

DOKSAZOSİN VE FİNASTERİD KULLANIMININ SIÇAN KORPUS KAVERNOZUMLARINDA OLUŞTURDUĞU HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES AT CORPUS CAVERNOSUM OF RAT FORMED BY APPLICATION OF DOXAZOSIN AND FINASTERIDE

SİVRİKAYA A., SAĞLAM E., ÇELİK Ö.F., ÖZYAVUZ R., ÖZGÜR G.K.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, TRABZON

ÖZET

Bu çalışmada, selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokleri doksazosin ve 5 alfa redüktaz inhibitörü finasterid uygulamasının sıçan korpus kavernozumlarında oluşturdukları histopatolojik değişiklikler araştırıldı.

Siçanlar 21'erli olarak 3 gruba ayrıldı. İlk kontrol grubuna hiçbir ilaç verilmedi. İkinci gruba 4 hafta süreli 5 mg/gün dozunda doksazosin, üçüncü gruba 4 hafta süreli 4mg/gün dozunda finasterid verildi. 4.hafta sonunda siçanlar öldürülerek penisleri ampute edildi. Tüm siçanların penis korpus kavernozumları histopatolojik yönden değerlendirildi. Tüm gruplardan çıkan sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve $P=0,05$ 'den küçük çıkan sonuçlar istatistiksel olarak farklı kabul edildi .

Doksazosin verilen siçanların korpus kavernozumlarında, kontrol grubuna göre ileri derecede düz kas oranında azalma, kollajen doku oranında artma tespit edildi.

Finasterid verilen siçanların korpus kavernozumlarında, kontrol grubuna göre orta derecede düz kas oranında azalma, kollajen doku oranında artma tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Doksazosin, finasterid

ABSTRACT

In this study, selective alfa 1 adrenoceptor bloker doxazosin and 5 alfa reductase inhibitor finasteride are applied to rats and the histopathological changes were investigated in corpus cavernosum.

Rats were divided into three groups each consisting of twenty-one rats. To the first group which was designated as control, any drug was not given. Five milligram doxazosin were applied to the second group per a day for four weeks and four milligram finasteride were applied to the third group per day for four weeks. After the treatment period all rats were killed, penises were amputated and their corpus cavernosums were histopathologically evaluated. Results obtained from test animals and controls were compared. Statistical difference was evaluated as $P=0,05$ or less.

A significant degree of reduction was observed in the smooth muscle and increase in the collagen tissue in the corpus cavernosum of the second group was compared with those of control group.

When the corpus cavernosum of the third group is compared with those of control group, the smooth muscle reduction was moderate and collagen tissue increased.

Key Words: Doxazosin, finasteride

GİRİŞ

Ürosektif alfa 1-adrenerjik reseptör blokleri doksazosin (cardura) ve 5 alfa redüktaz inhibitörü finasterid (proscar) Benin Prostat Hiperplazisi (BPH)'nın medikal tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu iki ilaç BPH'ya bağlı prostatizm semptomlarını azaltırken yan etki olarak seksüel disfonksiyon yapabilmektedirler. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda her iki ilacın da nasıl seksüel disfonksiyona yol açtığı sağlam bir zemin üzerine oturtulamamıştır.

Bu çalışmada BPH'nin medikal tedavisinde kullanılan doksazosin (cardura 5mg/gün) ve fi-

nasteridin (proscar 4mg/gün) 4 hafta boyunca siçanlara verilerek, korpus kavernozumlardaki histopatolojik değişikliklerin incelenmesi, bu 2 ilacın hangi mekanizma ile seksüel disfonksiyona yol açtığına bir açıklama getirebilir

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde ağırlıkları 200-250 gram arasında olan 63 adet sağlıklı ,yetişkin tip erkek Sprague-Dawley siçanlarında yapıldı. Bu çalışmada kullanılan siçanlar 21'erli 3 gruba ayrıldı.

Dergiye Geliş Tarihi: 15.06.2001

Yayına Kabul Tarihi: 25.07.2002 (Düzeltilmiş hali ile)

- 1.Kontrol grubu (n=21)
- 2.Doksazosin verilen grup (n=21)
- 3.Finasterid verilen grup (n=21)

Bütün sıçanlar 4 hafta boyunca normal oda sıcaklığında (18-25°C) tutuldu. Standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslendi ve altları gün aşırı temizlendi.

Bu çalışmada;

1. Kontrol grubunda yer alan sıçanlara 4 hafta boyunca hiçbir ilaç verilmemiştir.
2. Sadece doksazosin (cardura) alan gruptaki sıçanlara 4 hafta boyunca intraperitonel olarak 5 mg/kg/gün doksazosin (cardura) verilmiştir.
3. Sadece finasterid (proscar) alan gruptaki sıçanlara 4 hafta boyunca oral gastrik lavaj ile 4 mg /kg/gün finasterid (proscar) verilmiştir.
4. hafta sonunda tüm sıçanlar hava embolisi ile öldürüldü. Sıçanlara cerrahi girişim supin pozisyonunda uygulandı. Sırtüstü yatar pozisyonunda sıçanlara göbekten pupise doğru bir orta hat insizyon yapılarak penis derisinden sıyrıldı, prepiyum sirkumsize edilerek korpus kavernozum ortaya kondu ve 15 nolu bistüri ile penis kökünden ampute edildi. Penisler formol şişelerinin içerisine konularak patoloji laboratuvarına gönderildi.

Histopatolojik İncelenmesi

%10'luk formaldehit solusyonuna yerleştirilmiş olan penis korpus kavernozum doku örnekleri 24 saat sonra bu solusyondan çıkarıldı. Alkol takibinden sonra parafine gömülerek blokları. Daha sonra 5-7 mikron kalınlığında alınan histopatolojik kesitler Hematoksilen –Eosin (H.E.) ve kollajen doku incelemesi için Masson Trikrom boyası ile boyandı. Değerlendirmeler Olympus Bx-50 ışık mikroskopunda yapıldı ve fotomikroskopla mikrografiler çekilerek resimler hazırlandı. Tüm preparatlar histopatolojik olarak değerlendirildi. Her gruptaki kesitler kollajen doku yoğunluğuna göre (+)'den (++++)'e uzanan skala üzerinden değerlendirme yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde Fisher'in keskin ki-kare testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi (P=0.05) olarak alındı.

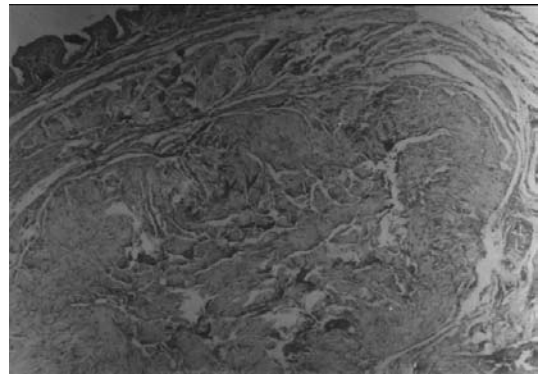
BULGULAR

Hayvan deney gruplarının penis korpus kavernozumlarındaki kollajen doku yoğunluğu tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplar	Kollajen Doku Yoğunluğu			
	+	++	+++	++++
Kontrol	21	-	-	-
Doksazosin	-	-	9	12
Finasterid	-	6	12	3

Tablo 1. Hayvan deney gruplarının penis korpus kavernozum kollajen doku yoğunluğu

Kontrol grubunda penis cisim kısmında korpus kavernozum gözlendi (Şekil 1). Trikrom-masson reaksiyonunda korpus kavernozum duvarının tamamına yakın olarak kas dokusundan oluştuğu, ancak yer yer bağ dokusunun bulunduğu görüldü (Şekil 2).

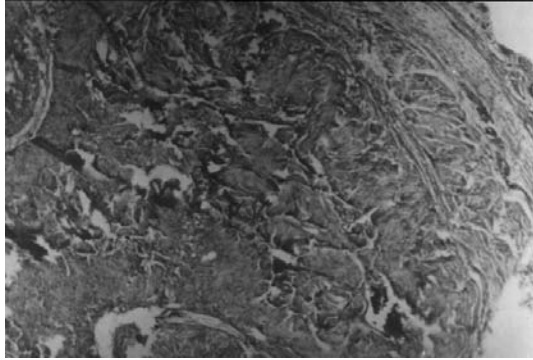


Şekil 1. Epidermisle örtülü (Ep) peniste dokunun büyük kısmını korpus kavernozumun oluşturduğu görülmekte (H.EX4)

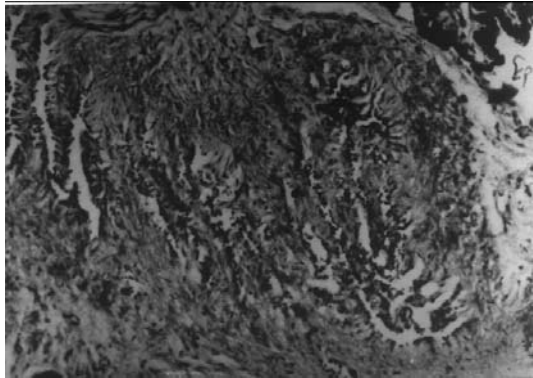


Şekil 2. Kontrol grubunda (Şekil 1) Trikrom-Masson reaksiyonu ile kırmızı renkli görülen kas dokusunun korpus kavernozum (KK) duvarını oluşturduğu, mavi renkli görülen kollajenin ise çok az oranda yer aldığı görülmekte (trikrom-masson X10).

Doksazosin (cardura 5 mg/gün) verilen grupta korpus kavernozum duvarında yoğun kollajen doku artışı görüldü (Şekil 3,4)

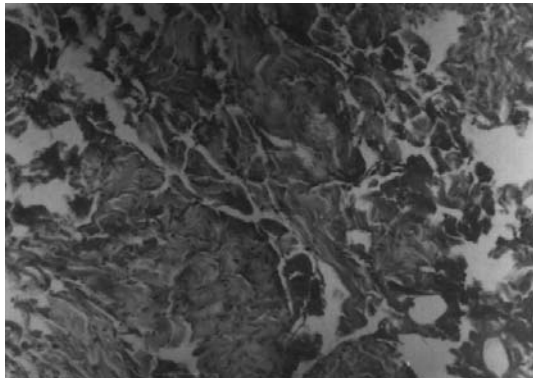


Şekil 3. Doksazosin verilen grupta ,korpus kavernozum (KK) boşluklarının Obliterasyonu ve duvarının kalınlaşması görülmekte (Ep: epidermis) (H.E.X4)

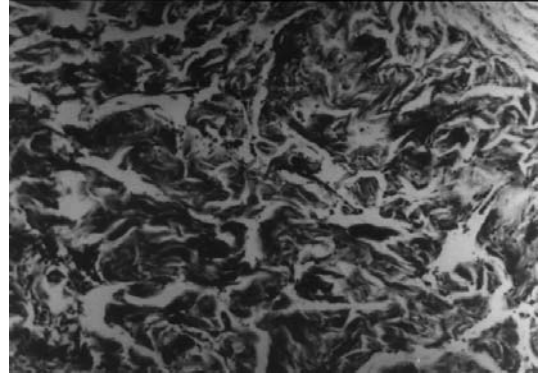


Şekil 4. Doksazosin verilen Şekil 3'teki korpus kavernozum (kk) duvarında mavi renkte kollajen doku artışı dikkati çekmektedir (Trikrom-Masson X 10)

Finasterid (proscar 4mg/gün) verilen grupta Doksazosin (cardura 5mg/gün) verilen gruptaki kadar olmamakla birlikte kollajen dokuda belirgin bir artış görüldü (Şekil 5,6).



Şekil 5. Finasterid (proscar) verilen grupta duvar kalınlaşması gösteren korpus kavernozum (KK) (H.E.X 40).



Şekil 6. Finasterid (proscar) verilen grupta (Şekil 5) korpus kavernozumda (KK) orta derecede kollajen doku artışı görülmekte (Trikrom-Masson X 10).

Doksazosin (cardura 5mg/gün) verilen grupta kontrol grubuna göre penis korpus kavernozum duvarında yoğun kollajen doku artışı meydana gelmiştir (Tablo 2, P=0,000582).

Gruplar	Kollajen Doku Yoğunluğu							
	+		++		+++		++++	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Doksazosin	-	0	-	0	9	42.8	12	57.2
Kontrol	21	100	-	0	-	0	-	0

Tablo 2. Doksazosin (cardura) verilen grup ile kontrol grubunun kollajen doku yoğunlukları (p=0.000582)

Finasterid (proscar 4 mg/gün) verilen grupta kontrol grubuna göre penis korpus kavernozum duvarında yoğun kollajen doku artışı meydana gelmiştir (Tablo3, P=0.020979).

Gruplar	Kollajen Doku Yoğunluğu							
	+		++		+++		++++	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Finasterid	-	0	6	28.6	12	57.2	3	14.3
Kontrol	7	100	-	0	-	0	-	0

Tablo 3. Finasterid (proscar) verilen grup ile kontrol grubunun kollajen doku yoğunlukları (p=0.020979)

TARTIŞMA

Bir çok sağlık sorunu ve bunların tedavisi erkeklerde seksüel fonksiyonları etkilemektedir¹. BPH genellikle orta ve ileri yaş erkeklerin sorunudur. Güncel tedavi seçenekleri ise gözleyerek beklemekten, invazif cerrahi girişimlere kadar çok geniş bir yelpaze oluşturmaktadır^{1,2}. Bu tedavi seçeneklerinin tamamı değilse bile en azından bir kısmının cinsel yaşam üzerine olumsuz etkileri olabileceği varsayılabilir. Ancak güncel

literatürde BPH tedavisinde en sık kullanılan tedavi seçeneklerinin erektil fonksiyonlar üzerine etkisini irdeleyen yayınların sayısı azdır. Bu az sayıdaki yayınların bulguları da bazı noktalarda birbirleri ile çelişmektedir.^{3,4,5}

BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokleri doksazosin (cardura) ile 5 alfa-redüktaz inhibitörü finasteridin (proscar), yapılan çeşitli çalışmalarda seksüel fonksiyonlarda azalmaya yol açtığı tespit edilmiş, fakat hangi mekanizma ile buna neden olduğu tam aydınlatılamamıştır.^{6,7,8}

Yaptığımız bu çalışmada, doksazosin alan gruptaki sıçanların korpus kavernozumlarında düz kas oranının azaldığını ve kollajen doku oranının ise arttığını tespit ettik.

Yapılan bir çok çalışmada impotanslı erkeklerin korpus kavernozumları incelenmiş, düz kas oranının normalden daha az ve kollajen doku oranının ise normalden daha fazla olduğu tespit edilmiştir.⁹ Normal penil ereksiyon, kavernozaal arterlerin ve korporal düz kasların relaksasyonu ile oluştuğundan, korpus kavernozumlardaki düz kas oranının azalıp, kollajen doku oranının artması impotansa yol açacaktır. Selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokleri olan doksazosinin (cardura) korpus kavernozumunda düz kas oranında azalma ve kollajen doku oranında yoğun miktarda artışa yol açması impotans oluşturabileceğinin göstergesidir.

Lepar H. ve arkadaşlarının terazosin ve finasterid ile yaptıkları çalışmada, 1 yıl boyunca terazosin 10 mg /gün verilen gruptaki hastalarda %6 impotans, %0,3 ejakülasyon anormallikleri ve %3 libido azalması görülmüş, 1 yıl boyunca finasterid 4mg/gün verilen hasta grubunda ise %9 impotans, %2 ejakülasyon anormalliği ve libido azalması tespit edilmiştir.⁷

Ercüment Ulusoy ve arkadaşlarının "Benin prostat hiperplazisinin tedavisinde finasterid ve doksazosinin uzun dönem etkileri" başlıklı çalışmalarında, 18 ay boyunca 46 hastaya 5mg/gün finasterid ve 33 hastaya 4 mg/gün doksazosin verilmiş. Tedavi sürecinde hastaların bildirdiği subjektif yakınmalar incelendiğinde, finasterid grubunda 4 hastada libido azalması, 2 hastada potens azalması ve 2 hastada impotans yakınması belirlenirken, doksazosin alan grupta 2 hastada

libido azalması, 2 hastada potens azalması saptanmıştır.⁸

Mesut Çetinkaya ve arkadaşlarının "BPH'nin medikal tedavisinde finasterid ve doksazosin" başlıklı çalışmalarında, 6 ay boyunca 36 hastaya 5 mg /gün finasterid ve 19 hastaya 4 mg /gün doksazosin verilmiş. Çalışma gruplarında ilaçların yan etkileri olarak finasterid kullananlarda 2 hastada potens azalması, 2 hastada libido azalması tanımlanırken, doksazosin kullanan grupta ise seksüel disfonksiyon görülmeyp, baş dönmesi ve ağız kuruluğu görülmüştür.¹⁰

Mc connell ve arkadaşları 1994 yılında yapmış oldukları çalışmada hastalara 4 yıl boyunca finasterid 4 m/gün kullandırmışlar. Bu geniş kapsamlı çalışma sonucunda yan etki olarak ortaya çıkan cinsel fonksiyon bozukluklarını 1 yıl ile 2-4 yıllar arasındaki değişiklikleri karşılaştırmışlar. 1 yılda libido azalması %6.4, impotans %8.1, ejakülat volümünde azalma %3.7 ve ejakülasyon bozukluğu %0.8 bulunmuş. 2-4 yılda ise libido azalması %2.6, impotans %5.1, ejakülat volümünde azalma %1.5 ve ejakülasyon bozukluğu %0.2 bulunmuş.¹¹

Mashall VR'nin yapmış olduğu çalışmada, hastalara 1 yıl boyunca 5 mg /gün finasterid verilmiş, yan etki olarak ortaya çıkan cinsel disfonksiyonlar değerlendirilmiş. 1 yılın sonunda hastaların %3.3'ünde libido azalması, %2.8'inde ejakülat hacminde azalma, %3.7'sinde impotans tespit edilmiş. Bu çalışma 3 yıla uzatıldığında ise impotans ve diğer yan etkilerde herhangi bir artış olmadığı görülmüş.¹²

Moore ve arkadaşlarının çalışmalarına göre, finasterid tedavisine bağlı olarak %5.7 oranında ejakülasyon bozukluğu, %54.3 oranında impotans ve %4.3 oranında libido azalması görülmüş.¹³ İskandinav deneyinim de ise tedavi başlangıcında hastaların %45'nde seksüel disfonksiyon hikayesi olduğu, seksüel disfonksiyon nedeniyle tedaviyi kesen hasta oranının %11, yetersiz tedavi etkinliği düşüncesi ile ilacı kesen hasta oranının %3.7 olduğu bildirilmiş.¹⁴

Özyurt C. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 6 ay boyunca 5 mg/gün finasterid kullanımı sonucu hastaların %36.36'sı libido azalması ve ereksiyon kalitesinde bozulmadan yakınmışlardır.¹⁵

Merck araştırma laboratuvarında Elizabet Stoner ve arkadaşlarının 36 aylık finasterid 5mg/gün kullanılarak yaptıkları çalışmada, istenmeyen yan etki olarak meydana gelen cinsel disfonksiyonlardan, impotansın hastaların 1 yılda % 5.0, 2 yılda %5.4 ve 3 yılda %4.0'ünde, libido kaybının hastaların 1.yılda %4.8, 2.yılda %3,2 ve 3. yılda %2.0'ında ve ejakülasyon bozukluklarının hastaların 1.yılda %3.5, 2. yılda %1.7 ve 3. yılda %1.3'ünde meydana geldiğini tespit etmişler. Finasterid tedavi süresinin artması ile yan etkilerinin arttığına dair bir kanıt yoktur. İlaça bağlı yeni cinsel yan etkilerin insidansı tedavi süresi ile azalır ve devam eden tedavi ile birlikte yaklaşık hastaların %60'nda cinsel yan etkiler azalır^{6,16}.

Yaptığımız çalışmada 5-alfa redüktaz inhibitörü finasterid (proscar 4mg/gün) uygulanan sıçanların korpus kavernozumlarını ışık mikroskobu ile incelediğimizde düz kas oranında azalma ve kollajen doku oranında orta derece artış olduğunu tespit ettik .Finasterid (proscar) kullanan hastaların bir kısmında seksüel disfonksiyon olması penis korpus kavernozumdaki düz kas oranının azalıp, kollajen dokunun artması sonucu kavernozaal arterlerin ve korporal düz kasların relaksasyonunun yeterli olmamasına bağlı gelişebilir.

Klinik çalışmalarla impotansın önemli bir bölümünün organik nedenlerden oluştuğunun ortaya konmasından sonra^{17,18,19} organik nedenlere bağlı erektil disfonksiyonların erektil dokularda yapısal bozukluğa yol açabileceği yada erektil dokularda primer bozukluğun erektil disfonksiyona yol açabileceği düşüncesi ile kavernoöz cismin histopatolojik yapısı ışık mikroskobu ile araştırılmaya başlanmıştır. Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde erektil disfonksiyonlu hastalarda düz kas bağ dokusu oranının düz kaslar aleyhine değiştiği tespit edilmiştir¹⁹.

Fatih Tarhan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran 20 erkek hasta ile erektil durumu bilinmeyen 5 erkek hastanın penis korpus kavernozumlarından biyopsi alınarak ışık mikroskobunda değerlendirilmiş. Erektil disfonksiyon -hikayesi olmayan hastalardan alınan biyopsilerde düz kas bağ dokusu oranları normal izlenmiş. Erektil disfonksiyonlu hastalarda ise düz kas demetleri bağ do-

kuslu oranı düz kas aleyhine değişik derecede bozulmuş olduğu tespit edilmiş. Düz kas miktarının azalması ve hücreler arası iletinin araya giren bağ dokusu ile engellenmesi, düz kaslardan nörotransmitter salınımının bozulması kavernozaal fonksiyonu bozabilmektedir. Ayrıca, kavernozaal sinüsleri döşeyen endotel hasarı da nitrik oksit gibi nörotransmitterlerin salınımının etkilenmesi yolu ile kavernozaal disfonksiyona yol açabilir²⁰.

Gezeroğlu H. ve arkadaşları venooklüzif disfonksiyon nedeniyle revaskülerizasyon cerrahisi yapılan 5 olgu, penil fraktür onarımı nedeniyle acil operasyona alınan 3 olgu ve 6 kadavranın penis korpus kavernozumlarındaki histopatolojik değişiklikleri incelemişler. Venooklüzif disfonksiyonlu hastaların korpus kavernozumlarındaki düz kas oranının azaldığını buna karşın kollajen doku yoğunluğunun arttığı görülürken, penil fraktürlü hastalar ve kadavraların penis korpus kavernozumlarında düz kas dokusu ile kollajen doku yoğunluklarının değişmediği gözlenmiştir²¹.

SONUÇ

Sıçanlara doksazosin (cardura 5mg/gün) verilmesi sonucu korpus kavernozumlarında, kontrol grubuna göre ileri derecede düz kas oranında azalma, kollajen doku oranında ise artma tespit edildi. Selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokleri olan doksazosinin korpus kavernozumda düz kas oranında azalma ve kollajen doku oranında yoğun miktarda artışa yol açması impotans oluşturabileceğinin göstergesidir.

Sıçanlara finasterid (proscar 4 mg/gün) verilmesi ile korpus kavernozumlarında, kontrol grubuna göre orta derecede düz kas oranında azalma, kollajen doku oranında ise artma tespit edildi. Finasterid kullanan hastaların bir kısmında seksüel disfonksiyon olması penis korpus kavernozumdaki düz kas oranının azalıp, kollajen dokunun artması sonucu kavernozaal arterlerin ve korporal düz kasların relaksasyonunun yeterli olmamasına bağlı gelişebilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Oesterling JE:** Benign prostatic hyperplasia: Medical and minimally invasive treatment options. N Engl J Med., 332: 99-106,1995.
- 2- **Kaplan SA, Te AE:** TUR electrovaporization of the prostate: A novel method for treating men

- with Benign Prostat Hiperplasia. *Urology*, 45: 566-574, 1995.
- 3- **Soderdahl DW, Knight RW:** Erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate. *J Urol.*, 156: 1354-1360, 1990.
 - 4- **Samdal F, Vada K:** Sexual function after transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol.*, 27: 27-33, 1993.
 - 5- **Handbury DC, Sethia KK:** Erectile function following transurethral prostatectomy. *Br J Urol.*, 75: 12-22, 1995.
 - 6- **Finasteride study group:** Finasteride (MK-906) in treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Prostate.*, 22: 291-300, 1993.
 - 7- **Lepar H, Williford WO:** The efficacy of terazosin, finasteride, or both in Benign Prostatic Hyperplasia. *The New England J of Med.*, 335: 533-539, 1996.
 - 8- **Ulusoy E, Öztürk B ve Çiçekli R:** Benin prostat hiperplazisinin tedavisinde finasterid ve doksazosinin uzun dönem etkileri. *Üroloji Bülteni*, cilt 9, sayı 2: 89-92, 1998.
 - 9- **Gezeroğlu H, Çaşkurlu T:** İmpotansta kavernoz doku biyopsisi: Düz kas ve elastik liflerdeki kalitatif ve kantitatif değişiklikler. *Türk Üroloji Dergisi*, 22: 294-302, 1996.
 - 10- **Çetinkaya M, Ulusoy E ve Adsan Ö:** Benin prostat hiperplazisinin medikal tedavisinde finasterid ve doksazosin. *Üroloji Bülteni*, cilt 8, sayı 2: 97-100, 1997.
 - 11- **Mc Connell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al for PLESS study Group:** The effect of finasteride on the risk of acut urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.*, 337: 557-563, 1998.
 - 12- **Marshall VR:** Efficacy And safety of finasteride in Benign Prostatic Hyperplasia maintained over four years in prostate disease: A Medical Priority. Presented at International Society of Urology, Sydney, Australia: Sept. 1994.
 - 13- **Moore E, Bracken B, Bremner W, et al:** Proscar: Five year experience. *Eur Urol.*, 28:304-308, 1995
 - 14- **Andersen JT, Ekman P, Wolf H, et al:** Can finasteride reverse the progress of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*, 46: 631-635, 1995.
 - 15- **Özyurt Ç, Çal Ç:** Benin Prostatik Hiperplazi'nin tıbbi tedavisinde finasterid kullanımı *Türk Üroloji Dergisi*, Cilt 22, sayı 2: 110-113, 1996.
 - 16- **Finasterid Çalışma Grubu Üyeleri:** Selim prostat hiperplazisinin tedavisinde finasterid kullanımının 3 yıllık güvenilirlik ve etkinlik verileri. *Urology*, 3: 43 –47, 1994.
 - 17- **Balavais G:** Comprehensive laboratory evaluation of impotent men. *J Urol.*, 124: 201-204, 1984.
 - 18- **Chubb C, Henry L:** Impotence induced by single gene mutation. *Biol.Reprod.* 36:557-561, 1987
 - 19- **Bossart MI:** Ultrastructural analysis of human penile corpus cavernosum. *Urology*, 15 (5): 448-456, 1980.
 - 20- **Tarhan F, Akdeniz Ş:** Erektile disfonksiyonlu hastalarda korpus kavernozumun ultrastrüktürel yapısı: Işık ve elektron mikroskopik değerlendirme. *Üroloji Bülteni*, 7: 92-96, 1996.
 - 21- **Gezeroğlu H, Çaşkurlu T:** İmpotansta kavernöz doku biyopsisi: Düz kas ve elastik liflerindeki kalitatif ve kantitatif değişiklikler. *Türk Üroloji Dergisi*, Cilt 22, sayı 2: 294-298, 1996.