. Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. *J Urol*, 1989; 142: 1117-1121.
  58. Gwinup G. Oral phentolamine in nonspecific erectile insufficiency. *Ann Intern Med*, 1988; 109: 162-163.
  59. Zоргniotti A.W. Experience with buccal phentolamine mesylate for impotence. *Int J Impot Res*, 1994; 6: 37-41.



60. Hedlund H., Andersson K.E. Comparison of the responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol*, 1985; 5: 81-88.
61. Bylund D.B., Regan J.W., Faber J.E. ve ark. Vascular alpha-adrenoceptors: from the gene to the human. *Can J Physiol Pharmacol*, 1995; 73: 533-543.
62. MacKinnon A.C., Spedding M., Brown C.M. Alpha 2-adrenoceptors: more subtypes but fewer functional differences. *Trends Pharmacol Sci*, 1994; 15: 119-123.
63. Hieble J.P., Bylund D.B., Clarke D.E. ve ark. International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev*, 1995; 47: 267-270.
64. Hieble J.P., Bondinell W.E., Ruffolo R.R., Jr. Alpha- and beta-adrenoceptors: from the gene to the clinic. 1. Molecular biology and adrenoceptor subclassification. *J Med Chem*, 1995; 38: 3415-3444.
65. Hieble J.P., Ruffolo R.R., Jr. Subclassification and nomenclature of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. *Prog Drug Res*, 1996; 47: 81-130.
66. Ruffolo R.R., Jr., Bondinell W., Hieble J.P. Alpha- and beta-adrenoceptors: from the gene to the clinic. 2. Structure-activity relationships and therapeutic applications. *J Med Chem*, 1995; 38: 3681-3716.
67. Schwinn D.A., Johnston G.I., Page S.O. ve ark. Cloning and pharmacological characterization of human alpha-1 adrenergic receptors: sequence corrections and direct comparison with other species homologues. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995; 272: 134-142.
68. Traish A., Kim N.N., Moreland R.B. ve ark. Role of alpha adrenergic receptors in erectile function. *Int J Impot Res*, 2000; 12: S48-S63.
69. Kincaid-Smith P., Hua A.S., Myers J.B. ve ark. Prazosin and hydrallazine in the treatment of hypertension. *Clin Sci Mol Med Suppl*, 1976; 3: 617s-619s.
70. Peterson C.A., Bennett A.H., Hellstrom W.J. ve ark. Erectile response to transurethral alprostadil, prazosin and alprostadil-prazosin combinations. *J Urol*, 1998; 159: 1523-1527; discussion 1527-1528.

71. Kaplan S.A., Te A.E., Ikeguchi E. ve ark. The treatment of benign prostatic hyperplasia with alpha blockers in men over the age of 80 years. *Br J Urol*, 1997; 80: 875-879.
72. Lepor H., Kaplan S.A., Klimberg I. ve ark. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. The Multicenter Study Group. *J Urol*, 1997; 157: 525-530.
73. Kaplan S.A., Reis R.B., Kohn I.J. ve ark. Combination therapy using oral alpha-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. *Urology*, 1998; 52: 739-743.
74. De Rose A.F., Giglio M., Traverso P. ve ark. Combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for the treatment of non-organic erectile dysfunction refractory to sildenafil monotherapy. *Int. J. Impot. Res.*, 2002; 14: 50-53.
75. Muramatsu I., Taniguchi T., Okada K. Tamsulosin: alpha1-adrenoceptor subtype-selectivity and comparison with terazosin. *Jpn J Pharmacol*, 1998; 78: 331-335.
76. Lepor H., Nieder A., Feser J. ve ark. Effect of terazosin on prostatism in men with normal and abnormal peak urinary flow rates. *Urology*, 1997; 49: 476-480.
77. Kirby R.S. Terazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Br J Urol*, 1998; 82: 373-379.
78. Vaidyanathan S., Soni B.M., Singh G. ve ark. Prolonged penile erection association with terazosin in a cervical spinal cord injury patient. *Spinal Cord*, 1998; 36: 805.
79. Noble A.J., Chess-Williams R., Couldwell C. ve ark. The effects of tamsulosin, a high affinity antagonist at functional alpha 1A- and alpha 1D-adrenoceptor subtypes. *Br J Pharmacol*, 1997; 120: 231-238.
80. Richardson C.D., Donatucci C.F., Page S.O. ve ark. Pharmacology of tamsulosin: saturation-binding isotherms and competition analysis using cloned alpha 1-adrenergic receptor subtypes. *Prostate*, 1997; 33: 55-59.
81. Beduschi R., Beduschi M.C., Oesterling J.E. Benign prostatic hyperplasia: use of drug therapy in primary care. *Geriatrics*, 1998; 53: 24-28, 33-24, 37-40.

82. Levin R.M., Wein A.J. Adrenergic alpha receptors outnumber beta receptors in human penile corpus cavernosum. *Invest Urol*, 1980; 18: 225-226.
83. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*, 1993; 361: 315-325.
84. Hartshorne D.J., Ito M., Erdodi F. Myosin light chain phosphatase: subunit composition, interactions and regulation. *J Muscle Res Cell Motil*, 1998; 19: 325-341.
85. Weber L.P., Van Lierop J.E., Walsh M.P. Ca<sup>2+</sup>-independent phosphorylation of myosin in rat caudal artery and chicken gizzard myofilaments. *J Physiol*, 1999; 516 ( Pt 3): 805-824.
86. Kimura K., Ito M., Amano M. ve ark. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science*, 1996; 273: 245-248.
87. Narumiya S. The small GTPase Rho: cellular functions and signal transduction. *J Biochem (Tokyo)*, 1996; 120: 215-228.
88. Leung T., Chen X.Q., Manser E. ve ark. The p160 RhoA-binding kinase ROK alpha is a member of a kinase family and is involved in the reorganization of the cytoskeleton. *Mol Cell Biol*, 1996; 16: 5313-5327.
89. Feng J., Ito M., Ichikawa K. ve ark. Inhibitory phosphorylation site for Rho-associated kinase on smooth muscle myosin phosphatase. *J Biol Chem*, 1999; 274: 37385-37390.
90. Satoh S., Ueda Y., Koyanagi M. ve ark. Chronic inhibition of Rho kinase blunts the process of left ventricular hypertrophy leading to cardiac contractile dysfunction in hypertension-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2003; 35: 59-70.
91. Chiba Y., Takeyama H., Sakai H. ve ark. Effects of Y-27632 on acetylcholine-induced contraction of intact and permeabilized intrapulmonary bronchial smooth muscles in rats. *Eur J Pharmacol*, 2001; 427: 77-82.
92. Seto M., Sasaki Y., Hidaka H. ve ark. Effects of HA1077, a protein kinase inhibitor, on myosin phosphorylation and tension in smooth muscle. *Eur J Pharmacol*, 1991; 195: 267-272.
93. Ono-Saito N., Niki I., Hidaka H. H-series protein kinase inhibitors and potential clinical applications. *Pharmacol Ther*, 1999; 82: 123-131.

94. Zheng Y. Dbl family guanine nucleotide exchange factors. *Trends Biochem Sci*, 2001; 26: 724–732.
95. Fromm C., Coso O.A., Montaner S. ve ark. The small GTP-binding protein Rho links G protein-coupled receptors and Galpha12 to the serum response element and to cellular transformation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94: 10098–11103.
96. Girkontaite I., Missy K., Sakk V. ve ark. Lsc is required for marginal zone B cells, regulation of lymphocyte motility and immune responses. *Nat Immunol*, 2001; 2: 855-862.
97. Uehata M., Ishizaki T., Satoh H. ve ark. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*, 1997; 389: 990-994.
98. Ishizaki T., Uehata M., Tamechika I. ve ark. Pharmacological properties of Y-27632, a specific inhibitor of rho-associated kinases. *Mol Pharmacol*, 2000; 57: 976-983.
99. Masumoto A., Hirooka Y., Shimokawa H. ve ark. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension*, 2001; 38: 1307-1310.
100. Iizuka K., Shimizu Y., Tsukagoshi H. ve ark. Evaluation of Y-27632, a rho-kinase inhibitor, as a bronchodilator in guinea pigs. *Eur J Pharmacol*, 2000; 406: 273-279.
101. Robertson T.P., Dipp M., Ward J.P. ve ark. Inhibition of sustained hypoxic vasoconstriction by Y-27632 in isolated intrapulmonary arteries and perfused lung of the rat. *Br J Pharmacol*, 2000; 131: 5-9.
102. Sward K., Mita M., Wilson D.P. ve ark. The role of RhoA and Rho-associated kinase in vascular smooth muscle contraction. *Curr Hypertens Rep*, 2003; 5: 66-72.
103. Chrissobolis S., Sobey C.G. Evidence that Rho-kinase activity contributes to cerebral vascular tone in vivo and is enhanced during chronic hypertension: comparison with protein kinase C. *Circ Res*, 2001; 88: 774-779.

104. Honjo M., Tanihara H., Inatani M. ve ark. Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42: 137-144.
105. Waki M., Yoshida Y., Oka T. ve ark. Reduction of intraocular pressure by topical administration of an inhibitor of the Rho-associated protein kinase. *Curr Eye Res*, 2001; 22: 470-474.
106. Rees R.W., Ziessen T., Ralph D.J. ve ark. Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res*, 2002; 14: 1-7.
107. Wang H., Eto M., Steers W.D. ve ark. RhoA-mediated Ca<sup>2+</sup> sensitization in erectile function. *J Biol Chem*, 2002; 277: 30614-30621.
108. Chitale K., Wingard C.J., Clinton Webb R. ve ark. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nat Med*, 2001; 7: 119-122.
109. Rees R.W., Ralph D.J., Royle M. ve ark. Y-27632, an inhibitor of Rho-kinase, antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. *Br J Pharmacol*, 2001; 133: 455-458.
110. Buyukafsar K., Un I. Effects of the Rho-kinase inhibitors, Y-27632 and fasudil, on the corpus cavernosum from diabetic mice. *Eur J Pharmacol*, 2003; 472: 235-238.
111. Chute C.G., Panser L.A., Girman C.J. ve ark. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. *J Urol*, 1993; 150: 85-89.
112. Verhamme K.M., Dieleman J.P., Bleumink G.S. ve ark. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care—the Triumph project. *Eur Urol*, 2002; 42: 323-328.
113. Zlotta A.R., Schulman C.C. BPH and sexuality. *Eur Urol*, 1999; 36 Suppl 1: 107-112.
114. Garraway W.M., Collins G.N., Lee R.J. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet*, 1991; 338: 469-471.
115. O'Leary M.P. LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology*, 2000; 56: 7-11.

116. Curkendall W.M., Jones J.K., Dale G. Incidence of medically detected erectile dysfunction and related diseases before and after Viagra (sildenafil citrate). *Eur Urol*, 2000; 37: 81.
117. Barry M.J., Fowler F.J., Jr., O'Leary M.P. ve ark. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*, 1992; 148: 1549-1557; discussion 1564.
118. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. ve ark. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997; 49: 822-830.
119. Carbone D.J., Jr., Hodges S. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: sexual dysfunction and impact on quality of life. *Int J Impot Res*, 2003; 15: 299-306.
120. Vallancien G., Emberton M., Harving N. ve ark. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*, 2003; 169: 2257-2261.
121. Andersson K.E., Lepor H., Wyllie M.G. Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate*, 1997; 30: 202-215.
122. Nasu K., Moriyama N., Kawabe K. ve ark. Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol*, 1996; 119: 797-803.
123. Lee E., Lee C. Clinical comparison of selective and non-selective alpha 1A-adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing doses. *Br J Urol*, 1997; 80: 606-611.
124. Chang S., Hypolite J.A., Zderic S.A. ve ark. Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2002; 167: 2636-2644.
125. Chang S., Hypolite J., Zderic S.A. ve ark. Altered contractility of corpus cavernosum smooth muscle: a possible molecular basis for erectile dysfunction associated with partial bladder outlet obstruction resulting from

- benign prostatic hyperplasia. AUA 2002 Abstract Book, 2002; Abstract No: 927.
126. Puente J.G. Relationship between age, lower urinary tract symptoms (LUTS) and various domains of erectile dysfunction (ED) in 1098 patients with BPH in the PREDICT study. *J Urol*, 1998; 159: 331.
  127. Lewis R.: Surgery for erectile dysfunction. In: *Campbell's Urology*, 7th ed. Edited by P. C. Walsh, A. B. Retik, T. A. Stamey et al. Philadelphia: Saunders, vol. 40, pp. 1218-1221, 1998
  128. Üstünet L. In: *İzole organ preparatları: Düz kas preparatları*. Edited by T. A. Bötesoy. Ankara: Türk Farmakoloji Derneği yayınları, pp. 65-104, 1993
  129. Kayaalp O.: İlaçların arasındaki etkileşimler. In: *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Edited by O. Kayaalp. Ankara: Hacettep Taş, vol. 11, pp. 111-128, 2002
  130. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Gendrano N., 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*, 2002; 14: 226-244.
  131. Rosen R., Altwein J., Boyle P. ve ark. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003; 44: 637-649.
  132. Khan M.A., Dashwood M.R., Thompson C.S. ve ark. Down-regulation of endothelin-B receptor sites in cavernosal tissue of a rabbit model of partial bladder outlet obstruction: potential clinical relevance. *World J Urol*, 1999; 17: 290-295.
  133. Chang S., Hypolite J.A., Changolkar A. ve ark. Increased contractility of diabetic rabbit corpora smooth muscle in response to endothelin is mediated via Rho-kinase beta. *Int J Impot Res*, 2003; 15: 53-62.
  134. Martin D.J., Lluet P., Guillot E. ve ark. Comparative alpha-1 adrenoceptor subtype selectivity and functional uroselectivity of alpha-1 adrenoceptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997; 282: 228-235.
  135. Kirby R.S., Andersen M., Gratzke P. ve ark. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal

- therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2001; 87: 192-200.
136. Traish A., Kim N.N., Moreland R.B. ve ark. Role of alpha adrenergic receptors in erectile function. *Int J Impot Res*, 2000; 12 Suppl 1: S48-63.
  137. Ozkara H., Alici B., Akkus E. ve ark. Prazosin as medical treatment option for impotent patients without organic erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1996; 8: 150 (Abstarct D112).
  138. Vogt H.J., Brandl P., Kockott G. ve ark. Double-blind, placebo-controlled safety and efficacy trial with yohimbine hydrochloride in the treatment of nonorganic erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1997; 9: 155-161.
  139. Matthews W.D., Macia R.A., Beckeringh J.J. ve ark. Calcium utilization in the vasoconstriction to enantiomers of SK&F 89748-A. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985; 232: 330-336.
  140. Chang S., Hypolite J., Changolkar A. ve ark. Diabetes associated erectile dysfunction: role of endothelin and Rho-kinase. *J. Urol.*, 2002; 167: 932.
  141. White S., Wilkes N., Bernie J. ve ark. Role of Rho-kinase inhibition in age-related male erectile dysfunction: the Brown-Norway rat model. *J. Urol.*, 2002; 167: 934.
  142. Rees R.W., Foxwell N.A., Ralph D.J. ve ark. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. *J Urol*, 2003; 170: 2517-2522.
  143. Chitaley K., Webb R.C., Mills T.M. Rho-kinase as a potential target for the treatment of erectile dysfunction. *Drug News Perspect*, 2001; 14: 601-606.
  144. Levin R.M., Hypolite J.A., Broderick G.A. Metabolic responses of rabbit corpus cavernosum tissue to various forms of stimulation. *Int J Impot Res*, 1995; 7: 187-194.