

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

**HİPERKOLESTEROLEMİK SIÇANLARDA
RESVERATROLÜN İNTRAKAVERNOZAL
BASINÇ ÜZERİNE ETKİLERİ**

DR. BİLGİN ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

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

HİPERKOLESTEROLEMİK SIÇANLARDA RESVERATROLÜN İNTRAKAVERNOZAL BASINÇ ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BİLGİN ÖZTÜRK

TEZ SORUMLUSU: DOÇ. DR. AYKUT KEFİ

İZMİR-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım başta Prof. Dr. Adil Esen ve Prof. Dr. İlhan Çelebi olmak üzere, Prof. Dr. Murat Sade, Prof. Dr. Ziya Kırkalı, Prof. Dr. Uğur Mungan, Doç. Dr. Güven Aslan, Doç. Dr. Aykut Kefi ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ömer Demir'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Adil Esen, Doç. Dr. Aykut Kefi, Yard. Doç. Dr. Nergis Murat, Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ömer Demir ve asistan arkadaşım Dr. Sinem Evcim'e ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yaptığım işten büyük keyif almamı sağlayan ve eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Bora İrer, Uzm. Dr. Hikmet Köseoğlu, Uzm. Dr. Sertaç Çimen, Uzm. Dr. İsmail Özdemir, Uzm. Dr. Ahmet Cihan, Uzm. Dr. Asif Cahangirov, Uzm. Dr. Ozan Bozkurt, Uzm. Dr. Hatice Sıçramaz, Dr. Ruhi Güngör, Dr. Elnur Mammadov, Dr. Önder Çınar, Dr. Onur Kizer, Dr. Sedat Eğriboyun, Dr. Şakir Ongün, Dr. Volkan Şen, Dr. Serdar Çelik, Dr. Sedat Karakoç, klinik ve ameliyathane hemşireleri ile personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman maddi ve manevi desteği ile yanımda olan ve zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Pelin Öztürk ve kızım Aylin Öztürk'e en büyük teşekkürler...

Dr. Bilgin Öztürk

İÇİNDEKİLER

1. Grafik, Tablo, Resim ve Şekil listesi.....	5
2. Kısaltmalar	6
3. Özet.....	9
4. Özet (İngilizce).....	10
5. Giriş ve Amaç	11
6. Genel Bilgiler	13
7. Gereç ve Yöntemler.....	41
8. Bulgular.....	48
9. Tartışma, Sonuç ve Öneriler	60
10. Kaynaklar	66

GRAFİK, TABLO, RESİM ve ŞEKİLLER

Grafik 1. Tüm voltajlardaki İKB'ların grup içi karşılaştırılması

Grafik 2. 2,5 V uyarıdaki İKB'ların gruplararası karşılaştırılması

Grafik 3. 2,5 V uyarıdaki İKB/OAB'ların gruplararası karşılaştırılması

Grafik 4. 5 V uyarıdaki İKB/OAB'ların gruplararası karşılaştırılması

Grafik 5. 7,5 V uyarıdaki İKB/OAB'ların gruplararası karşılaştırılması

Grafik 6. 2,5 V uyarıdaki EAA'ların gruplararası karşılaştırılması

Grafik 7. 5 V uyarıdaki EAA'ların gruplararası karşılaştırılması

Grafik 8. 7,5 V uyarıdaki EAA'ların gruplararası karşılaştırılması

Tablo 1. Penisi oluşturan yapıların fonksiyonu

Tablo 2. ED patofizyolojisinde rol oynayan faktörler

Tablo 3. Psikojenik ED tipleri

Tablo 4. ED'li hastalarda tedavi yaklaşımı

Tablo 5. Endotelyopatiler

Tablo 6. Çalışma sonunda plazma kolesterol seviyeleri

Tablo 7. Çalışma başlangıcı ve sonunda hayvan ağırlıkları

Şekil 1. Penisi oluşturan anatomik yapılar

Şekil 2. Penisin arteriyel yapısı

Şekil 3. Penisin nöral innervasyonu ve vasküler yapısı

Şekil 4. Cinsel uyarı sonrası kavernozaal yapılarda görülen genişleme

Şekil 5. L-arjinin / nitrik oksit / guanilat siklaz / cGMP yolağı

Şekil 6. NO'nin anti-aterojenik etkileri

Şekil 7: Resveratrolün kimyasal yapısı

Şekil 8. Çalışmaya alınana kadar deney hayvanlarına uygulanan protokol

Resim 1. 42x26x18 cm boyutlarındaki özel sıçan kafesi

Resim 2. Çalışmaya alınan sıçanların barınma koşulları

Resim3. Trakea ve karotis arterin kanülasyonu

Resim 4. Kavernozaal sinirin diseksiyonu ve bipolar kanca ile askıya alınması

Resim5. MP30 Biopac Systems Inc. Santa Barbara California, USA

Resim 6. Erektile yanıtların ölçülmesi

KISALTMALAR

ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADMA: Asimetrik dimetilarjinin
ART: Androjen replasman tedavisi
ATP: Adenozin trifosfat
BCNCI: Bilateral cavernous nerve crash injury
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
cGMP: Siklik guanozin monofosfat
CGRP: Kalsitonin gen bağımlı peptid
COX: Siklooksijenaz
DM: Diabetes mellitus
EAA: Eğri altında kalan alan
EC-SOD: Ekstrasellüler süperoksit dismutaz
ED: Erektile disfonksiyon
EDHF: Endotel bağımlı hiperpolarizan faktör
EDRF: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
ELAM: Endotelyal lökosit dezyon molekülü
eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET-: Endotelin-1
GAPDH: Gliseraldehid-3-fosfat dehidrojenaz
HDL: Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
ICAM : İntrasellüler adezyon molekülü
IKB: İntrakavernozal basınç
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KK: Korpus kavernozum
KSU: Kavernozal sinir uyarımı
LDL: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
L-NAME: NG-nitro-L-arginine metil ester
LOX: Lipo-oksijenaz
LOX-1: Lektin benzeri Ox-LDL reseptörü-1
MAP: Sistemik arter basıncı
MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz
MMAS: Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1
MHC-II: Major histokompatibilite kompleks-2
MLC: Miyozin hafif zincir
MMP: Matriks metalloproteinaz
MPOA: Medial preoptik alan
NA: Noradrenalin
NANC: Nonadrenerjik nonkolinerjik
NFκB: Nükleer faktör-kappa B
NMMA: N-mono-metil-L-arjinin
NO: Nitrik oksit
NOS: Nitrik oksit sentaz
nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz
OAB: Ortalama arteriyel basınç
Ox-LDL: Okside düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
PAF-1: Trombosit aktive edici faktör-1
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PARP: Poli adenozin difosfat riboz polimeraz
PBS: Phosphate buffer saline
PDE: Fosfodiesteraz
PGE1: Prostaglandin E1
PGH2: Prostaglandin H2
PGI2: Prostatiklin
PKB: Protein kinaz B
PKC: Protein kinaz C
PKG: Protein kinaz G
PTK: Protein tirozin kinaz
ROS: Reaktif oksijen ürünleri
RTPCR: Real time polimeraz zincir reaksiyonu
sGC: Soluble guanilat siklaz
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SOD: Süperoksit dismutaz
TNF-α : Tümör nekroz faktörü alfa
t-PA: Doku plazminojen aktivatörü
VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülleri

VDKH: Vasküler düz kas hücreleri

VIP: Vazointestinal polipeptid

HİPERKOLESTEROLEMİK SIÇANLARDA RESVERATROLÜN İNTRAKAVERNOZAL BASINÇ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Bilgin Öztürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, İnciraltı, İzmir

AMAÇ

Bu çalışmada hiperkolesterolemik diyetle beslenen sıçanlarda koruyucu resveratrol tedavisinin in vivo deneysel yöntemle intrakavernozal basınçlar üzerine etkileri değerlendirildi.

YÖNTEM

Çalışmada 21 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Her grupta 7 sıçan olmak üzere kontrol, hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları oluşturuldu. Altı hafta süreyle kontrol grubu normal yem, hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları %1'lik kolesterol diyeti ile beslendi. Resveratrol grubuna altı hafta süreyle 25 mikrogram/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak resveratrol verildi. Hiperkolesterolemi ve resveratrol grubundaki sıçanların içme sularına ilk 2 hafta boyunca, ateroskleroza eğilimi arttırmak için NG-nitro-L-arginine metil ester (L-NAME, 3mg/ml) eklendi. Çalışma sonunda plazma kolesterol düzeyleri ve erektıl yanıtlar değerlendirildi. Kavernozal sinir 1 dakika boyunca 20Hz/1ms frekansta 2,5V, 5V ve 7,5V ile uyarılıp intrakavernozal basınçlar (İKB), ortalama sistemik kan basınçları (OAB) ve eğri altında kalan alanlar (EAA) kaydedildi.

BULGULAR

Hiçbir grupta başlangıç vücut ağırlıkları ortalamalarında belirgin değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Hiperkolesterolemi ve resveratrol grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış saptandı ($p<0,001$). Total ve LDL kolesterol düzeylerinde resveratrol grubunda, hiperkolesterolemi grubuna göre anlamlı derecede iyileşme olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). 2,5V uyarıda İKB, İKB/OAB ve EAA değerlerinde kolesterol ve resveratrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,0338$, $p<0,0075$, $p<0,01$).

SONUÇ

Bu çalışmayla sıçanlardaki hiperkolesterolemi modelinde resveratrol tedavisinin erektıl yanıtlar üzerine koruyucu etkisi in vivo olarak ilk kez gösterilmiştir. Resveratrolün lipid profili üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle özellikle vasküler risk faktörlerinin olduğu ED olgularında yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hiperkolesterolemi, erektıl disfonksiyon, resveratrol, in vivo, sıçan

THE EFFECTS OF RESVERATROL ON INTRACAVERNOSAL PRESSURE IN HYPERCHOLESTEROLEMIC RATS

Dr. Bilgin Öztürk

Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Urology Department, Inciraltı, İzmir

AIM

In this study, the effect of preventive resveratrol treatment on intracavernosal pressure in rats that are on hypercholesterolemic diets was assessed using in vivo experimental methods.

METHODS

Twenty-one male Wistar rats were used in this study. With each group consisting of 7 rats, control, hypercholesterolemic and resveratrol groups were formed. The control group was kept on a normal diet, while the hypercholesterolemic and resveratrol groups were fed with a diet consisting of %1 cholesterol for 6 weeks. Resveratrol with a 25 micrograms/kg/day dose was given intraperitoneally to the Resveratrol group. For the first two weeks, NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME, 3mg/mL) was added to the drinking water of the hypercholesterolemic and resveratrol groups, to increase the tendency to atherosclerosis. At the end of the study, plasma cholesterol levels and erectile responses of the rats were assessed. The cavernosal nerve was stimulated with frequency of 20 Hz/ms using 2.5 V, 5 V, 7.5 V for 1 minute, and intracavernosal pressure (ICP), mean arterial pressure (MAP), and area under the curves (AUC) were recorded.

RESULTS

None of the groups showed marked changes in their average body masses ($p>0.05$). There were significant improvements in total cholesterol and LDL cholesterol levels in hypercholesterolemic and resveratrol groups with respect to the control group ($p<0.001$). There was a significant decrease in the levels of total and LDL cholesterol in resveratrol group comparing to the hypercholesterolemic group ($p<0.01$). There were significant statistical changes between ICP, ICP/MAP and AUC in cholesterol and resveratrol groups with a stimulation of 2.5 V ($p=0.0338$, $p<0.0075$, $p<0.01$).

DISCUSSION

The preventive effect of resveratrol on erectile responses was shown in vivo in hypercholesterolemic rat model for the first time. Because of the good effects of resveratrol on lipid profile, it is suggested that resveratrol is beneficial in cases of erectile dysfunction especially with vascular risk factors.

Key words: Erectile dysfunction, hypercholesterolemia, in vivo, rat, resveratrol

GİRİŞ VE AMAÇ

Eretil disfonksiyon (ED); tatmin edici seksüel performans için yeterli ereksiyonun başlatılamaması ve/veya sürdürülememesi olarak tanımlanır. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tüm dünyada yaygın olarak görüldüğü ve yaş ilerledikçe görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (1,2). Son zamanlarda ED ve ateroskleroz gelişimi açısından en çok kabul gören patofizyolojik olay endotelial disfonksiyondur. Endotelial fonksiyonun regülasyonunda anahtar molekül nitrik oksit (NO) olarak bilinmektedir. NO endotel hücresinde L-argininden endotelial NO sentaz (eNOS) enzimi ile sentezlenir. eNOS fizyolojik koşullarda nNOS ile başlayan ereksiyon sürecinin devamlılığında rol oynamaktadır (3). NO biyoyararlanımındaki azalma yani endotelial disfonksiyon ED patofizyolojisindeki en önemli mekanizmadır. Bu azalmadan sorumlu olabilecek mekanizmalar ise kısaca azalmış eNOS ekspresyonu ve aktivitesi, eNOS fosforilasyonunda azalma, reaktif oksijen ürünleri veya Ox-LDL tarafından NO'nun inaktivasyonu, eNOS kofaktörleri veya substrat miktarlarında azalma şeklinde özetlenebilir (4). Hiperkolesterolemik erkeklerde ve hiperkolesterolemik hayvan modellerinde, penise giden kan akımı azalmakta, NO ile ilişkili olarak korpus kavernozumda endotel bağımlı gevşeme yanıtlarında azalma ve corpus kavernozum düz kasında fibrozis gibi morfolojik değişiklikler ve dejenerasyon meydana gelmektedir (5,6,7,8,9). Resveratrol çok çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik etkileri olan bir polifenoldür. Kırmızı üzüm, kırmızı şarap, kırmızı üzüm suyu ve *polygona cuspidatum* bitki kökünden ekstrakte edilmektedir ve kalp sağlığı üzerine olumlu etkisinde rol oynayan birçok faktör mevcuttur (10). Kalp sağlığı dolayısıyla endotelial fonksiyonlar üzerindeki etkisindeki en önemli mekanizma NO biyoyararlanımını arttırmasıdır, bunu da eNOS, iNOS ekspresyonunda artışa yol açarak sağlar (11). Bunların yanında resveratrolün birçok hücrede tümör nekroz faktör tarafından oluşturulan reaktif oksijen ürünleri ve lipid peroksidasyonunun inhibe ettiği gözlenmiştir (12). Resveratrol hücre içi antioksidan miktarını arttırabilir. Benzer olarak, insan lenfositlerinde resveratrol glutatyon peroksidaz, glutatyon-S transferaz ve glutatyon redüktaz gibi birçok antioksidan enzimde de artışa neden olmaktadır (13). Başka bir çalışmada Gomanova ve arkadaşları sıçanlarda hipertansiyon modelinde resveratrolün in vivo uygulanmasıyla eNOS ekspresyonunda artış ve ortalama arteriyel basınçlarında anlamlı bir düşüş göstermişlerdir (14). Bu çalışma ile hipertansiyon modelinde resveratrolün endotel fonksiyonları üzerine in vivo olarak etkisi gösterilmiştir. Araştırma grubumuzun daha önce resveratrolle yaptığı bir çalışmada hiperkolesterolemik tavşanlarda korpus kavernozum kasılma yanıtları üzerine koruyucu etkileri değerlendirildi ve resveratrolün

hiperkolesterolemiye bağlı olarak gelişen kasılma yanıtlarındaki artışı engellediği ortaya konuldu. Bir sonraki çalışma ile de kavernöz dokuda hiperkolesterolemiye bağlı olarak oluşan azalmış eNOS ekspresyonunun koruyucu resveratrol tedavisi ile önemli ölçüde arttığını saptadık. Şimdiye kadar literatürde çeşitli hayvan modellerinde erektil yanıtların (intrakavernozal basınçların) değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur (8, 9, 15, 16, 17, 18). Laboratuvarımızda daha önce sıçanlarda hiperkolesterolemi modeli oluşturularak erektil yanıtlara bakıldı ve erektil fonksiyonların hiperkolesterolemik diyetin erken döneminde bozulduğu saptandı. Bu çalışmada hiperkolesterolemik diyet uygulanarak erektil fonksiyonları bozulmuş olan sıçanlarda koruyucu resveratrol tedavisinin in vivo deneysel metodlarla intrakavernöz ve sistemik arteriyel basınç üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Eretil disfonksiyonun ilk tanımı İÖ 2000 yıllarına kadar gider ve Mısır papirüslerinde yazılıdır. Şimdiki tanımıyla ED, cinsel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması biçiminde tanımlanır (19,20). Eretil fizyoloji hakkındaki güncel bilgilerin çoğu 1980'ler ve 1990'lar da elde edilmiştir. Arteriyel ve venöz kan akımını regüle eden düz kasların rolüne ek olarak, tunika albugineanın üç boyutlu yapısı ve onun venöz oklüzyondaki rolü ortaya konmuştur. Sinirsel kontrolün anlaşılmasında önemli bir aşama da NO'nin başlıca nörotransmitter olduğunun ve fosfodiesterazların (PDEs) penisi flask duruma döndürdüğünün belirlenmesidir. Düz kas tonusunun ayarlanmasında endotelin rolü ve hücreler arasındaki bağlantı noktaları "gap junctions" yoluyla oluşan ilişkiler de ortaya konmuştur. Düz kas, endotel ve fibroelastik çatıda diyabetes mellitus, ateroskleroz ve yaşlanma ile oluşan değişikliklerin patofizyolojisi de belirlenmiştir.

Eretil disfonksiyon prevalansı:

Eretil disfonksiyon insidansı yaşla birlikte artmaktadır. ED prevalansına ilişkin en kapsamlı ve güvenilir verileri Feldman ve arkadaşları tarafından 1987 ile 1989 yılları arasında yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS) sağlamıştır (1). 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 (1). Bu grubun 1995 ile 1997 tarihlerinde yaptığı araştırma sonuçları 1987 ile 1989'da yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında komplet eretil disfonksiyon oranının %5,1'den %15'e yükseldiği, orta derecede disfonksiyonun %17'den %34'e yükseldiği, hafif disfonksiyonun ise %17 civarında sabit kaldığı görülmüştür. 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 (21).

Penisin fonksiyonel anatomisi:

Penis, gevşek bir cilt ve ciltaltı dokusu ile sarılı bir çift KK ile uretrayı içeren bir adet korpus spongiozumdan oluşan eretil bir organdır. Penis boyutu ereksiyon ve flask durumuna göre değişmektedir. Bir çalışmada penis flask durumda pubopenil bileşkedeki eksternal

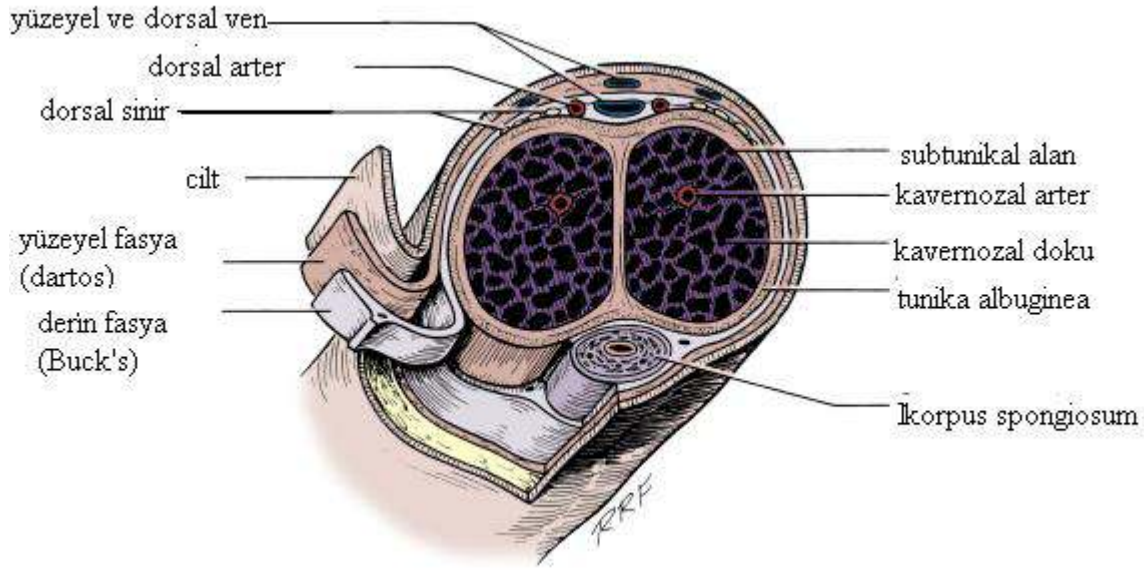
meatusa kadar 8,8 cm, gerilmiş olarak 12,4 cm, ereksiyonda 12,9 cm ölçülmüştür (22). Penis oluşturucu yapıların fonksiyonu Tablo 1’de gösterilmiştir

Korpus kavernozumlar	Korpus spongiozum ve glansı destekler.
Tunika albuginea	Eretil dokuyu sarar ve korur, kavernöz cisimlerin sertliğini sağlar, venaoklüziv mekanizmaya katılır.
Düz kas	Sinüzoidlere kan girişini ve çıkışını sağlar.
İskiokavernöz kaslar	Ereksiyonu hızlandırmak için kanı distale pompalar. Rijit ereksiyon fazında ek penil sertlik sağlar.
Bulbokavernöz kaslar	Semenin atılmasına yardımcı olarak bulber üretrayı sıkıştırır.
Korpus spongiozum	Semenin üretradan atılmasına izin veren basınçta, dar bir boşluk sağlar.
Glans	Penisin kadın organlarındaki etkisini azaltan bir yastık görevi görür.

Tablo 1: Penis oluşturucu yapıların fonksiyonu

Kavernöz cisimler: Sinüslerin oluşturduğu vasküler bir yapıdır. Derin penil kavernoal arter ve devamı olan rezistans heliksin arterlerden kan temin ederler. Trabeküller, emisler venülleri kavernoal vene bağlayan subtunikal venler ile drene olurlar. Histolojik olarak, KK’lar öncelikle trabeküler düz kaslar (%40-50), endotel, sinirler ve fibroblast gibi bağ dokularından (%45-50) oluşur. Korpus kavernozumlar tunika albuginea ile sarılmış bir çift süngersi silindirlere oluşur. Proksimal uçları, krural, iskiyon-pubis kollarının alt yüzeyinden köken alan iki yapı halindedir, ancak pubik arkusun altında birleşerek glansa kadar yapışık olarak devam ederler. Korpus kavernozumlar tunika albuginea, septum, intrakavernöz septalar, intrakavernöz fibröz çatı, periarteriyel ve perinöral fibröz kılıflar tarafından desteklenir (Şekil 1).

Korpus spongiozum ve glans penis: Korpus spongiozum iki kavernöz cismi birlikte çevreleyen Buck fasyası ile kavernöz cisimlerden ayrılan bir yapıdır (Şekil 1). Korpus spongiozumun distale doğru uzantısı glans penis oluşturur ve KK’ların distal uçlarını şapka gibi kapatır. Korpus spongiozumun içinden üretra geçer. Korpus spongiozumun proksimal tarafı daha kalın olup urogenital diyafragma ile bağlıdır, üretranın bulbus kısmını içerir ve kruslar arasında kalan bu bölüme penis bulbusu ismi de verilir (23).

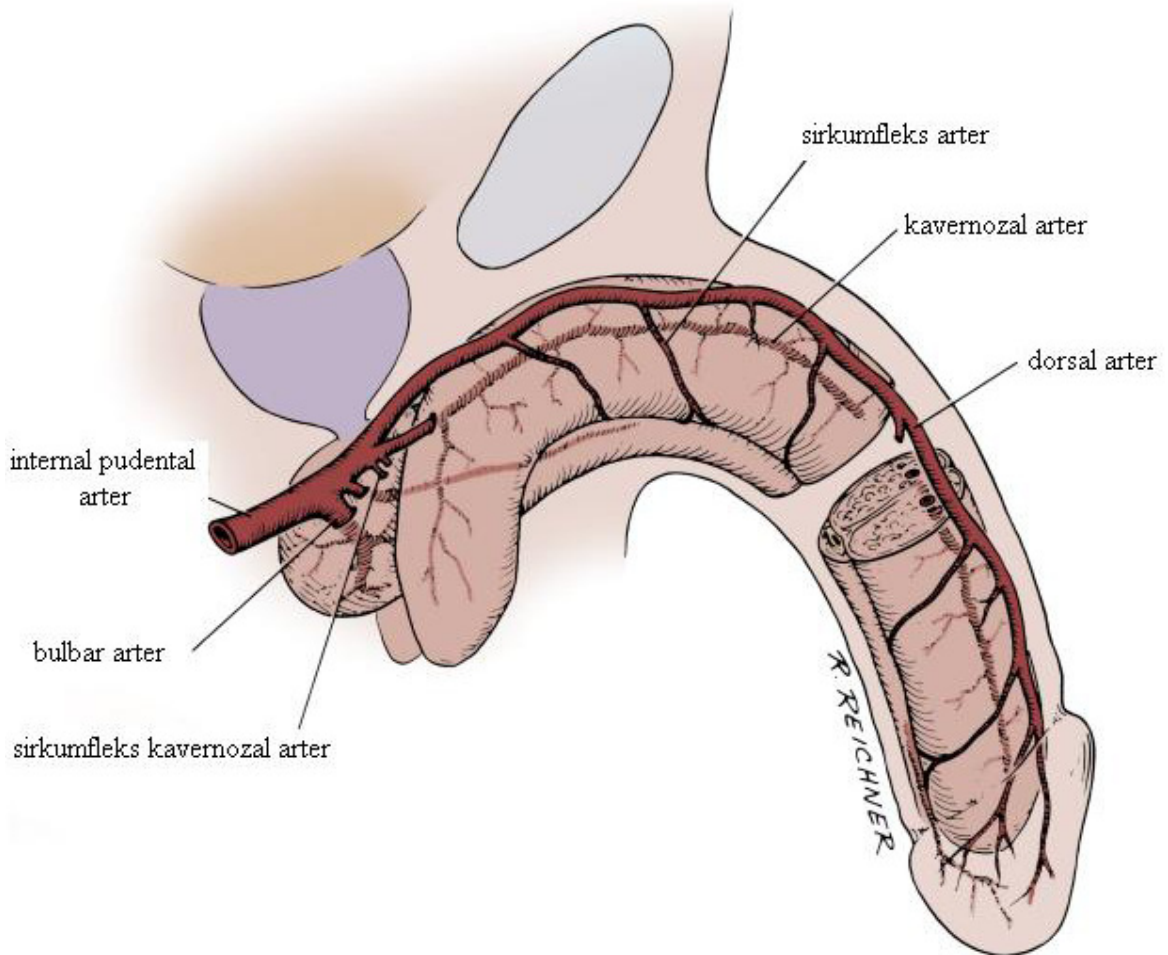


Şekil 1: Penis oluşturur anatomik yapılar (Devine CJ Jr, Angermeier KW: *Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;13:10-23.*)

Tunika Albuginea: İçte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere kavernöz cisimleri saran çok tabakalı bir dokudur (24,25). Septum, iki kavernöz cismi ayıran geçirgen bir yapı olup tunika albugineanın sirküler iç tabakası ile devam eder. İç tabakadan septuma uzanan intrakavernoza bantlar erektil dokuya asıl desteği sağlayan septumu güçlendirir. Distal penis içindeki intrakavernoza destek yapılar saat 5 ve 7 pozisyonunda ve bu desteklerden farklı yönlere uzanan minör destek yapılar ise saat 2 ve 6 pozisyonuna uzanarak KK'ü çaprazladıktan sonra tunika ile birleşirler (25). Kavernöz cisimler arasında uzanan ve süngersi cisimin yerleştiği saat 6 hizasında tunika albugineayı saran longitudinal tabaka bulunmaz. Tunika albuginea, elastin lifler ile içiçe girmiş biçimde fibriler kollajenden oluşmuştur. Kollajen tunikaya asıl sertliğini veren yapıdır. Elastin içeriği tunika albugineanın kompliyansını ve gergin haldeki penis uzunluğunun belirlenmesini sağlar (25). Emitter venler iç ve dış tabakalar arasında kısa bir mesafe seyrederekler, sıklıkla dış tabaka liflerini oblik olarak delerler. Bununla birlikte, KK'a ilave kan akımı sağlayan kavernöz arter ve dorsal arterin dalları daha direkt bir yol izler ve periarteriyel yumuşak doku kılıfı ile çevrilidirler. Bu kılıf ereksiyon sırasında arterlerin tunika albuginea tarafından sıkıştırılmasını önler. Dış tunikal tabaka ereksiyon sırasında emitter venlerin sıkıştırılmasında rol oynayan bir tabakadır (26).

Penisin vasküler yapısı:

Arteriyel Dolaşım: Penisin arteriyel kan akımı internal iliak arterden çıkan internal pudental arter ile sağlanır (27,29). Bununla birlikte eksernal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler gelebilir (28). İnternal pudental arter bulboüretral, dorsal ve kavernozaal arterlere ayrılır (Şekil 2). Bulboüretral arterler glansı ve üretrayı besler. Kavernozaal arterler iki kururanın birleştiği noktadan kavernöz cisme girerler. Kavernozaal arterler distalde trabekülleri besleyen helisin arterlere dönüşür. Dorsal penil arter ikiye dallanarak peniste saat 11 ve 1 pozisyonunda dorsal sinirler boyunca yayılır ve peniste yüzeyel yapıları ve kavernöz cismi besleyen sirkumfleks arteri oluşturur. Aynı zamanda pelvik bölge arterleri arasında zengin damar anastomozları bulunabilir ve normalden farklı olarak heriki korporal oluşum tek taraflı beslenebilir (27,29).



Şekil 2: Penisin arteriyel yapısı (*Campbell Urology; ninth edition*)

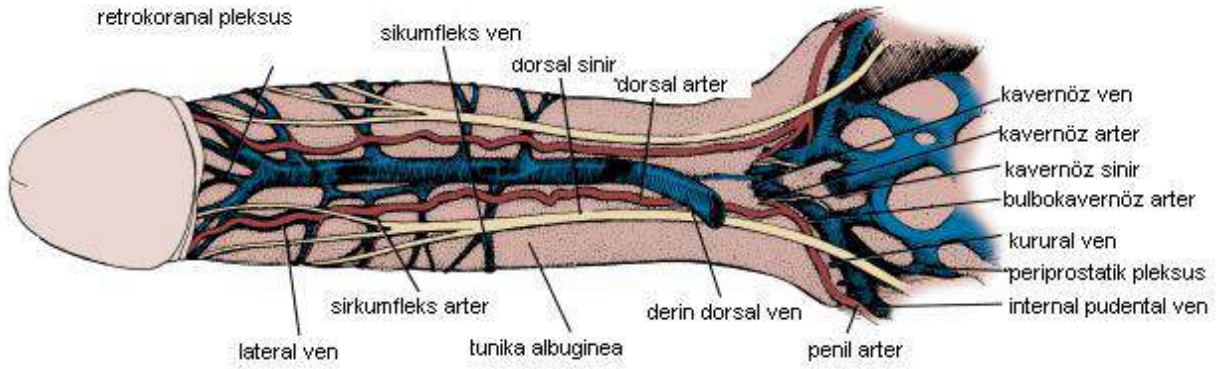
Venöz drenaj: Üç korpusun venöz drenajı, hemen tunika albugineanın altındaki periferik sinüzoidlerden kaynaklanan ince venüllerden başlar. Bu venüller tunika ve periferik sinüzoidlerin arasındaki trabekülalar içinde seyreder ve emisser venler olarak çıkmadan önce subtunikal venüler pleksusu yaparlar. Tunika albugineanın dışında venöz drenaj aşağıdaki gibidir.

1. Cilt ve ciltaltı dokusu: Multipl yüzeysel venler cilt altında seyrederken penis köküne yaklaşıncaya birleşerek tek veya çift yüzeysel dorsal veni yapar, daha sonra safen venlere dökülür. Nadiren yüzeysel dorsal ven KK'ların bir bölümünü de drene edebilir.
2. Pendülöz penis: KK'un ve spongiozumun emisser venleri dorsalde derin dorsal, lateralde sirkumfleks ve ventralde ise periüretal venlere dökülür. Koronal sulkustan başlayarak, derin dorsal ven glans penisin, korpus spongiozumun ve KK'ların distal üçte ikisinin başlıca venöz drenajını sağlar. Genellikle tek bazen ise birden fazla derin dorsal ven, periprostatik venöz pleksusa dökülmek üzere simfizis pubis arkasından yukarı doğru seyreder.
3. İnfrapubik penis: Proksimal KK'ları drene eden emisser venler kavernoza ve krural venleri oluşturmak üzere birleşirler. Bu venler bulböz üretradan gelen periüretal venlerle birleşerek internal pudental venleri oluştururlar.

Üç sistemin venleri birbiriyle değişen oranda ilişkilidir. Venöz sistemlerin sayısı, dağılım ve sonlanmadaki değişkenliği sıktır (27,29).

Penisin nöral inervasyonu: Penis, otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duyusal ve motor) sinirlerle inerve edilir. Parasempatik pregangliyonik sinirler ise 2. ve 4. sakral vertebradan çıkarak pelvik ve hipogastrik pleksusa yayılır. Bu pleksus pregangliyonik ve postgangliyonik liflerin penise doğru iletilmesini sağlar. Kavernoza sinirinin çıkış noktası pelvik pleksustur. Prostat kapsülüne kadar pelvik fasya boyunca ilerler ve prostatın posterolateraline uzanır. Kavernoza sinir dalları membranöz üretranın distalinde süngersi cismin tunika albugineasını penetre eder. Diğer dallar, pudental arter ve kavernoza venler boyunca kavernoza cisimlerin kururmasına girer. Geri kalan iki dal penisin distal kısımlarını uyarmak üzere dorsal sinire doğru yayılır (Şekil 3). Sempatik pregangliyonik lifler 9. torasik ve 4. lomber vertebraların pregangliyonik nöronlarından köken alırlar. Bu nöronlar, spinal kord seviyesinde sempatik zincir nöronları ile devam ederek süperior hipogastrik pleksusa yayılırlar. Bu pleksus sağ ve sol hipogastrik sinirlere ayrılırlar. Bu uzantılardan biri daha sonra pelvik pleksus ile birleşir. Penis, glans ve diğer perineal ve inguinal alanlardaki duyusal reseptörlerden köken alan uyarılar dorsal penil sinirlerle taşınır. Bu sinir, diğer pelvisin

sinirlerini de bünyesinde toplayarak internal pudental siniri oluşturur ve 2., 3. ve 4. sakral vertebranın dorsal köküne çıkar. Sonuç olarak dorsal penil ve diğer duyusal sinirler sakral spinal korda pudental sinirle iletilmiş olur. İkinci, 3. ve 4. sakral vertebradan çıkan penisin motor innervasyonu, bulbokavernöz ve iskiyokavernöz kaslara sakral ve pudental sinirlerle iletilir. İskiokavernöz kas kontraksiyonu ile rijit ereksiyon safhasında kavernöz cismi baskılayarak sıkıştırır. Bulbokavernöz kas ise ritmik kontraksiyon ile ejakülasyon esnasında semen atımını sağlar (27,29).



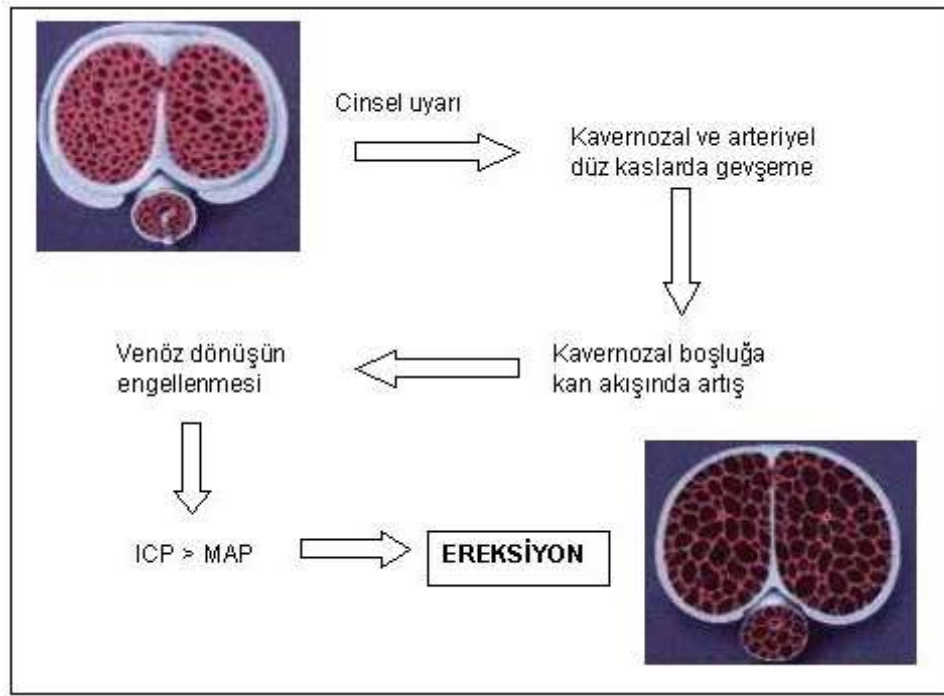
Şekil 3: Penisin nöral innervasyonu ve vasküler yapısı (Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 445.)

Ereksiyonun fizyolojisi:

Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunika albugineanın koordine çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir olaydır (30). Son 20 yılda yapılan fizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar KK trabeküler düz kas yapısının penis içinde önemli bir yapı olduğunu ve penil ereksiyonun ve detümesansın kontrolünde rol aldığını göstermiştir (31,32). Penil ereksiyon, KK ve korpus spongiosum düz kas liflerinde gevşeme ve penil arteriyel dilatasyon sonrası penise kan dolması sonucu oluşur (19). Ereksiyonu başlatan uyarın geldiğinde sinüzoidal düz kaslar gevşer, sinüzoidlerin kompliyansı artar, arteriyel direnç azalır ve penil 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 (33,34),
- II. Kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp sinüzoidler içindeki göllenmenin artması (Şekil 4).



Şekil 4: Cinsel uyarı sonrası kavernozaal yapıda görülen genişleme.
ICP: Kavernozaal yapılardaki basınç, MAP: Sistemik kan basıncı

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

1. İstirahat (Flaccid) fazı: İnsan KK'unda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin (NA), düz kas tonusunun modülasyonunda rol oynayan majör nörotransmitterdir (35). Detümesans ve penisin istirahat hali büyük oranda, sempatik sinir terminallerinden salınan NA'nın, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu

oluşur (36). Noradrenalin ile artan düz kas tonusu penise olan kan akımının düşük düzeyde kalmasına yol açar (36). Sempatik deşarj ile düz kaslar tonik olarak kontrakte halde kalırlar ve yalnızca nutrisyonel amaçlı arteriyel kan akımına izin verilir.

2. Latent faz: Seksüel uyarı ile kavernöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur. Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernozal düz kaslardaki reseptörlere ulaşması, ereksiyon mekanizmasını tetikler (37). Hem diastolik hem de sistolik fazda arter ve arteriyollerin dilatasyonu ile kavernöz 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 (38).

4. Tam ereksiyon fazı: İntrakavernozal 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 kavernöz cisim içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek değerlere ulaşır.

6. Detümesans fazı:

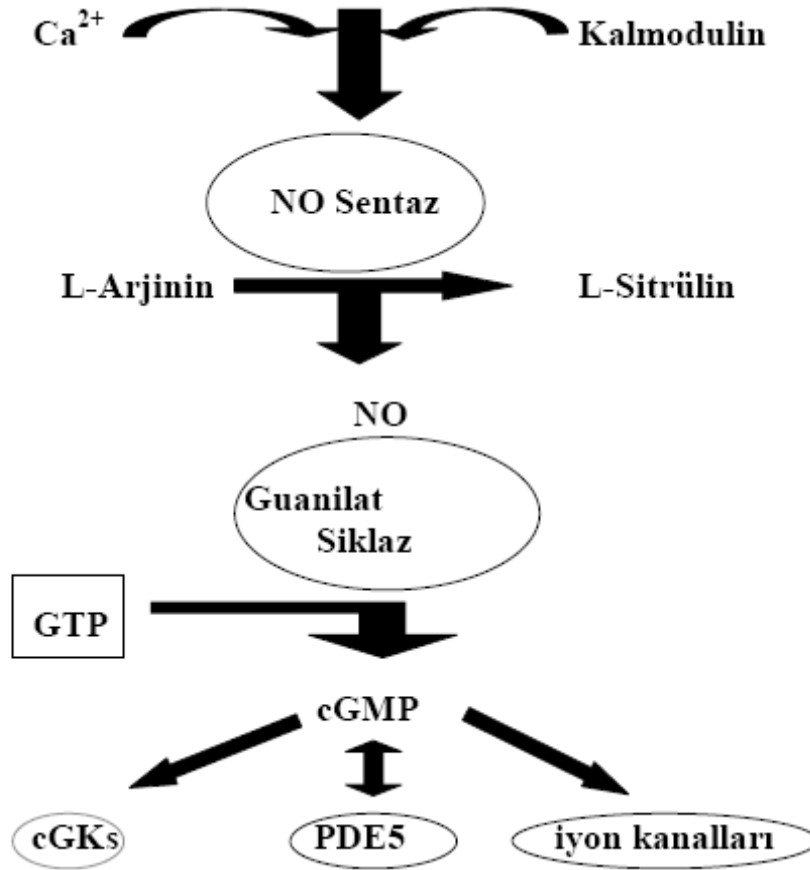
a. İnisiyal detümesans: Ejakülasyon veya stimülasyonun bitmesinden sonra istirahat fazındaki gibi kavernozal cisim içinde tekrar sempatik sinirlerden salınan NA'nın hakimiyeti başlar. Sempatik sistemde artan aktivite, helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar

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

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

Penil ereksiyon oluşumunda, temel olarak santral ve periferik sistemler tarafından düzenlenen, birçok santral ve periferik nörotransmitter ve biyokimyasal sinyaller yer alır (27, 39). Ereksiyonu başlatan ve devamında rol oynayan nörotransmitterler arasında NO, dopamin, asetilkolin, vazointestinal polipeptid (VIP), prostaglandin E1 ve Calsitonin Gen Related Peptid (CGRP) proteini bulunur (40). Penisin detümesans durumundan ise NA, endotelinler, kontraktıl prostaglandinler ve nöropeptid Y sorumludur. Periferik olarak kasıcı ve gevşetici faktörler arasındaki denge KK düz kasının kasılma derecesini kontrol eder (41). Penil

ereksiyon için gerekli olan kavernoza düz kas gevşemesinde NO/siklik guanizin monofosfat (cGMP), VIP/siklik adenozin monofosfat (cAMP) gibi pek çok yolak rol oynar (42,43). Lokal olarak endotel hücreler ve kavernoza damarların nonadrenerjiknonkolinerjik (NANC) uyarılması ile oluşan NO'nun KK gevşemesinde ve penil ereksiyonda ana mediyatör olduğu kabul edilmektedir (42,44). NO'nun sentezi ve çözünebilir guanilat siklaza bağlanması erektile süreç için gereklidir. Bu yolakta farmakolojik aracılık eden pek çok basamak vardır (Şekil 5).



Şekil 5: L-arjinin/nitrik oksit/guanilat siklaz/cGMP yolu

Nitrik oksit, L-arjininden NOS aracılığıyla sentezlenir. Korpus kavernoza endotel ve sinir inervasyon noktaları NO'nun esas olarak salgılandığı yerlerdir. NO sentezinden sorumlu olan NOS'un birden fazla izoformu vardır; eNOS, nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir NOS

(iNOS) (45). Nöronal NOS; NANC sinir uçları, dorsal penil sinir dalları ve derin dorsal arter adventisiasındaki sinir pleksuslarından, eNOS ise kavernoza endotelden ve intrakavernoza helisin arterlerden salgılanır (45,46). İndüklenebilir NOS ise inflamatuvar mediyatörlerin ve bakteriyel ürünlerin indüksiyonunu takiben farklı hücrelerden izole edilebilir ancak iNOS peniste ekspres olmaz (47).

Seksüel uyarı sonrası NANC sinirlerin uyarılması NOS salınımına neden olur. Salınan NO arteriyel ve kavernoza düz kas yapısına diffüze olur (45, 48, 49). NO 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+}), Ca^{2+} bağımlı K^{+} kanallarını açılmasını sağlayarak düz kas hücresinde hiperpolarizasyona neden olur (50). Protein kinaz G aynı zamanda diğer proteinleri fosforilleyerek Ca^{2+} konsantrasyonunu etkiler veya miyozin hafif zincirin (MLC) fosforilasyon durumunu değiştirir. Hepsi birden NO bağımlı KK düz kas gevşemesine neden olur (Şekil 5) (50,51).

Eretil disfonksiyonun patofizyolojisi:

Normal eretil fonksiyon, birçok düzenleyici sistemin varlığı ve koordinasyonunu, ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin etkileşimini gerektirir. Bu faktörlerin herhangi birinde oluşan değişiklikler ED'nun oluşması için yeterli olmasına karşılık; birçok vakada bu etkenlerin değişiklikleri kombine bir şekilde bulunmaktadır (Tablo 2) (52).

Vaskülojenik
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Sigara
-Major cerrahi veya radyoterapi (pelvik veya retroperitonyum)
Nörojenik
- <i>Santral</i>
- Multipl skleroz
- Multipl atrofi
- Tümör
- İnme
- Disk hastalıkları
- Spinal kord hastalıkları
- <i>Periferik</i>
- Diabetes mellitus
- Alkolizm
- Üremi
-Polinöropati
- Pelvik veya retroperitonyum cerrahisi
Anatomik
- Peyronie hastalığı
- Penil kurvatur
- Mikropenis
- Hipospadyas, epispadyas
Hormonal
- Hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- Hiper veya hipotiroidi
- Cushing hastalığı
İlaçlar
- Antihipertansifler
- Antipsikotikler
- Antidepresanlar
- Antihistaminikler
- Antiandrojenler
- Bağımlılık yapan maddeler (eroin, kokain, kodein)
Psikojenik
- Generalize tip
- Durumsal tip

Tablo 2: ED patofizyolojisinde rol oynayan faktörler (EAU Guidelines 2009)

Vaskülojenik erektil disfonksiyon:

Hipogastrik-kavernöz-helisin arter dallanmasında aterosklerotik ya da travmatik tıkanıklık yapan arteriyel hastalıklar, sinüzoidal boşluklara perfüzyon basıncını ve arteriyel kan akımını azaltarak, maksimum ereksiyona kadar geçen zamanı uzatır ve erekte penisin rijiditesini azaltır. Arteriyojenik ED'lu hastaların birçoğunda, penil perfüzyonun azalması yaygın aterosklerotik sürecin bir parçasıdır. Arteriyel yetmezlikle birlikte görülebilen yaygın risk faktörleri aterosklerotik koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara, perineal veya pelvik künt travma, pelvik radyasyondur. Koroner arter hastalığı ve ED'nun başlangıç yaşı ve insidansı arasında paralellik olduğu saptanmıştır. Diyabetik ve yaşlı erkeklerin kavernöz arterlerinde intimal proliferasyon, kalsifikasyon ve lümen stenozu ile birlikte fibrotik lezyon insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir (53). ED hem iliak damarlardaki azalmış kan akımı, hem de trabeküler düz kaslarda azalmış genişleyebilme özelliğine bağlı venooklüzif disfonksiyon ile açıklanmaktadır (54, 55, 56). Yapılan hayvan modellerinde ateroskleroz ve hiperkolesteroleminin azalmış NOS aktivitesi, artmış tromboksan A2 ve prostaglandin üretimi ile birlikte olduğu ve elektrik stimülasyonuna yanıt olarak, düz kas gevşemesinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Hiperkolesterolemideki bu bozulmuş NO bağımlı düz kas gevşemesi, serbest oksijen radikallerinin salınımına, N-mono-metil-L-arjinin (NMMA) ve asimetrik dimetilarjinin (ADMA) gibi NOS inhibitörlerinin artışına bağlanmaktadır. Yapılan ultrastrüktürel çalışmalar, kolesterol ağırlıklı beslenmiş tavşanlarda KK'da erken dönemde aterosklerotik değişikliklerin başladığını göstermektedir. Bu değişiklikler ED'un primer sebebi olmakla birlikte, aterosklerotik lezyonların ilerlemesine ve daha kompleks hale gelmesine neden olmaktadır (57).

Nörojenik erektil disfonksiyon:

Seksüel fonksiyonda rol alan santral sinir ağı veya periferik sinirlerdeki herhangi bir yaralanma, ED'ye sebep olabilir. Bu ED formu 'nörojenik impotans' olarak adlandırılır. ED'nun %10-19 oranında nörojenik kökenli olduğu tahmin edilmektedir (58,59). Medial preoptik alan (MPOA), paraventriküler nükleus ve hipokampus penil ereksiyon ve seksüel dürtü için önemli integrasyon merkezleri olarak görülür. Bu bölgeleri etkileyen Parkinson hastalığı, inme, ensefalit ya da temporal lob epilepsisi gibi patolojik durumlar sıklıkla ED ile birlikte. Spinal kord travmalı hastalarda erektil fonksiyonun derecesi büyük ölçüde spinal lezyonun niteliği, yeri ve yaygınlığına bağlıdır. Spinal kordun üst motor nöron komplet lezyonlarında refleks ereksiyon %95 oranında korunurken, alt motor nöron komplet

lezyonlarında ise sadece %25 oranında ereksiyon sağlanabilir. Spinal kordu etkileyen tümör, transvers myelit, multipl skleroz, spina bifida, siringomyeli, disk hernisi gibi nedenler ED'a yol açabilmektedir (60,61).

Beyine lokal bilgileri ileten ve refleks ereksiyonun afferent koluna katkıda bulunan duysal sinirlerin veya trabeküler düz kasların gevşemesi arteriyel dilatasyonu sağlayan otonomik sinirlerin zarar görmesi sonucu ED gelişebilir. Ağır metaller, organik bileşikler, bazı toksinler ve organik bileşikler, DM, alkolizm, üremi, hipotiroidizm, Lepa, HIV, viral enfeksiyonlar, SLE, hemokromatozis periferik sinirleri etkileyerek ED'a neden olurlar (29).

Endokrinolojik erektil disfonksiyon:

ED'u olan hastalarda hipogonadizm nadir rastlanan bir durum değildir. Androjenlerin libido ve seksüel davranışa etkileri iyi bilinmektedir (62). Ganata ve ark.(1997) erkeklerde testosteron seviyesi ile nokturnal ereksiyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve nokturnal ereksiyon için, eşik değerin 200 ng/dl civarında olduğunu bildirmişlerdir (63). Androjenlerin etki mekanizmasını ortaya koymak için yapılan hayvan çalışmalarında, kastrasyon sonrası arteriyel akımın azaldığı, venöz kaçak oluştuğu, penis düz kaslarında alfa adrenerjik reseptörlerinin ve apoptozisin arttığı, KK'daki düz kas içeriğinin, kavernöz sinir uyarısının ve nNOS aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (64,65). Hipotalamohipofizer aksı etkileyen tümör, konjenital anomaliler, travma, cerrahi gibi nedenler ED'a neden olabilir. Hipofiz adenomu veya ilaçlara bağlı olarak gelişen hiperprolaktinemi de libido azalması, ED, galaktore, jinekomasti ve infertilite gibi semptomlar oluşabilir. Ayrıca yüksek prolaktin seviyeleri gonadotropin salgılatıcı hormon sekresyonunu baskılayarak testosteron seviyesinin azalmasına neden olabilir.

ED hem hipertiroidi hem de hipotirodi ile birlikte görülebilir. Hipertiroidide sıklıkla dolaşımdaki östrojen seviyesi artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipotiroidide düşük testosteron salınımı ve yüksek prolaktin seviyesi ED'a katkıda bulunur. Diyabet her ne kadar en yaygın endokrinolojik hastalık ise de, hormon eksikliğinden ziyade, daha çok vasküler, endotelial, nörolojik ve psikolojik komplikasyonları nedeniyle ED'a yol açmaktadır.

Psikojenik erektil disfonksiyon:

Seksüel davranışlar ve penil ereksiyon, hipotalamus, limbik sistem, serebral korteks tarafından kontrol edilir. Bundan dolayı uyarıcı ya da inhibe edici mesajlar ereksiyonu kolaylaştırmak ya da engellemek için spinal ereksiyon merkezlerine aktarılabilir. Psikojenik ED tipleri Tablo 3'de verilmiştir. Psikojenik disfonksiyonda ereksiyonun inhibisyonunu

açıklayan iki olası mekanizma ileri sürülmektedir: İlk mekanizma suprasakral inhibisyonun aşırılığı, ikinci mekanizma ise seksüel cevap merkezindeki inhibe ediciler ve uyarıcılar arasındaki dengenin bozulmasıdır (52).

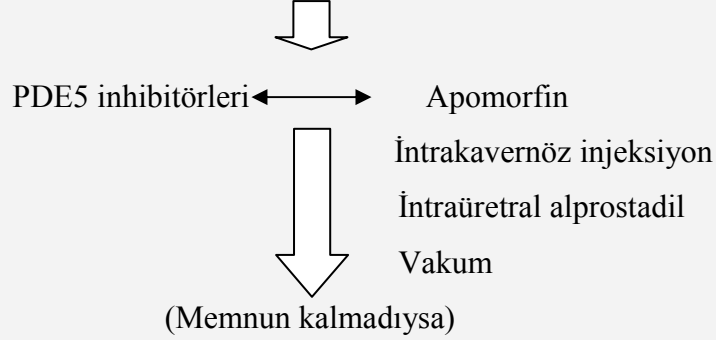
I. Jeneralize tip A. Jeneralize cevapsızlık 1. Seksüel uyarılmanın primer yokluğu 2. Seksüel uyarılmada yaşlanmaya bağlı düşme B. Jeneralize inhibisyon 1. Kronik seksüel mahrumiyet hastalığı	II. Durumsal tip A. Partnerle ilişkili 1. İlişkiye özel uyarılma yokluğu 2. Seksüel obje tercihine bağlı uyarılma yokluğu 3. Partner anlaşmazlığına ya da tehdidine bağlı yüksek santral inhibisyon B. Performansla ilişkili 1. Diğer seksüel disfonksiyonlarla birlikte 2. Durumsal performans anksiyetesi C. Psikolojik stres ya da denge ile ilişki 1. Negatif mood durumu ile birliktelik
--	--

Tablo 3: Psikojenik ED tipleri (*International Society of Impotence research. Int J Impot Res;11:141-143, 1999*)

Erektile disfonksiyonun tedavisi:

Amaç sadece rijit bir ereksiyon sağlamak değil aynı zamanda tatminkar bir cinsel yaşam oluşturmaktır. ED'lu hastalarda tedavi yaklaşımı Tablo 4'deki gibi olmalıdır (66).

- Hastaların risk faktörleri hakkında bilgilendirilmesi
- Hasta ve partnerine alternatif tedavi yöntemleri üzerine bilgi verilmesi
- Hastanın medikal ve psikososyal durumunun ve tercihlerinin birlikte değerlendirilerek en uygun tedavinin seçimi



- Tedavinin tekrar değerlendirilmesi
 - Doz değişimi
 - Hastaya tekrar gerekli kullanımın anlatılması

↓
(Memnun kalmadıysa)

- Diğer alternatif tedaviler veya kombinasyon tedavisi

- ↓
- Cerrahi seçeneklerin değerlendirilmesi

Tablo 4: ED'lu hastalarda tedavi yaklaşımı (EAU Guidelines 2009)

1. Farmakolojik Tedavi:

Farmakolojik tedaviler, merkezi, periferik veya her iki şekilde etkili olabilirler. Bu tedavide iki grup ilaç vardır (67).

1. Merkezi sinir sistem üzerine etkili olanlar

- Apomorfın
- Yohimbin

2. Periferik etkili ilaçlar

Oral

- PDE5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil, vardenafil)
- Apomorfin
- Yohimbin

Intrakavernozal ve topikal

- Fentolamin
- PGE1
- Papaverin

PDE5 inhibitörleri

PDE inhibitörleri vücutta tüm vasküler dokularda bulunur. İnsan KK dokusunda pek çok tipte PDE izoenzimi saptanmıştır. Ancak penisteki primer etkin form tip 5'tir. PDE5 enzimi ikinci haberci olan cAMP ve cGMP yıkımını sağlar. Bu nedenle PDE5, penil aktivitede son derece önemli bir rol oynamaktadır. PDE5 enzimini inhibe eden ilaçlar, seksüel uyarı olduğunda cGMP yıkımını önleyerek NO'nin düz kas üzerindeki doğal etkisini artırır ve dolayısıyla ereksiyonu kolaylaştırır. PDE5 enzimi, penis KK düz kasları dışında, vasküler düz kasta, gastrointestinal sistemde, trombositlerde, böbrek ve santral sinir sisteminde bulunurlar. Bu nedenle PDE5 inhibitörleri baş ağrısı, yüzde kızarma, nazal konjesyon, dispepsi gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Bununla beraber diğer PDE izoenzimlerinin inhibisyonuna bağlı olarakta gözde ışığa duyarlılık, mavi görme, myalji, sırt ağrısı gibi istenmeyen etkiler de gözlenmektedir.

Her üç PDE5 inhibitörlerinin etki başlangıç süresi ve etki sürekliliği bakımından bazı farklılıklar bulunmaktadır. Ortalama 15-30 dakika içinde etkili olmaya başlarlar. Bu etkinlik sildenafil ve vardenafilde ortalama 5 saat, tadalafilde ise 24-36 saat arasında devam edebilmektedir.

Nitrat kullanan hastalarda PDE5 inhibitörlerinin kullanılması kesin kontrendikedir, çünkü kullanımlarında nitratların hipotansif etkilerini güçlendirici etkileri vardır, kan basıncı tehlikeli düzeylere düşebilir. Alfa blokör kullanan hastalarda alfa blokör tipine bağlı olarak dikkatli kullanımı şarttır. CYP 3A4 inhibitörleri (eritromisin, ketokonazol, simetidin gibi) kullanan hastalarda PDE5 inhibitörleri mümkün olan en düşük dozda verilmelidir.

Apomorfin

Hipotalamusta yer alan D2 dopaminerjik reseptörleri üzerine merkezi olarak etki eden bir ajandır. Sertleşme sorunu olan erkeklerin tedavisinde sublingual olarak kullanılmaktadır.

Etki süresi 20 dakikadan azdır. Hafif orta şiddette bulantı, uyuşma, esneme ve ender olarak vazovagal senkop gibi yan etkiler görülebilmektedir. Postural hipotansiyon öyküsü olanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Yohimbin

ED tedavisindeki başarısı üzerine önemli bir istatistiksel bilgi mevcut değildir. Santral ve periferik seksüel davranışı uyaran bir alfa 2 adrenerjik antagonisttir. Baş ağrısı, gastrointestinal intolerans, ajitasyon, anksiyete, kan basıncı artışı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Nitrat kullananlarda kontrendikedir.

Androjen replasman tedavisi (ART)

Hipogonadizm ilerleyen yaşla ortaya çıkan, plazma androjen seviyesinde düşüşle kendini gösteren klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Çok sayıda organ sistemlerini etkileyebilir ve cinsel fonksiyonlar başta olmak üzere yaşam kalitesinde önemli düşüşlere yol açar. Cinsel fonksiyon bozukluğuyla başvuran, hipogonadizm semptomları olan ve serum testosteron seviyesi düşük veya alt sınırdaki hastalarda androjen tedavisine başlanmalıdır. ART tipik olarak kronik veya yaşam boyu verilmesi gereken bir tedavi olduğundan, hastaların düzenli takibi büyük önem taşımaktadır. Anormal karaciğer fonksiyonları, hiperlipidemi, polisitemi, prostat ve meme kanseri, mesane boynu obstrüksiyonları, agresif davranış ve uyku apnesi olanlarda kontrendikedir.

İntrakavernozal Enjeksiyon Tedavisi

İntrakavernozal enjeksiyonla tedaviye ilk kez 1982 yılında papaverinle başlanmıştır. Birçok hekim tarafından hem teşhis hem de tedavide yaygın olarak kullanılsa da daha az invaziv tedavi alternatiflerinin çıkmasıyla ilk basamak tedavi olarak kullanımı azalmıştır.

Prostaglandin E1(PGE1)

Düz kas hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlerle adenilet siklaz enzimini aktive eder. Bu enzim adenosin trifosfatı (ATP), siklik adenosin monofosfata çevirir. cAMP hücre içi kalsiyum miktarını azaltarak düz kas gevşemesine neden olur. Bu tedavi yöntemi etkin ve kolay tolere edilebilmektedir.

Papaverin

PDE enziminin selektif olmayan blokörüdür. Hem cAMP hem de cGMP yıkımını inhibe ederek sitoplazmik kalsiyum miktarını düşürür ve bu yolla düz kas relaksasyonuna neden olur. Çoğunlukla oral tedaviye yanıt vermeyen olgularda kullanılmaktadır.

Fentolamin

Alfa 1 ve alfa 2 adrenerjik reseptörleri inhibe eden ve bu yolla NA aksiyonunu inhibe eden bir ajandır. Genellikle papaverin veya PGE1 kombinasyonlarıyla kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Intraüretral- intrameatal tedaviler

Alprostadil, PGE1'in sentetik formu olup aktif bileşeni korpus spongiosum ve KK arasındaki venöz kanallar aracılığıyla etki eder. Ereksiyon oluşturmak için kavernöz düz kaslarda gevşemeyi başlatır. Ereksiyon 15-30 dakika içinde başlar, 30-60 dakika kadar etkisi sürmektedir. Etkinliği PDE5 inhibitörleri ve intrakavernöz enjeksiyon tedavisine kıyasla daha düşüktür. Avantajı enjeksiyon gerektirmemesidir. En sık yan etkileri penil ağrı ve üretral yaralanmadır.

Vakum Cihazları

Penis etrafında vakum etkisi oluşturarak kanın korporal boşluklara toplanmasını sağlayan invaziv olmayan bir yöntemdir. Vakum cihazları özellikle daha stabil ilişki içinde olan yaşlı erkeklerde ve diğer tedavi yöntemlerinin etkili olmadığı durumlarda yararlıdır. Belli oranda peniste rahatsızlık ve soğukluk hissi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Hastaların %10-15'inde peniste morluk gözlenebilmektedir.

2.Cerrahi tedavi

Vasküler cerrahiler

1. Penil revaskülarizasyon
2. Ven bağlama operasyonları
3. Veno-oklüzyon + arteryel yetmezlik operasyonları

Penil protezler

1. Bükülebilir
2. Şişirilebilir

Endotelin fonksiyonu:

Normal endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir epitel tabakasıdır. Vazodilatatör ve vasokonstriktör substratların yapımında etkili olarak, vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynayan en küçük endokrin organdır (68). Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, endotelin dokularla kan arasında seçici bir bariyer oluşturmaktan başka homeostazda da çok önemli işlevleri olan bir doku niteliğini taşıdığını göstermiştir. Endotel hücreleri salgıladıkları mediatörler ile koagülasyonu, fibrinolizisi, damar tonusunu, dolayısıyla kan akışı ve kan basıncını etkileyip çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan aktif hücrelerdir (69,70,71) .

Endotelyum hücre fonksiyonları beş bölüm altında özetlenebilir.

1. Kontrol edilemeyen makro moleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı seçici bariyer görevi görmesi.
2. Dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılıp subendotelyal bölgeye geçecek lipoproteinlerin tabiatına karar vermek
3. Trombosit agregasyonu ve trombozisi önlemek
4. İmmünkompetan hücrelerle birlikte savunma mekanizmalarına katılmak
5. Gevşetici ve kasıcı maddeler salarak vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunmak

Endotel bu fonksiyonlarını aşağıdaki gibi çok sayıda salgıladığı maddeler aracılığıyla sağlamaktadır (69,70).

1- Vasokonstriktörler

- Anjiotensin konverting enzim
- Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3)
- Anjiotensin II
- Tromboksan A2
- Asetil kolin, araşidonik asit, PGH2, trombin, nikotin

2- Vasodilatatörler

- Nitrik oksit (NO=EDRF)
- Adrenomedüllin
- Endotel bağımlı hiperpolarizn faktörler
- Prostasiklin (PGI2)
- Bradikinin, asetilkolin, serotonin, histamin, substans P

3- Antitrombotik (hemostaz) maddeler

- Trombomodülin
- Doku plazminojen aktivator (t-PA)
- Plazminojen aktivator inhibitörü tip I (PAI-1)

4- Büyüme modülatör / mediatörleri

a) Büyüme promotörleri

- Heparin sülfat
- TGF- β
- NO
- Bradikinin
- Prostatiklin

b) Büyüme inhibitörleri

- PDGF
- FGF
- IGF-1
- IL-1
- Endotelin
- Anjiotensin II

5- İnflamatuvar mediatörler

Adezyon molekülleri;

- Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü (ELAM)
- İntraselüler Adezyon Molekülü (ICAM)
- Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri (VCAM)

Antijenler;

- Major histokompatibilite kompleks-2 (MHCII)

Vasküler Tonusun Endotelyum Tarafından Düzenlenmesi:

Vasküler tonusun düzenlenmesi, endotelin en önemli görevi olarak bilinmektedir. Bu görevi birçok kasıcı ve gevşetici ajan salımı ile sürdürür. Bu faktörler arasındaki denge endotelin fonksiyonel veya disfonksiyonel durumunu belirler.

Vazodilatasyon Oluşturan Faktörler

Endotel hücreleri tarafından salınan ana gevşetici faktör NO'dır. NO, L-arjininin L-sitruiline oksidasyonu sırasında NOS enzimi tarafından oluşturulan serbest radikaldır (72). Bu enzimin nNOS, iNOS ve eNOS olmak üzere 3 alt tipi vardır. Endotelyum hücreleri esas olarak eNOS eksprese ederler ve buna bağlı olarak devamlı bir biçimde sistemik ve pulmoner dolaşıma düşük miktarlarda NO salıverirler (73). Endotelyum hücrelerinde NO bir defa

salındıktan sonra düz kas hücrelerinde bulunan “Hem”in prostetik grubu ile etkileşir. Bu ise guanilat siklaz aktivasyonuna ve cGMP üretiminde artışa neden olur. Artmış cGMP hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda azalmaya ve buna bağlı olarak ise vasküler düz kas hücrelerinde (VDKH) gevşemeye neden olur (74). Prostatiklin ve endotel bağımlı hiperpolarizan faktör (EDHF), endotelyum tarafından salgılanan ve damar tonusunun düzenlenmesi üzerine etkili diğer vazodilatör ajanlardır. Prostatiklinler endotelyum tarafından humoral ve hemodinamik yanıt olarak üretilirler (75). Araşidonik asidi substrat olarak kullanılarak siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığı ile sentezlenirler. Prostatiklinler gevşetici etkilerini adenilat siklaz stimülasyonuna bağlı olarak VDKH’de hücre içi cAMP konsantrasyonunu arttırarak gösterirler (75,76). Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ise gevşetici etkisini hücre membranında potasyum geçirgenliğini arttırarak gösterir (77).

Vazokonstriksiyon Oluşturan Faktörler

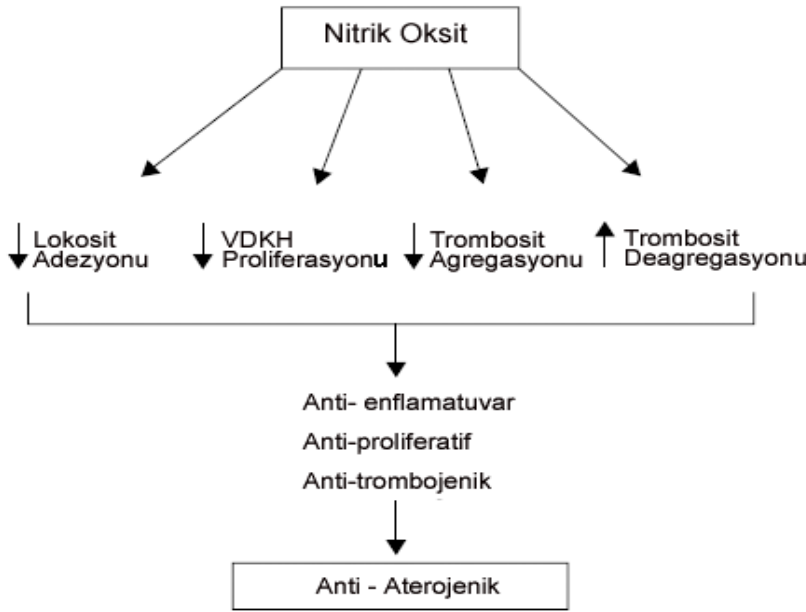
Normal vasküler tonusun devamlılığı için endotelyum hücreleri endotelinler, tromboksan A_2 ve prostaglandin H gibi birçok kasıcı mediyatör salgılar. Bunların içerisinde Endotelin-1 (ET-1) endotelyum hücreleri tarafından salınan en güçlü kasıcı ajandır (78). Trombin, adrenalin, Anjiotensin II, hipoksi ve artmış gerilim stresi gibi uyaranlara yanıt olarak üretilir (77). VDKH’de spesifik reseptörlerine bağlanarak hücre içerisindeki kalsiyum konsantrasyonunun artışına sebep olur ve NO’in etkisini antagonize eder. İlginç olarak sağlam endotelyumda ET-1, NO ve prostatiklin üretimini stimüle ederek ve vazokonstriktör etkiyi ayarlayarak kendi sentezini azaltır (80).

Endotel hücreleri tarafından sentezlenen tromboksan A_2 ve prostaglandin H_2 VDKH’lerindeki ve trombositlerdeki tromboksan reseptörlerini aktive ederler. Bu faktörler de NO’in ve prostatiklinin etkilerine ters bir etki oluşturarak VDKH’de kasılmaya neden olurlar. Bununla beraber bu maddelerin koroner arter üzerine olan etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Trombosit aktive edici (PAF-1)’de endotelyum hücrelerinden humoral ve hemodinamik uyarılar sonucunda sentezlenen ve salınan vazomotor tonus ayarlayıcı başka bir kasıcı ajandır. Son olarak endotelyum anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) eksprese eder ve bu da anjiotensin I’den Anjiotensin II dönüşümüne neden olarak direkt ET-1 salınımına neden olur.

Sonuç olarak vazokonstriktif ve vazodilatör ajanların arasındaki bu ilişki sağlıklı endotelin vasküler tonus üzerine olan etkisini belirler. Bu denge üzerinde herhangi bir değişiklik endotelial disfonksiyon gelişimine neden olur.

Enflamasyon ve Trombozisin Endotelyum Tarafından Düzenlenmesi

Vasküler tonusun devamlılığının sağlanması dışında, normal endotelyum anti-proliferatif ve anti-enflamatuvar özelliklere de sahiptir. Endotelyum bağımlı vazodilatör olan NO; lökositlerin endotelyum duvarına adezyonunu (81,82), vasküler düz kas hücrelerinin (VDKH) migrasyon ve proliferasyonunu inhibe eder (83,84) ve endotelyum hücrelerinin proliferasyonunu stimule eder (85). Bunun yanında NO trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve trombosit deagregasyonunun stimülasyonunu sağlar (86) (Şekil 6).



Şekil 6. Nitrik Oksitin Antiaterojenik etkileri

Prostasiklinler; bir diğer endotelyum bağımlı gevşetici ajanlardır. Bu ajanlar, NO ile sinerjistik olarak etkileşir veya NO'ye sinerjistik olarak etki ederler, trombosit agregasyon ve adezyonunu inhibe ederler (87). Bunun yanında sağlıklı endotelyum hücrelerinin yüzeyleri negatif yüklü olarak heparanlar ile sarılmıştır ve kontakt inhibisyon sağlarlar (88). Endotelyum hücreleri doku plasminojen aktivatörleri (tPA), trombin inaktivatörleri ve trombomodülin gibi antikoagülan faktörler sentezlerler (18). Sonuç olarak lökositler vasküler yüzeye tutunamaz ve hücre proliferasyonunu sıkıca kontrol ederler (89). Bunlar endotelyal disfonksiyon ve ateroskleroz karşısında görev alan savunma sistemleridir.

ATEROSKLEROZ

Tanım ve Genel Bilgiler: Ateroskleroz büyük ve orta boy elastik ve muskular arter duvarlarında kalınlaşma ve lipit birikimleri sonucu arter lümeninin daralması ve arterin kanlandığı bölgeye yeterli miktarda oksijenlenmiş kan taşınamamasına bağlı olarak iskekiye neden olan bir hastalıktır. Aterosklerotik lezyonlar koroner arterler, karotid arterler, basiller ve vertebral arterler gibi muskular arterlerde bulunabilmekle beraber aynı zamanda aorta, iliyak arterler ve femoral arterler gibi elastik arterlerde de bulunabilmektedir. Aterosklerotik lezyonlar birçok patogenetik oluşumun sonucudur. Bunların içerisinde makrofajlarda köpük hücre oluşumu ve ölümü, ekstrasellüler lipit birikimi, hücre içerisindeki yapısal matriks ve düz kas hücrelerinin azalması ve yer değıştirmesi, mineral depozit oluşumlarının meydana gelmesi, kronik enflamasyon, yeniden damar yapılanmasının oluşması, lezyon yüzeyinde bozulmaların oluşması ve hematoma ve/veya trombüsün fibromuskular dokuya dönüşümü sayılabilir. Lezyonun oluşumu veya ilerlemesi esnasında bu oluşumlardan bir veya birkaçı aynı anda bulunabilir. Hastalığın seyri esnasında bu oluşumların bazıları devamlı olarak bulunurken bazıları ise belirli evrelerde görülebilir (90). Ateroskleroz oluşum gösterdiği yere göre; koroner arterlerde miyokart enfarktüsüne, beyine giden damarlarda olması durumunda felç, penil arterde olması durumunda ED, iliyofemoral arterlerde olması durumunda intermittant kladikasyon, RA'de olması durumunda ise böbrek yetmezliği gibi çok çeşitli klinik hastalıklara neden olabilmektedir.

Ateroskleroz Etiyolojisi: Epidemiyolojik çalışmalar aterosklerozun görülme sıklığı ve klinik seyrini etkileyen birçok risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bu risk faktörleri önlenemeyen ve önlenemeyen risk faktörleri olarak iki sınıfta incelenmektedir. Önlenemeyen veya değıştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve genetik faktörlerdir (ailesel yatkınlık) (91). Aterosklerotik lezyonlar özellikle yaşın artması ile beraber daha sık görülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar gibi aterosklerozla bağılı olarak görülen hastalıkların insidansları erkeklerde kadınlara göre daha fazla olarak görülmektedir. 60 yaş altı erkeklerde kardiyovasküler hastalık insidansı kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir (92). Diyabet, hipertansiyon gibi ateroskleroz oluşumunu kolaylaştıran faktörlerde de ailesel yatkınlık görülebilmektedir. Lipit metabolizmasının herhangi bir basamağında oluşabilecek olan genetik bir bozukluk da aterosklerozla ailesel yatkınlık oluşturabilmektedir (93).

Değıştirilebilen ya da önlenemeyen risk faktörleri ise hiperlipidemi, sigara kullanımı, şişmanlık, stres, fiziksel aktivite azlığı olarak sıralanabilir. Bunlar içerisinde en fazla hiperlipidemi üzerinde durulmaktadır. Bunların dışında hiperhomosisteinemi ise bağımsız risk faktörü olarak sınıflanmıştır.

1996 yılında ülkemizde yapılmış olan bir çalışma ile

- ✓ 6 Milyon kişide 200–239 mg/dl arası plazma kolesterol düzeyleri
- ✓ 2 Milyon kişide 240 mg/dl üzerinde plazma kolesterol düzeyleri
- ✓ Halk genelinde yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeylerinin düşük olduğu
- ✓ Fiziksel aktivite alışkanlıklarının yetersiz olduğu
- ✓ Erkeklerde aşırı sigara tüketimi olduğu
- ✓ Kadınlarda 40 yaş üzeri şişmanlama ve diyabet görülme sıklığında artış olduğu
- ✓ Hipertansiyonun sık görülen bir hastalık olduğu belirlenmiştir (94,96).

Gelişmiş olan ülkelerde ölümlerin yaklaşık olarak %35'i aterosklerotik kalp hastalıklarına bağlanmakta iken, bu oran ülkemizde %50 olarak belirlenmiştir (95-97).

Ateroskleroz Patogenezi: Ateroskleroz patogenezinde nitrik oksit (NO) çok önemli bir yere sahiptir. Dış uyarılara yanıt olarak oluşan endotelyumun NO üretiminde azalma aterosklerozun başlangıcı olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle aterosklerozun önlenmesi için asıl önlenmesi gereken basamağın endotelial disfonksiyon basamağı olduğu ileri sürülmektedir.

Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz İlişkisi :

Damar endoteli kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan bir yapıdır. Yıllarca; kan ve interstisyum arasında geçirgenliği sağlayan yarı geçirgen bir yapı olarak düşünülmüştür. Endotel hücresinin korunması ve normal fonksiyonunun devam etmesi tedavi yönünden büyük önem taşımaktadır. Birçok hastalıkların nedeni ve seyrinde endotel hücre fonksiyonlarında patolojik dönüşümler olmaktadır. Bu dönüşümlerde aterojenik, hemorajik, protrombojenik ve vazospastik olaylara neden olmaktadır. Günümüzde aşağıdaki patolojiler “endotelopatiler” olarak tanımlanmaktadır. Endotel hastalıkları olarak da isimlendirilmektedir. Bu endotel hastalıkları aşağıdaki Tablo 5’de verilmiştir (98).

-Ateroskleroz	- Diabetes mellitus
-Primer pulmoner hipertansiyon	-Reperfüzyon hasarı
-Toksemi	-Vaskulit
-Enfeksiyonlar	-Hemolitik üremik sendrom
-Amiloidoz	-Kawasaki hastalığı
-SLE	-Romatoid artrit
-Transplantasyon endotelyopatisi	-Von Willebrand Hastalığı
-DİC	-AİDS

Tablo 5: Endotelyopatiler

Travma ve birçok patolojik faktörlere bağlı olarak oluşan endotelyum aktivasyonu, kendi düzenleyici fonksiyonlarında değişiklikler oluşmasına neden olur. Endotelyum vasküler hemostazın sağlanmasında yetersiz hale gelir. Bu olay ise gevşetici ve kasıcı ajanlar, prokoagülan ve antikoagülan mediyatörler, hücre büyümesi uyarıcıları ve inhibe edicileri arasında sırası ile oluşan dengesizliğe neden olarak endotelyal disfonksiyon olarak tanımlanan olaya neden olur.

Endotelyal Disfonksiyona Bağlı Vasküler Tonus Azalması:

Vasküler tonus kaybı endotelyal disfonksiyon oluşumunda ilk ortaya çıkan olaydır. Kasıcı ajanların artması ve gevşetici ajanların azalması ile karakterize bir olaydır. Birçok çalışma NO'nin kullanılabilir miktarında azalma ve endotelyal disfonksiyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir (99,100). Bu olay eNOS'in aktivitesinde azalmaya veya NO'nin indirgenmesindeki artışa bağlı olabilir. NO kan damarlarındaki endotelyum bağımlı gevşemeden temel olarak sorumlu olduğu için, ateroskleroz sırasında bu gevşetici etkinin bozulması koroner ve periferik arterlerde gevşeme yanıtlarında ciddi azalmaların oluşmasına neden olmaktadır (101,102).

Vazodilatör NO'nin kaybına ek olarak, ET-1 gibi vazokonstriktör faktörlerin üretiminde artış da endotelyum hasarı ile ilişkilidir (103,104). Bu olay ise NO kaybında daha fazla artışa neden olmakta ve damar yapısının kontrolsüz kasılması ile sonuçlanmaktadır. İlerleyen dönemlerde ise hipertansiyona ve koroner kalp hastalıkları, ED, periferik arter hastalıkları gibi hastalıklara neden olmaktadır.

Ateroskleroz patogenezinde NO çok önemli bir yere sahiptir. Dış uyarılara yanıt olarak oluşan endotelyumun NO üretiminde azalma aterosklerozun başlangıcı olarak

değerlendirilmektedir (105). Bu nedenle aterosklerozun önlenmesi için asıl önlenmesi gereken basamağın endotelial disfonksiyon basamağı olduğu ileri sürülmektedir.

Enflamasyon ve Tromboziste Kontrol Kaybı:

Endotelial fonksiyonun kaybı normal antikoagülan savunma mekanizmasında bozukluk ile sonuçlanır. NO azalması, anormal heparanlar, lokal trombin aktivasyonu, PAF-1 ve trombomodülin lokal koagülasyona katkıda bulunurlar (106). Benzer olarak artmış tPA inhibisyonu ve doku PAF-1'inin azalması pıhtı lizisinde azalmaya neden olur (107,108). Trombin aktivasyonu, membrana bağlı trombosit adezyon molekülleri, kollajen maruziyeti, doku faktörlerinin üretiminde artış ve NO azalması trombosit adezyon ve agregasyonuna neden olur (109,110).

Endotelial disfonksiyon gelişmesine aracılık eden birçok risk faktörü ve patolojik uyarılar aynı zamanda damar duvarının anormal çalışmasına neden olur. Bu olay ise sinyal kaskadı sonucu adezyon ve enflamasyonun tetiklenmesini sağlar ve damar duvarındaki VDKH'lerinin, fibroblastların ve matriksin anormal büyümesi ile sonuçlanır. Bu süreç ise intimal kalınlaşma ve plak formasyonuna ilerler (111).

RESVERATROL

Resveratrol Hakkında Genel Bilgiler

Bundan 4500 yıl önce Hintliler “Ayurveda” isimli eski bir tıp kitabında kırmızı üzüm suyunu “darakchasava” olarak tanımlayıp kardiyotonik olarak kullanmışlardır (112). 1940 yılında resveratrol greyfurdun ilaç bileşiği olarak tanımlanmış ve Polygonum cuspidatum (Japonya’da Ko-jo-kon olarak bilinen) köklerinden ekstrakte edilmiş ve hiperlipidemik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (113). Resveratrolün en zengin kaynağı Japonya ve Çin’de yetiştirilen Polygonum cuspidatum (Ko-jo-kon) bitkisinin kökleridir (114).

1970’li yıllarda ise gözlemsel çalışmalar sonucunda orta düzeyde alkol tüketen kadın ve erkeklerin KVH’lara bağlı ölüm risklerinin içmeyenlerden daha az olduğu ileri sürülmüştür (115). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ise Güney Fransa bölgesinde yağlı diyet ve sigara tüketiminin yüksek olmasına karşın şarap tüketiminin fazla olması nedeni ile kardiyak hastalıkların az görülmesine dikkat çekerek bu tabloyu “Fransız Paradoksu” olarak

isimlendirmişlerdir (116, 117, 118). Bu konu ile ilgili yapılmış olan çalışmalar bu paradoksun etkeni olarak resveratrolu göstermektedir (119,120, 121).

Üzüm kabuklarında yaklaşık olarak 50–100 µg/g resveratrol bulunmaktadır. Üzümün etli kısmından çok kabuk kısmında bulunur ve kırmızı üzüm ile karşılaştırıldığında diğer üzümlerde çok az miktarda bulunur. Kırmızı şarabın kalp üzerine olan koruyucu etkisinde ise içerdiği 0,2–7 mg/L resveratrolun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üzümlerin dışında resveratrol dut, yaban mersini, keklik üzümü, böğürtlen, çay üzümü, yer fıstığı gibi birçok besin maddesinde de bulunmaktadır. Amerika’da 15 mg, 50 mg, 200 mg’lık kapsülleri ve 10 mg’lık tabletleri mevcuttur.

Resveratrolun birçok hücrede tümör nekroz faktör tarafından oluşturulan reaktif oksijenleri ve lipid peroksidasyonunun inhibe ettiği gözlenmiştir (122). Resveratrol hücre içi antioksidan miktarını artırabilir. Benzer olarak, insan lenfositlerinde resveratrol glutatyon peroksidaz, glutatyon-S transferaz ve glutatyon redüktaz gibi birçok antioksidan enzimde de artışa neden olmaktadır (123).

Resveratrol trombin ve ADP ile aktive edilmiş olan trombosit adezyonunu anlamlı olarak inhibe etmektedir. Etki mekanizması olarak ise agregasyon aşamasında artmış olan hücre içi kalsiyum miktarını azaltması gösterilmiştir. Buna benzer bir çalışmada ise kollajen, trombin ve ADP ile uyarılmış olan insan trombosit agregasyonunun resveratrol ile inhibe edildiği ve oluşan Tromboksan A₂ miktarının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (124).

Yapılan birçok çalışma resveratrolun insan üzerine faydalı etkilerini göstermiştir (125). Resveratrol plazma lipoproteinlerini etkilemektedir in vitro olarak LDL oksidasyonunu önlediği (126, 127, 128), trombosit agregasyonunu (129) ve polimorfonükleer hücre aktivasyonunu ve ROS üretimini engellediği gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde vazorelaksasyonu arttırarak, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak trombojenik potansiyeli azalttıkları gözlenmiştir (130, 131, 132).

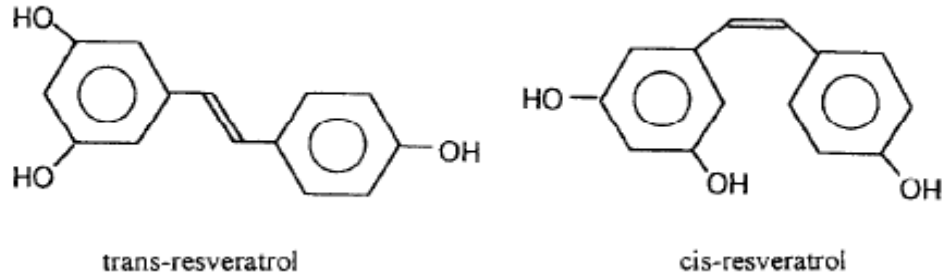
Resveratrolun Kimyasal Yapısı

Resveratrol (3,4',5-Trihydroxystilbene), bitkilerin büyüme ve gelişme aşamalarının herhangi bir döneminde stres olarak tanımlanan bazı etkiler ile karşılaştıklarında, dayanıklılık mekanizmasının oluşturulması amacıyla üretilen ve genel olarak fitoaleksine olarak adlandırılan, ikincil bitki metabolitidir. Susuzluk, ultraviyole maruziyeti, fungal enfeksiyonlar,

ozon maruziyeti gibi çevresel strese yanıt olarak sentezlenmektedir. Bu nedenle meyvelerdeki resveratrol üretimi savunma mekanizmasının bir parçası olarak da kabul edilebilir.

Resveratrol cis ve trans izomeri halinde bulunur fakat cis-izomeri üzüm ekstralarında gösterilememiştir. Koruyucu etkisinden de trans formunun sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Işıktan korunduğu sürece aylar boyunca bozulmadan kalabilmektedir.



Şekil 7: Resveratrolün kimyasal yapısı

Resveratrolun Etkileri

Resveratrolün Endotel Üzerine Etkileri

Üzüm, üzüm kabuğu, şarap ekstraktlarındaki NO'ya bağlı kardiyoprotektif etki ilk olarak fenilefrin ile kasılmış izole aortalarda gevşeme oluşturmaları fakat endoteli alınmış olan aortalarda herhangi bir etki göstermemeleri ile fark edilmiştir (132). Bu etkilerinin NO'nin kompetitif inhibitörleri olan NG-monomethyl-L-arginine veya NG -nitro-L-arginine ile inhibe edilebilmeleri, etkilerini NO ve cGMP yolağı ile gösterdiklerini doğrulamaktadır. Pulmoner arter endotel hücre kültürlerinde resveratrol tedavisi sonrası eNOS ekspresyonunu arttırarak direkt olarak NO üzerine etki oluşturdıkları gösterilmiştir (133). Başka bir çalışmada sıçan aorta halkalarında resveratrolun fenilefrin ve KCl ile olan kasılmalara olan yanıtına bakılmış; endotel sağlam halkalarda gevşeme yanıtı alınırken endoteli çıkarılmış olan halkalarda bu yanıtın olmadığı gözlenmiştir. Endotelyumu sağlam olan halkalarda resveratrolun oluşturduğu bu etki NOS inhibitörü olan L-NOARG ile geri çevrilmiştir (134). Ateroskleroz patogenezinde vasküler düz kas proliferasyonu da önemli bir rol oynamaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda sıçan torasik aort düz kas hücrelerinde proliferasyonu inhibe ettiği görülmüştür. Bu etkiyi Cyclidin A geni mRNA miktarını azaltarak gösterdiği bildirilmiştir (135).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul Onayı, Sıçanların Beslenmesi, Gruplandırılması:

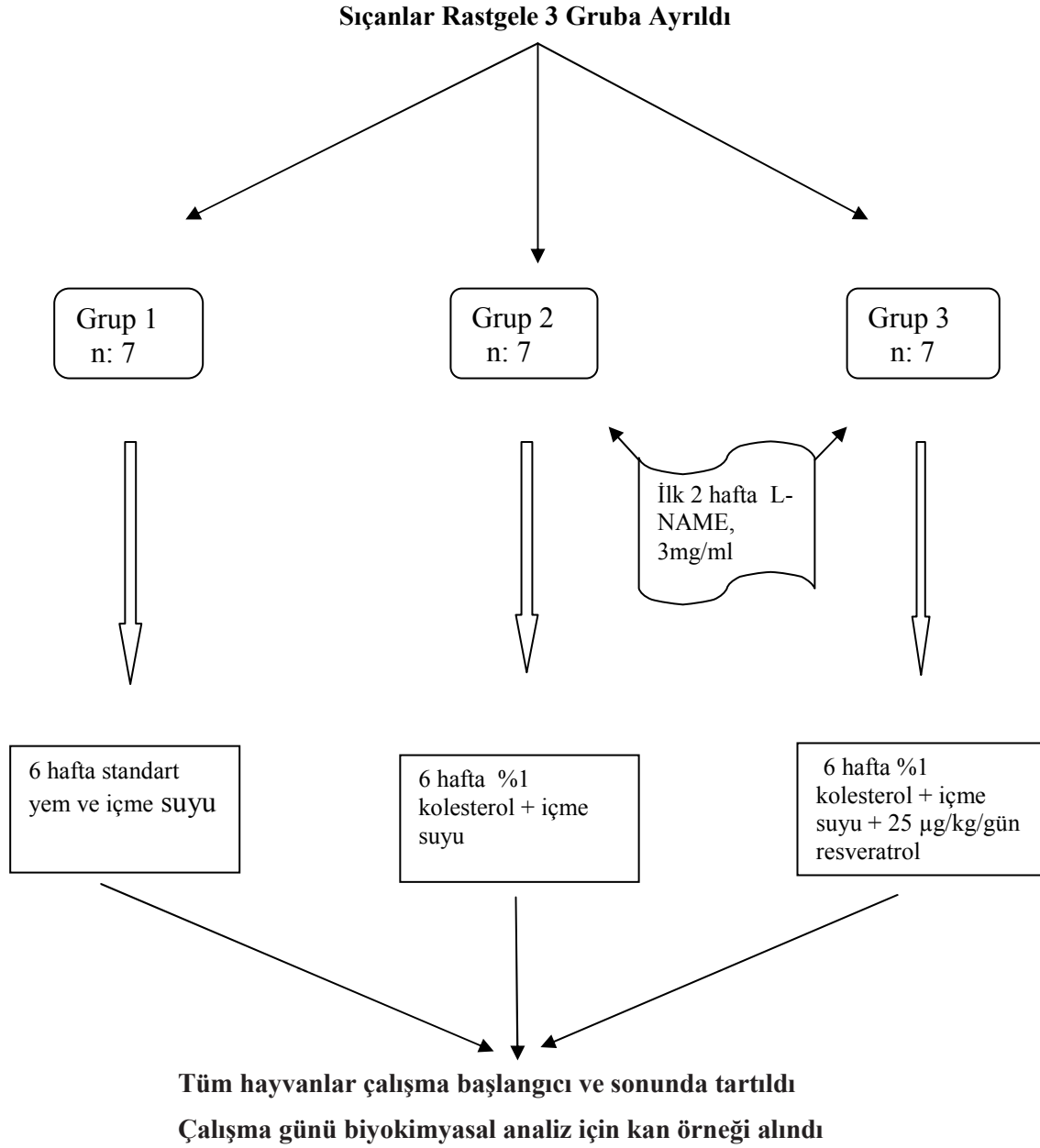
Randomize kontrollü deneysel bir araştırma olan tez çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığınca değerlendirildi ve 04 Aralık 2009 tarihli, 72/2009 sayılı karar ile çalışmaya onay verildi. Deneyler Farmakoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneysel hiperkolesterolemi modeli için 250–300g ağırlığında 21 adet Wistar cinsi erkek sıçanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Anabilim Dalından temin edildi. Sıçanlar uygulanacak protokole göre 3 gruba ayrıldı;

1. Kontrol grubu: Sıçanlar sınırsız standart yem ve içme suyu ile beslendi (n=7).

2. Hiperkolesterolemi grubu: %1'lik kolesterol içeren sınırsız yem ve içme suyu ile altı hafta süre ile beslendi (n=7).

3. Tedavi (Resveratrol) grubu: %1'lik kolesterol içeren sınırsız yem ile beslenirken aynı zamanda intraperitoneal olarak 25 mikrogram/kg/gün dozda resveratrol altı hafta süreyle verildi (n=7).

Hiperkolesterolemi ve resveratrol grubundaki sıçanların içme sularına ilk 2 hafta boyunca, ateroskleroza eğilimi arttırmak için NG-nitro-L-arginine metil ester (L-NAME, 3mg/ml) eklendi (136).



Şekil 8. Çalışmaya alınana kadar deney hayvanlarına uygulanan protokol

Çalışmaya alınan tüm sıçanlar standardizasyon amacı ile 42x26x18 cm boyutlarındaki özel sıçan kafeslerine alındıktan sonra bir hafta süre ile standart yem (TARİŞ YEMTA) ve içme suyu ile beslenerek ortama uyumları sağlandı (Resim 1). Sıçanların beslenme süresi 6 hafta

olarak belirlendi. Tüm deney süresi boyunca oda ısıları 24°C’de sabit tutuldu (Resim 2). Kolesterol yemleri ve L-NAME’li suları günlük olarak hazırlandı.

%1’lik 1 kg kolesterol yemi = 900g yem + 90g zeytinyağı + 10g kolesterol içeriğinden oluşmaktadır. Resveratrol insülin enjektörüyle intraperitoneal olarak uygulandı. L-NAME’li içme suları özel olarak ışıktan muhafaza edecek şekilde hazırlanmış olan sıçan suluklarında günlük olarak verildi. Sonrasında sıçanların L-NAME içeren içme suyunu tamamen bitirdikleri gözlemlendi. Ertesi gün çalışmaya alınacak olan hayvanların 12 saat öncesinden yemleri alınarak, sıvı alımlarına ise izin verildi



Resim 1. 42x26x18 cm boyutlarındaki özel sıçan kafesi



Resim 2. Çalışmaya alınan sıçanların barınma koşulları

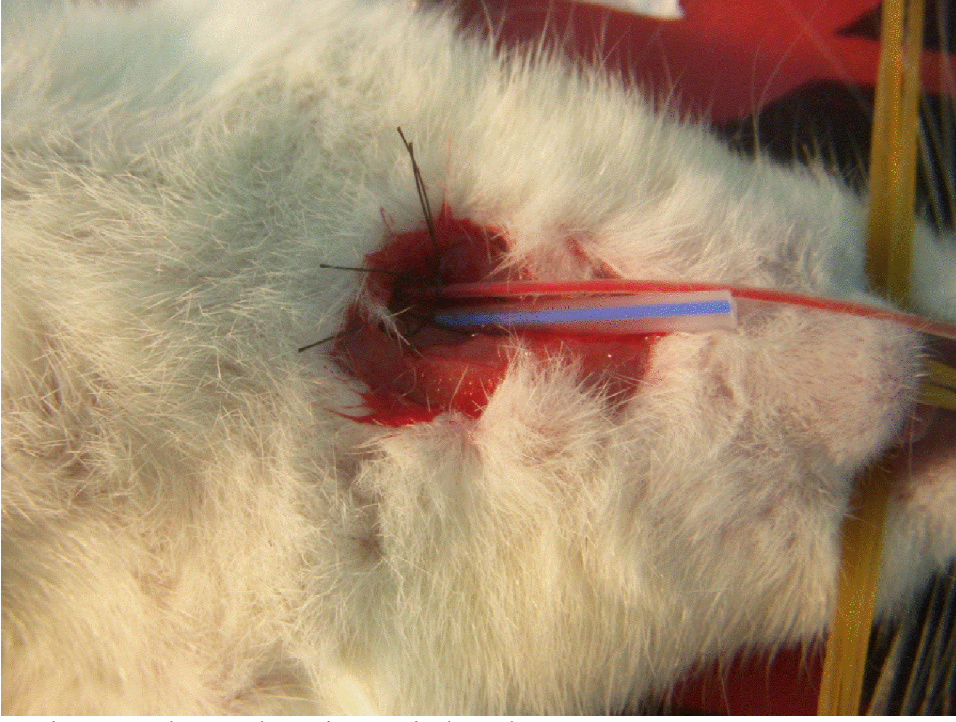
Plazma kolesterol düzeylerinin ölçümü:

Deney sürelerinin sonunda sıçanların plazma total kolesterol düzeyleri 2 cc'lık kan örneklerinden ölçüldü. Plazmadan total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri bakıldı. Total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri homojen enzimatik kalorimetrik yöntemeye dayalı kitler ile Roche COBAS Integra 800 cihazı kullanılarak ölçüldü.

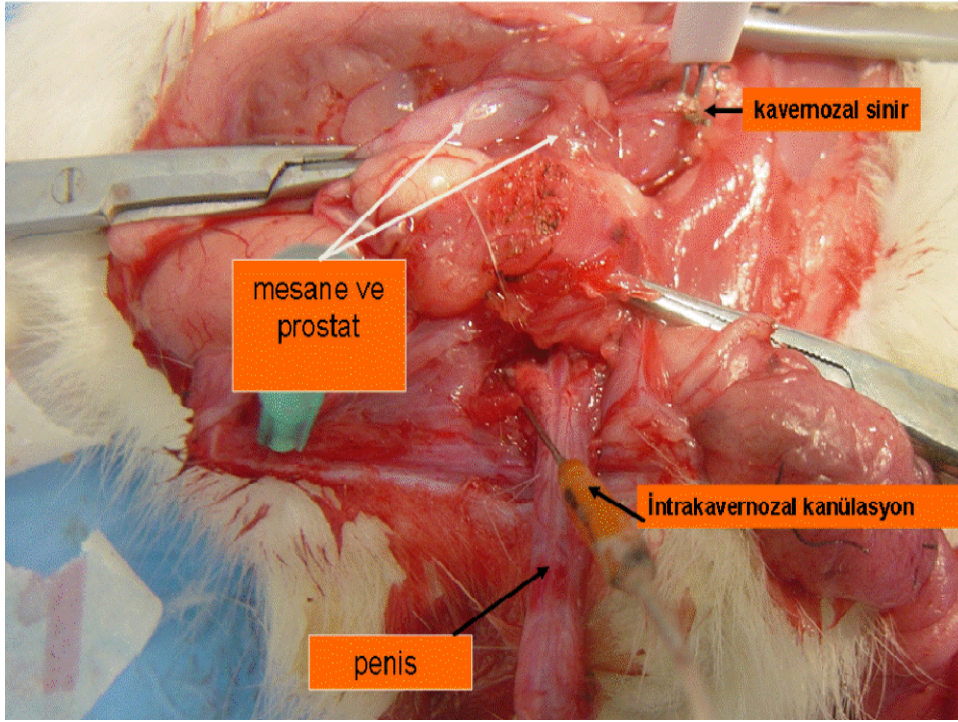
Eretil Yanıtların Ölçülmesi

Tüm gruplardaki sıçanlar üretan (1200 mg/kg intraperitoneal) ile anestezi uygulanarak cerrahi masaya alındı. Havayolunun açık tutulması için trakea PE8 polietilen tüp ile kanüle edildi (Resim-3). Sistemik arteriyel basınçların ölçümü için sol karotis arteri PE50 polietilen tüp ile kanüle edildi (Resim-3). Abdominal orta hat insizyonu ile mesane ve prostat ortaya çıkarıldı. Prostatın posterolateralinde kavernöz sinir bulundu. Kavernöz sinirin etrafından bipolar kanca (Harward Dastre elektrodu) ile dönülüp askıya alındı (Resim-4). Elektriksel uyarı 1 dakika boyunca 20Hz'de 1 milisaniye frekans ile 2,5V, 5V ve 7,5V şiddetinde uygulandı. Elektriksel uyarılar arasında 10 dakikalık dinlenme zamanı uygulandı. Penis üzerindeki deri insize edildi ve krus penisler açığa çıkacak şekilde diseke edildi. İntrakavernozal basınç ölçümü (İKB) için 250U/ml heparinli solüsyondan geçirilmiş 23G skalp-ven iğnesine bağlı polietilen 50 tüp sağ krusa sokuldu. Sistemik arteriyel ve kavernozal

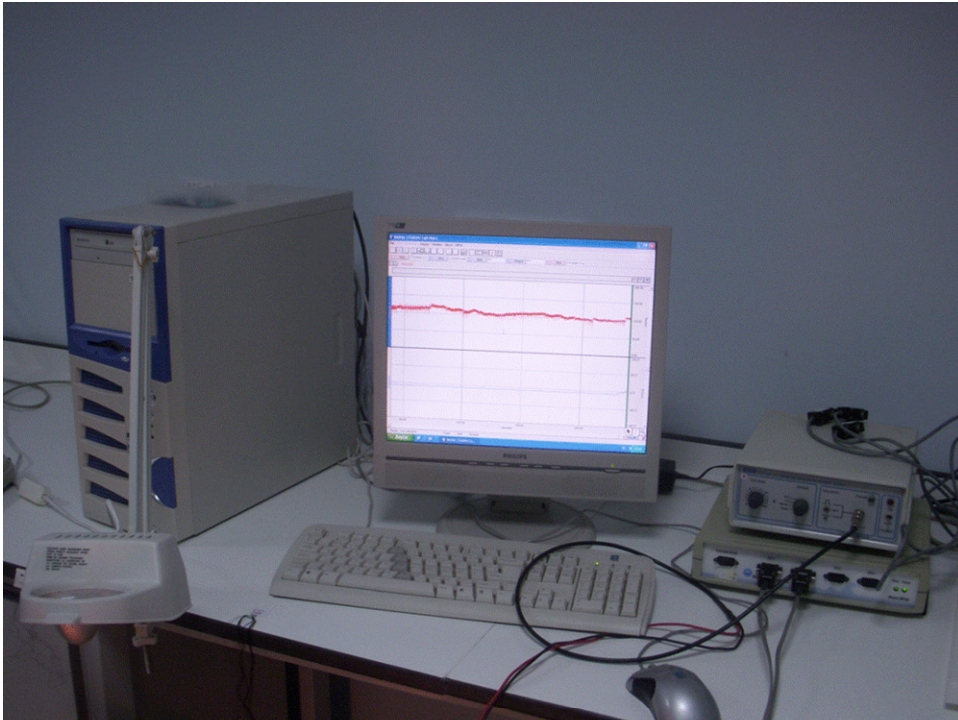
basınçlar sürekli olarak MP30 BPT300 transüder aracılığı ile bilgisayarlı bir sistem (MP30 Biopac Systems Inc. Santa Barbara California, USA) yardımıyla kaydedildi (Resim-5). Elektriksel uyarı sırasında maksimum intrakavernozal basınç (İKB), İKB'nin ortalama arteriyel basınca (OAB) oranı (İKB/OAB), eğri altında kalan alan (EAA) değerlendirildi (Resim-6).



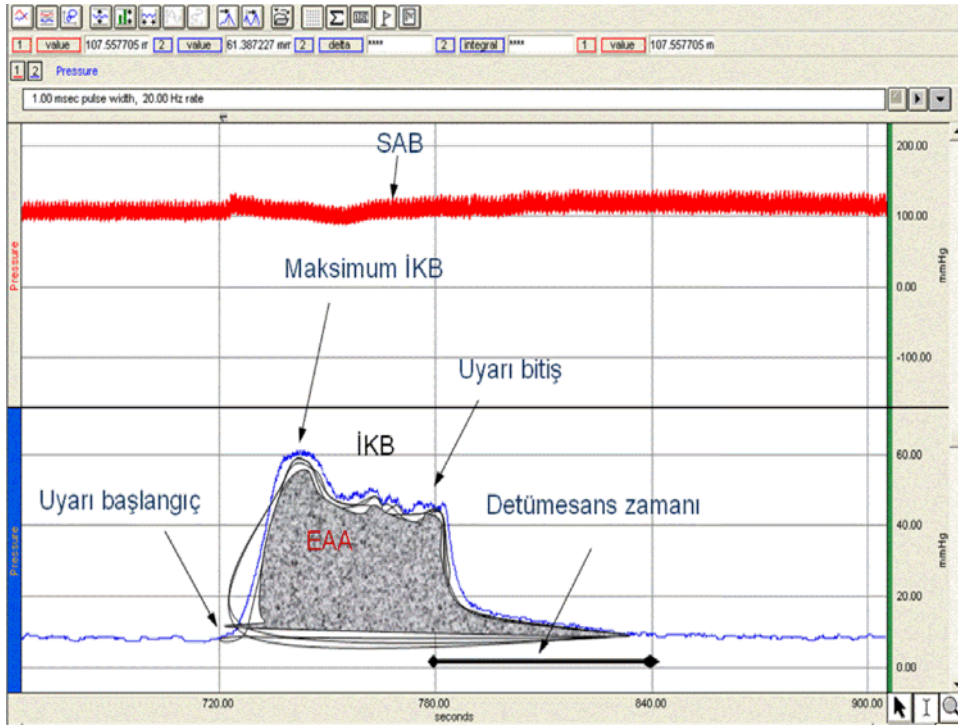
Resim3. Trakea ve karotis arterin kanülasyonu



Resim 4. Kavernozal sinirin diseksiyonu ve bipolar kanca ile askıya alınması



Resim5. MP30 Biopac Systems Inc., Santa Barbara California,USA



Resim 6. Eretil yanıtların ölçülmesi

Analiz Edilen Veriler

1. **Sıçanların ağırlıkları:** Gruplar arası ortalamalar karşılaştırıldı.
2. **Plazma Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü:** Plazmadan total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri bakıldı.
3. **Eretil Yanıtların Sonuçları:** Gruplar arası karşılaştırıldı.
 - a) **Maksimum İKB (mmHg):** Kavernozal sinir uyarımı (KSU) sırasındaki maksimum İKB değeri; derin penis arterlerinin maksimum gevşeme kapasitesini göstermektedir.
 - b) **İKB/OAB:** KSU sırasında elde edilen maksimum İKB değerinin o andaki OAB değerine oranı; OAB penise pompalanan kanı gösterirken bu sıradaki maksimum gevşeme kapasitesini göstermektedir.
 - c) **EAA:** KSU sırasındaki İKB değişimleri ereksiyon kapasitesini göstermektedir.

İstatistiksel analiz

Çalışmadaki tüm veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 11,0 programı kullanılarak bütün grupların karşılaştırması Kruskal-Wallis testi ile iki grubun karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olması ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Plazma kolesterol düzeyleri :

Altı hafta sonunda çalışılan kan örneklerinde kontrol grubu, hiperkolesterolemi grubu ve resveratrol grubunda ortalama plazma total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri Tablo 6’da verilmiştir. Hiperkolesterolemi ve resveratrol grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış gözlemlendi ($p<0,001$). Hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında total ve LDL kolesterol düzeylerinde resveratrol grubunda anlamlı derecede iyileşme olduğu saptandı ($p<0,01$). Tüm gruplar arasında HDL kolesterol seviyeleri arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Gruplar	Total kolesterol (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Kontrol (n:7)	65,25 ± 2,88*	14,25 ± 2,26*	14,0 ± 1,052
Hiperkolesterolemi (n:7)	96,75 ± 6,75*†	32,0 ± 3,87*†	15,13 ± 0,81
Resveratrol (n:7)	71,13 ± 4,65*†	18,13 ± 1,69*†	13,75 ± 0,99

Tablo 6. Altı hafta sonunda grupların plazma lipid seviyeleri (Hiperkolesterolemi ve Resveratrol gruplarının total kolesterol-LDL seviyeleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında * $p<0,001$, Hiperkolesterolemi ve Resveratrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında † $p<0,01$ olarak bulundu.

Hayvan ağırlıklarının karşılaştırılması:

Deney hayvanlarının vücut ağırlıkları her hafta düzenli olarak ölçüldü. Hayvanların deney süresince izlenen vücut ağırlıkları her 3 grupta da; çalışma başlangıcı ve altı hafta sonunda değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 7). Grupların hiçbirinde başlangıç ağırlıklarına göre belirgin bir değişiklik gözlenmedi.

	Vücut Ağırlığı(g)	
	Başlangıç	6. hafta sonunda
Kontrol (n=7)	266,3 ± 7,77 g	302,5 ± 16,88 g
Hiperkolesterolemi (n=7)	267,9 ± 6,04 g	306,3 ± 8,59 g
Resveratrol (n=7)	269,4 ± 6,87 g	306,1 ± 13,20 g

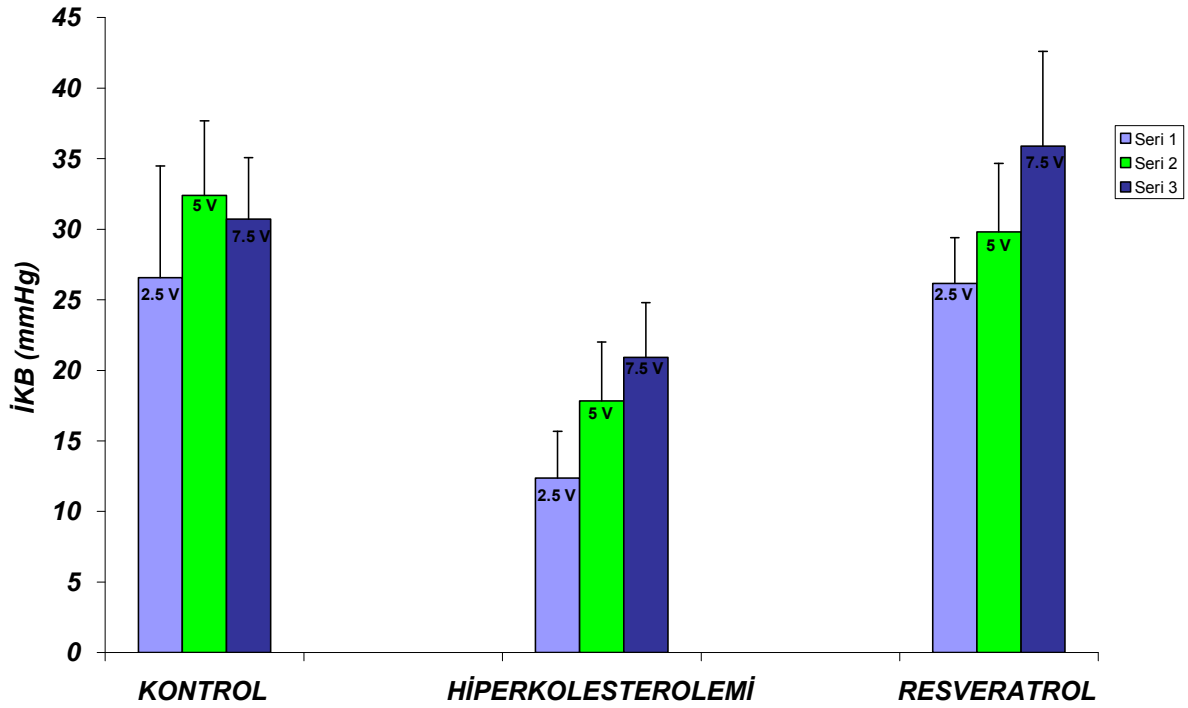
Tablo 7. Deney hayvanlarının deney başlangıcı ve sonundaki ağırlıkları. Gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Eretil Fonksiyon ile ilgili Değerlendirmeler

Maksimum İtrakavernozal Basınçların (İKB) Değerlendirilmesi :

Grup İçi değerlendirme :

Kontrol, hiperkolesterolemi ve resveratrol grubu olmak üzere her üç grup da kendi içlerinde değerlendirildiğinde tüm voltajlardaki (2,5V-5V-7,5V) İKB değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Grafik 1).

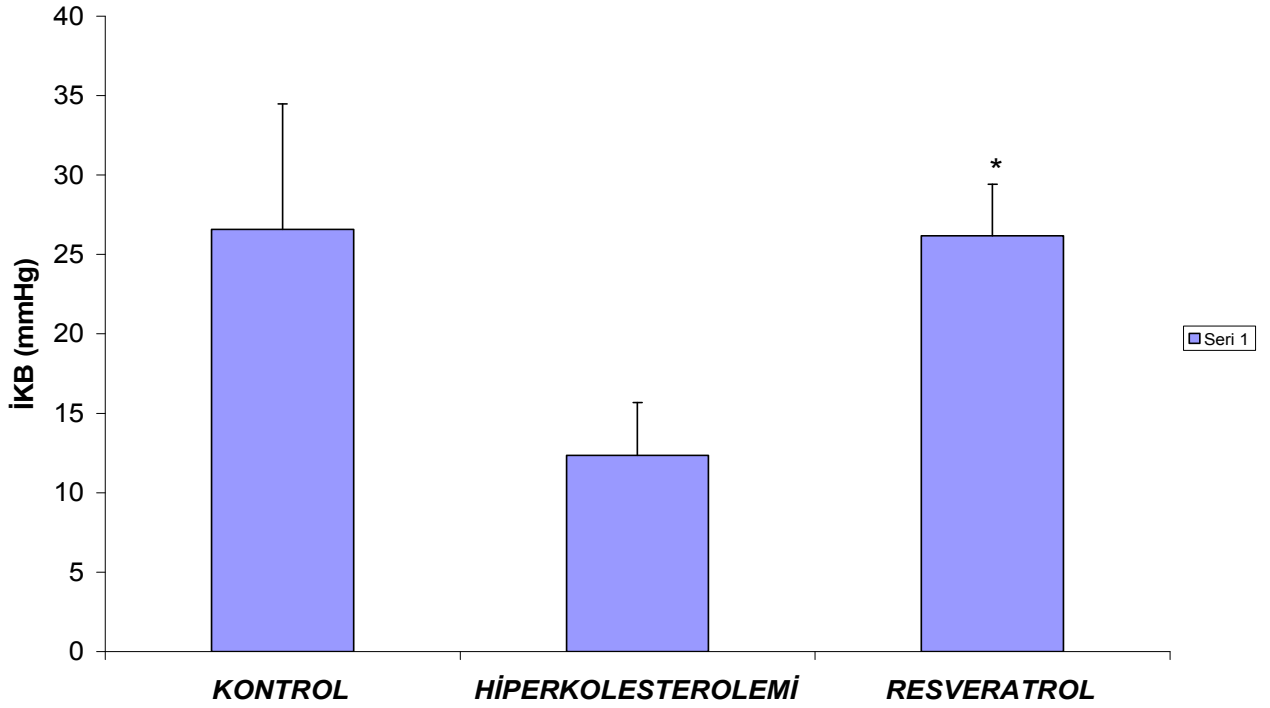


Grafik 1. Tüm voltajlardaki intrakavernozal basınçların (İKB) grup içi karşılaştırılması Kontrol, hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları kendi içlerinde değerlendirildiğinde tüm voltajlarda benzer erektile yanıtlar elde edildi ($p>0,05$).

Gruplar Arası Değerlendirme :

Her üç grupta 2,5V uyarı ile elde edilen İKB değerleri karşılaştırıldığında hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0,0338$), (Grafik 2). Hiperkolesterolemi grubunda elde edilen İKB değerinde kontrol grubuna oranla azalma

göstermesine rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Grafik 2). Her üç grup arasında 5V ve 7,5V uyarılarda İKB değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).



Grafik 2. 2,5V uyarıdaki intrakavernozal basınçların (İKB) gruplararası karşılaştırılması. İKB değerlerinde resveratrol grubunda, hiperkolesterolemi grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yükseklik saptandı (* $p = 0,0338$).

Maksimum İntrakavernozal Basınc/Ortalama Arteriyel Basınçların (İKB/OAB)

Değerlendirilmesi :

Grup İçi değerlendirme :

Kontrol grubundaki İKB/OAB değerlerinin ortalaması 2,5V uyarıda $34,17 \pm 7,44$, 5V uyarıda $42,29 \pm 7,51$, 7,5V uyarıda $40,43 \pm 3,98$ olarak bulundu.

Hiperkolesterolemi grubundaki İKB/OAB değerlerinin ortalaması 2,5V uyarıda $15,29 \pm 2,57$, 5V uyarıda $19,57 \pm 2,15$, 7,5V uyarıda $25,67 \pm 4,11$ olarak elde edildi.

Resveratrol grubundaki İKB/OAB değerlerinin ortalaması 2,5V uyarıda $30,86 \pm 2,08$, 5V uyarıda $32,67 \pm 2,52$, 7,5V uyarıda $37,43 \pm 14,24$ olarak bulundu.

Kontrol, hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları kendi içlerinde değerlendirildiğinde tüm voltajlardaki (2,5V-5V-7,5V) İKB/OAB değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

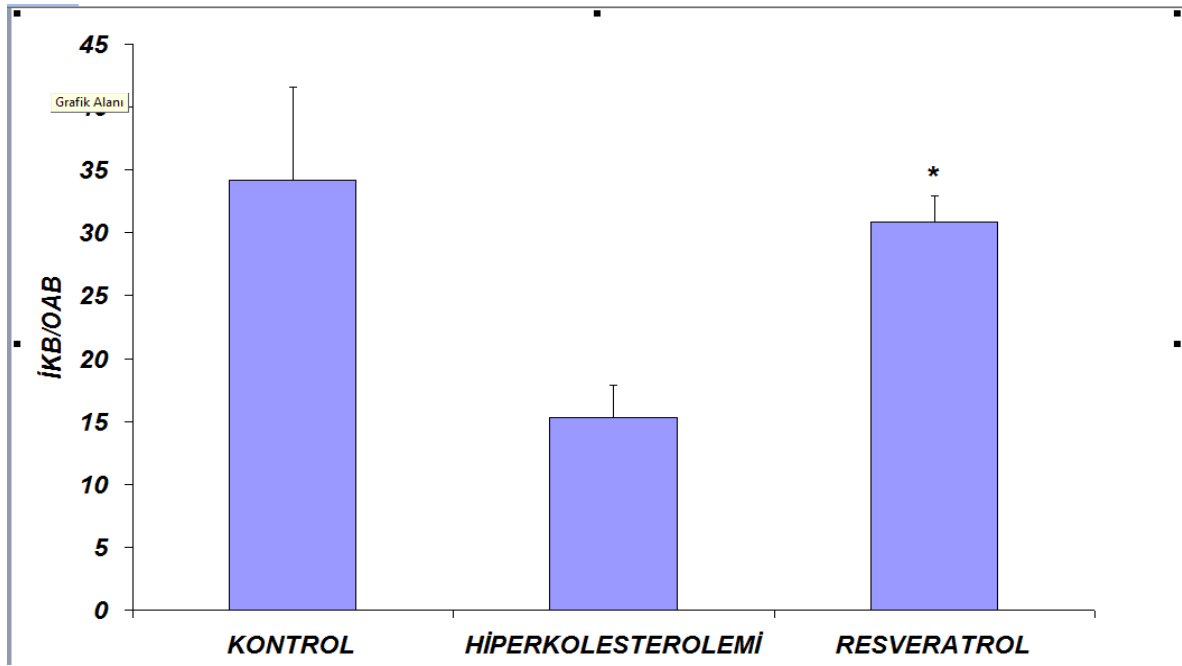
Gruplar Arası Değerlendirme :

Kontrol, hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları arasında İKB/OAB oranı karşılaştırıldığında;

2,5V ile elde edilen İKB/OAB oranı resveratrol grubunda hiperkolesterolemi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterdi ($p= 0,0075$), (Grafik 3). Hiperkolesterolemi grubunda elde edilen İKB değerinde kontrol grubuna oranla azalma olmakla beraber istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$), (Grafik 3).

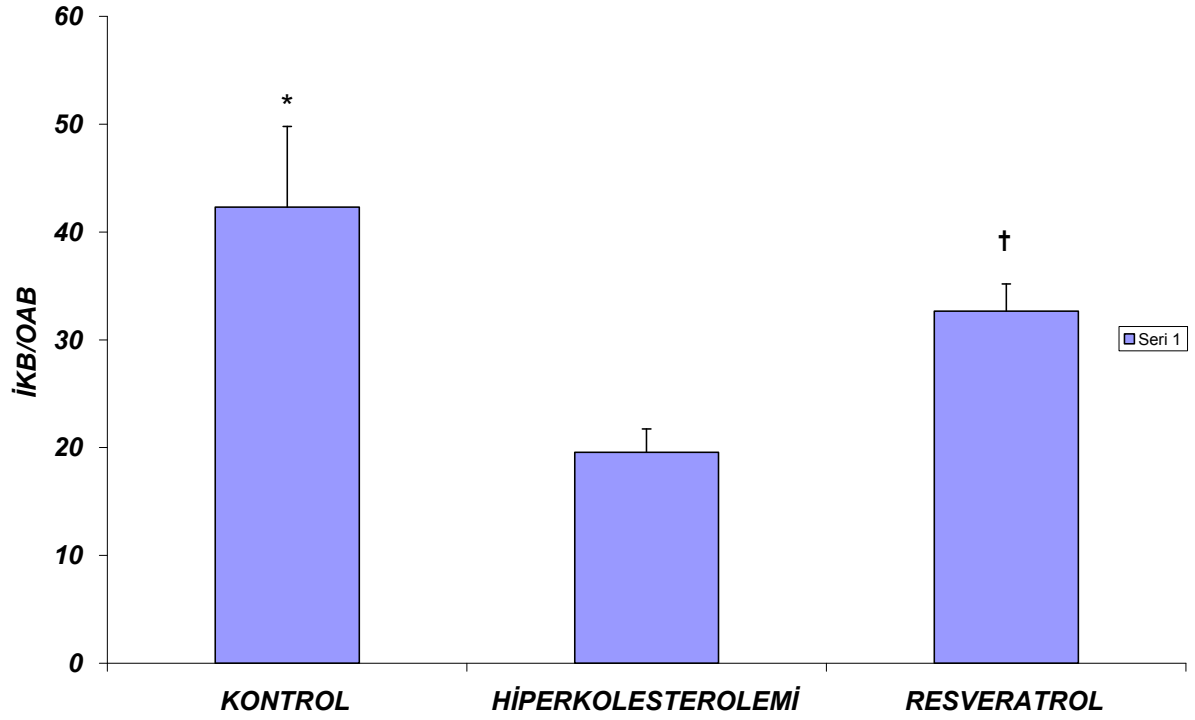
5V’da İKB/OAB değerlerinin ortalaması resveratrol grubunda hiperkolesterolemi grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca resveratrol grubunda kontrol grubuna benzer yanıtlar elde edildi ($p>0,05$).

Kontrol, hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları arasında 7,5V uyarıda İKB/OAB düzeylerinde anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$), (Grafik 5).

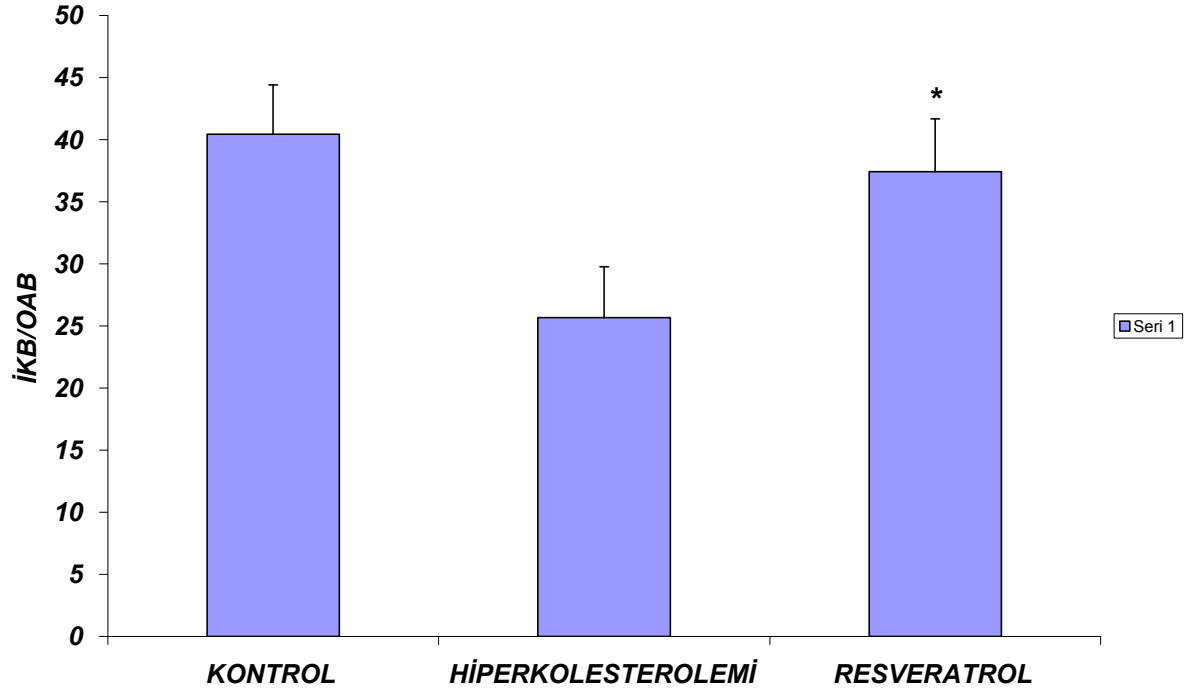


Grafik 3. 2.5V uyarıdaki intrakavernozal basınç/ortalama arteriyel basınç (İKB/OAB) değerlerinin gruplararası karşılaştırılması. İKB/OAB değerlerinde resveratrol grubunda, hiperkolesterolemi grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yükseklik saptandı.

*p = 0,0075.



Grafik 4. 5V uyarıdaki intrakavernozal basınç/ortalama arteriyel basınç (İK B/OAB) değerlerinin gruplararası karşılaştırılması. İK B/OAB değerlerinde resveratrol grubunda, hiperkolesterolemi grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yükseklik saptandı ($\dagger p < 0,05$). Kontrol grubu resveratrol grubuyla karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edildi ($*p > 0,05$).



Grafik 5. 7,5V uyarıdaki intrakavernozal basınç/ortalama arteriyel basınç (İK B/OAB) değerlerinin gruplararası karşılaştırılması. Resveratrol grubu, hiperkolesterolemi grubuyla karşılaştırıldığında İK B/OAB değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (* $p>0,05$).

Eğri Altında Kalan Alanların (EAA) değerlendirilmesi :

Grup İçi değerlendirme :

Kontrol grubundaki EAA değerlerinin ortalaması 2,5V uyarıda $1330 \pm 333,6$, 5V uyarıda $1603 \pm 243,5$, 7,5V uyarıda $1726 \pm 203,0$ olarak bulundu.

Hiperkolesterol grubundaki EAA değerlerinin ortalaması 2,5V uyarıda $594,0 \pm 88,11$, 5V uyarıda $779,9 \pm 96,16$, 7,5V uyarıda $924,7 \pm 93,72$ olarak bulundu.

Resveratrol grubundaki EAA değerlerinin ortalaması 2,5V uyarıda $1213 \pm 123,2$, 5V uyarıda $1295 \pm 230,3$, 7,5V uyarıda $1325 \pm 269,3$ olarak bulundu.

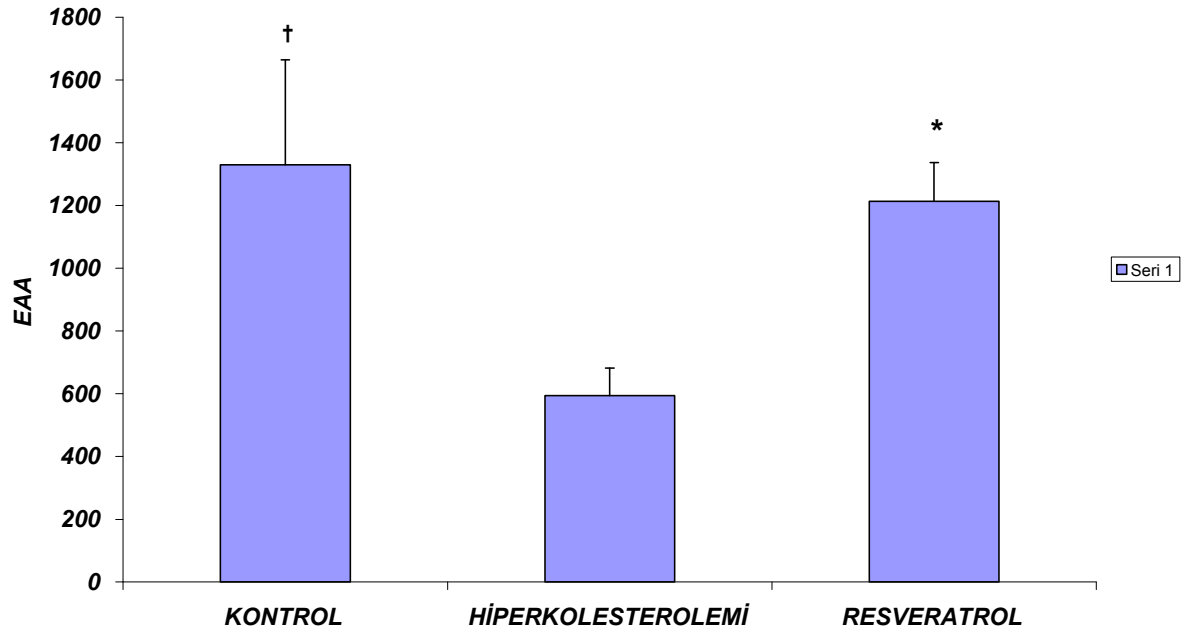
Kontrol, hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları kendi içlerinde değerlendirildiğinde tüm voltajlardaki (2,5V-5V-7,5V) EAA değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gruplar Arası Değerlendirme :

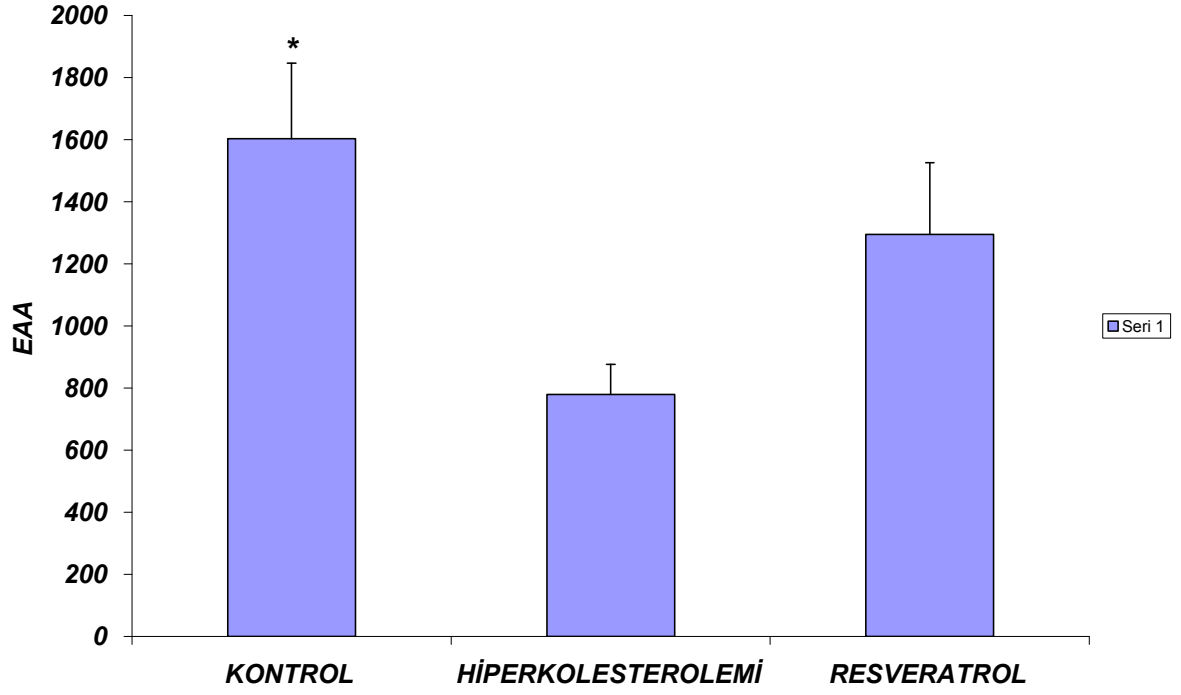
2,5V Uyarı verilip her 3 grubun eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında, kontrol ile hiperkolesterolemi grubu ($p<0,05$) ve hiperkolesterolemi ile resveratrol grubu ($p<0,01$) arasında anlamlı farklılık saptanırken kontrol ve resveratrol grupları arasında EAA değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Grafik 6).

5V uyarı verilip her 3 grubun eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında, kontrol ile hiperkolesterolemi grubu arasında anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$) diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Grafik 7)

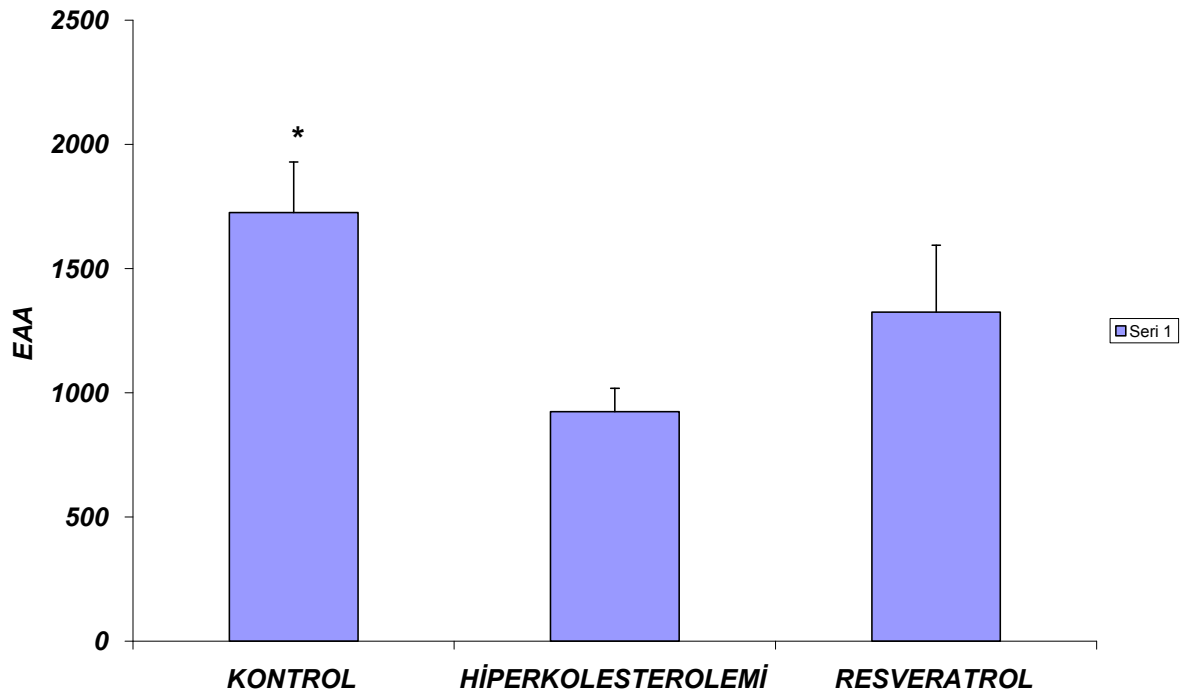
5V uyarı ile elde edilen bulgulara benzer olarak 7,5V uyarı verilip her 3 grubun eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında, kontrol ile hiperkolesterolemi grubu arasında anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$) diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Grafik 8).



Grafik 6. 2,5V uyarıdaki eğri altı alanların (EAA) gruplararası karşılaştırılması. EAA değerlerinde resveratrol grubunda, hiperkolesterolemi grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yükseklik saptandı (* $p < 0,01$). Kontrol grubu resveratrol grubu ile karşılaştırıldığında ise EAA değerlerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü († $p > 0,05$).



Grafik 7. 5V uyarıdaki eğri altı alanların (EAA) gruplararası karşılaştırılması. Kontrol grubunun EAA değerlerinin, hiperkolesterolemi grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yükselmiş olduğu görüldü (* $p<0,05$).



Grafik 8. 7,5V uyarıdaki eğri altı alanların (EAA) gruplararası karşılaştırılması. Kontrol grubunun EAA değerlerinin, hiperkolesterolemi grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (* $p<0,05$).

TARTIŞMA, SONUÇLAR ve ÖNERİLER

ED tüm dünyada yaygın olarak görülen ve yaşla paralel olarak görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Yaşamı tehdit etmese de hasta ve partnerinin psikososyal durumu ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır (1,2). Organik sebepler ED'un gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. ED risk faktörleri ateroskleroz gelişiminde rol oynayan vasküler risk faktörleri ile yakın benzerlik göstermektedir ve her iki durum için de son zamanlarda en kabul gören patofizyolojik mekanizma endotelial disfonksiyondur (137). Hiperkolesterolemi bu risk faktörleri arasında ED gelişimi açısından oldukça önemlidir (138).

Hiperkolesteroleminin endotel bağımlı damar duvarı ve korpus kavernozum düz kas gevşemesini bozduğu hem insanlarda hem de deney hayvanlarında gösterilmiştir (139,140, 141). Aynı zamanda hiperkolesterolemik erkeklerde ve hayvan modellerinde, penise giden kan akımı azalmakta, NO ile ilişkili olarak korpus kavernozumda endotel bağımlı gevşeme yanıtlarında azalma ve korpus kavernozum düz kasında fibrozis gibi morfolojik değişiklikler ve dejenerasyon meydana gelmektedir (5-9).

Hayvan ağırlıklarının ve plazma kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi:

Kolesterollü beslenme ve hayvanların vücut ağırlıklarına olan etkisi ile ilgili yapılmış olan pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında oluşturulan hiperkolesterolemik model sonrası hayvanların vücut ağırlıklarında artma olduğu saptanmıştır (144). Ancak vücut ağırlığında değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (145,146). Çalışmamızda kontrol grubu, kolesterol diyeti ve kolesterol diyeti + resveratrol diyeti alan deney gruplarının vücut ağırlıklarında başlangıç ve bitiş dönemleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmamıştır.

Oluşturulan hiperkolesterolemi modelinde plazma total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış olduğu saptandı ($p<0,01$). Hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise total ve LDL kolesterol düzeylerinin resveratrol grubunda anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi ($p<0,01$). Tüm gruplar arasında HDL kolesterol seviyeleri arasında fark yoktu ($p>0,05$). Sonuç olarak hiperkolesterolemi modelinde resveratrolün hem kolesterol hem de LDL kolesterol seviyelerini düşürerek lipid profili üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu gördük.

Wistar cinsi sıçanlar ile yapılan çeşitli çalışmalarda plazma kolesterol düzeylerinin 38-77 mg/dl arasında değiştiği, kolesterol diyeti ile birlikte beslenme süresi ve kolesterol miktarına bağlı olarak 102-183 mg/dl düzeylerine çıktığı saptanmıştır (142, 143, 144, 147, 148, 149,

150, 151). Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki kolesterol düzeyleri 50-73 mg/dl arasındaydı. Hiperkolesterolemi grubunda ise kolesterol düzeyleri 90-141 mg/dl arasındaydı. Hiperkolesterolemi grubunda görülen bu artış literatürde daha önce bu modeli kullanan hayvan çalışmaları ile uyumlu görünmektedir.

Resveratrol kırmızı üzüm, kırmızı şarap, kırmızı üzüm suyu ve *polygonum cuspidatum* bitki kökünden ekstrakte edilmektedir ve kalp sağlığı üzerine olumlu etkisinde rol oynayan birçok faktör mevcuttur (10). Kalp sağlığı dolayısıyla endotelial fonksiyonlar üzerindeki etkisindeki en önemli mekanizma NO biyoyararlanımını arttırmasıdır, bunu da eNOS, ekspresyonunda artışa yol açarak sağlar (11). Resveratrol ile ilgili olarak daha önce yapılan çalışmalarda genel kanı plazma kolesterol düzeylerini düşürdüğü yönündeyse de, etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (152, 153, 154, 155, 156).

Daha önce resveratrolle yaptığımız bir çalışmada hiperkolesterolemik tavşanlarda korpus kavernozum kasılma yanıtları üzerine koruyucu etkileri değerlendirildi ve resveratrolün hiperkolesterolemiye bağlı olarak gelişen kasılma yanıtlarındaki artışı engellediği ortaya konuldu (157). Bir sonraki çalışmamızda kavernöz dokuda hiperkolesterolemiye bağlı olarak oluşan azalmış eNOS ekspresyonunun koruyucu resveratrol tedavisi ile önemli ölçüde arttığını saptadık. Bu çalışmamızla da in vivo olarak kavernöz basınç üzerine olan etkilerini değerlendirdik.

Şimdiye kadar literatürde çeşitli hayvan modellerinde erektile yanıtların (intrakavernozal basınçların) değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur (8, 9, 15, 16, 17, 18, 142). Laboratuvarımızda daha önce sıçanlarda hiperkolesterolemi modeli oluşturularak erektile yanıtlara bakıldı ve erektile fonksiyonların hiperkolesterolemik diyetin erken döneminde bozulduğu saptandı (142). Literatürde daha önce hiperkolesterolemi modelinde resveratrol uygulamasıyla erektile yanıtları değerlendiren in vivo bir çalışma bulunmamaktadır fakat Gomanova ve arkadaşları sıçanlarda hipertansiyon modelinde resveratrolün in vivo uygulanmasıyla eNOS ekspresyonunda artış ve ortalama arteriyel basınçlarında anlamlı bir düşüş göstermişlerdir (14). Biz de çalışmamızda hiperkolesterolemi modelinde resveratrolün değişik voltajlardaki sinir stimülasyonundaki (2,5V, 5V, 7,5V) erektile yanıtlar üzerindeki in vivo etkisini değerlendirdik.

Genel Olarak Eretil Yanıtların Ortalamalarının Değerlendirilmesi:

Literatüre bakıldığında sıçanlardaki voltaj bağımlı erektıl yanıtlar değerlendirildiğinde, kontrol gruplarında İKB değerlerinin ortalaması $41,3 \pm 13,9$ - $53,4 \pm 4,5$ mmHg, İKB/OAB değerlerinin ortalaması $\%50,9 \pm 15,9$ - $55,9 \pm 3,9$, EAA değerlerinin ortalaması 2249 ± 253.7 - 8793 ± 1283 arasında bulunmuş olup değerler deneyimizdeki parametrelerden yüksektir (8, 18, 142). Deneyimizde literatürle aynı cins, ağırlık ve yaşta sıçanlarla çalışılmasına rağmen İKB'ların ve diğer parametrelerin ortalamalarının düşük çıkmasının hayvanların barınma koşulları, ortamın sıcaklığı ve ortama adaptasyon süreci ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Eretil Yanıtların Grup İçi Değerlendirilmesi :

Kontrol, hiperkolesterolemi ve resveratrol grupları kendi içlerinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm voltajlardaki (2,5V, 5V, 7,5V) İKB, İKB/OAB, EAA değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Yani tüm voltajlarda aynı grup içerisinde benzer erektıl yanıtlar elde edildi. Genel olarak yapılan çalışmalarda grup içi voltajlar karşılaştırılmamakla beraber Bivalacqua ve arkadaşlarının diabetik sıçanlarda in vivo gen terapisi sonrası yaptığı bir çalışmada; elektriksel uyarı 1 dakika boyunca 15Hz'de 2-3 dakikalık bekleme süresi ile 2,5V, 5V ve 7,5V şiddetinde uygulanmış. Grup içi değerlendirmede 5V uyarıdaki İKB, İKB/OAB ve EAA değerlerinin istatistiksel olarak 2,5V uyarıdan daha yüksek olduğu saptanmış (158). Çoğu çalışmada voltaj şiddeti arttıkça erektıl yanıtların rakamsal değerinin arttığı saptanmıştır (159, 160, 161, 162).

Eretil Yanıtların Gruplar Arası Değerlendirilmesi :

Çalışmamızda 2,5V uyarıda İKB, İKB/OAB, EAA değerlerinde kolesterol ve resveratrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,0338$, $p < 0,0075$, $p < 0,01$). Ek olarak 5V uyarı ile sadece İKB/OAB değerlerinde resveratrol grubunda istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla beraber kontrol grubuna benzer sonuçlar alındı ($p > 0,05$), (Grafik 4). Özetle 2,5V uyarıda resveratrolün erektıl yanıtlar üzerine olumlu etkisi tüm parametrelerde gözlemlendi. Sonuç olarak resveratrolün sadece 2,5V uyarıda erektıl yanıtlar üzerine olumlu etkisini gördük fakat literatürde erektıl yanıt elde edilen çalışmalarda, bu yanıtın tüm voltajlarda olduğu vurgulanmıştır (159,160,161). Örneğin Kendirci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kontrol grubu ile kokain enjekte edilmiş sıçanların in vivo erektıl yanıtlarına bakılmıştır (159). 1 dakika boyunca 15 Hz'de her iki gruba 2,5V, 5V ve 7,5V uyarı verilmiştir. Uyarı araları 3-5 dakika olarak uygulanmıştır. Voltajların grup içi karşılaştırılması

yapılmamış fakat her iki grup kendi arasında karşılaştırıldığında 2,5V, 5V ve 7,5V'da IKB, IKB/OAB ve EAA değerlerinde kokain grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Bivalacqua ve arkadaşları diabetik sıçanlara in vivo adenoviral EC-SOD (ekstrasellüler süperoksit dismutaz) gen transferi yapmışlar, sonrasında voltaj bağımlı erektile yanıtları, korporal süperoksit anyon seviyesini ve kavernoza cGMP düzeylerini değerlendirmişler (158). Uyarı 1 dakika boyunca 15 Hz'de 2,5V, 5V ve 7,5V şiddetinde uygulanmış. Grup içi voltaj bağımlı erektile yanıtlar karşılaştırılmamıştır. EC-SOD gen transferi yapılan grupta kavernoza cGMP düzeyi ve total SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesi yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bu grupta erektile yanıtlar her üç voltajda da kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Başka bir çalışmada BCNCI (bilateral cavernous nevre crash injury) modelinde PARP (poli adenozin difosfat riboz polimeraz) inhibitörü kullanılarak voltaj bağımlı erektile yanıtlar değerlendirilmiştir (161). Bizim modelimizde olduğu gibi 2,5V, 5V, 7,5V şiddetinde IKB, IKB/OAB ve EAA değerlerinde PARP inhibitörü kullanılan grupta kontrol grubuna yakın sonuçlar bulunmuştur ve voltajla doğru orantılı olarak bu değerlerde rakamsal artış tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmaların ortak özelliği; elektriksel uyarının 1 dakika boyunca, 15Hz'de ve 2-5 dakikalık aralıklarla sırasıyla 2,5V, 5V ve 7,5V şiddetinde uygulanmasıdır.

Bizim deneyimizde ise elektriksel uyarı 10 dakikalık aralıklarla 20 Hz'de 1 milisaniye (ms) frekans ile uygulandı. Elektriksel uyarılar arasındaki 10 dakikalık bekleme süresi nedeniyle erektile yanıtların şiddetinin daha fazla olması beklenebilir. Ayrıca Hz ve frekansta farklılık elektriksel uyarı esnasında erektile yanıtları etkileyebilir mi sorusunu kendimize sorarsak literatürde bununla ilgili karşılaştırmalar fazla bulunmamaktadır. Sadece Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aterosklerotik sıçan modelinde elektriksel uyarı 50 saniye boyunca 5 ve 20 Hz'de 0,2 ms frekans ile 3V şiddetinde uygulanmış, 20 Hz'de IKB/OAB değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüş, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (161). Çalışmamızda 2,5V, 5V ve 7,5V şiddetindeki uyarılar hep aynı Hertz ve frekansta uygulandığı için tüm voltajlarda benzer sonuçlar alınması beklenebilir.

Çeşitli anestezi türlerinin ve ilaçların voltaj bağımlı erektile yanıtlar üzerine farklı etkileri olabilir mi sorusu akla gelebilir. Sıçanlarda erektile yanıtların (intrakavernoza basınçların) değerlendirildiği birçok çalışmada anestezi ilaç olarak pentobarbital (20-50 mg/kg, intraperitoneal) kullanılmış ve tüm voltajlarda yeterli yanıtlar elde edilmiştir (8,15,17,159,160,161). Bazı çalışmalarda ise bizim deneyimizde olduğu gibi üretan (1200 mg/kg) veya üretan + kloralo (450-100 mg/kg, intraperitoneal) verilmiş ve yine yeterli erektile yanıtlar elde edilmiştir (9,18,142).

Daha önce hiperkolesterolemiye bağlı ED birçok çalışmada ele alınmış olduğu için biz de çalışmamızda hiperkolesterolemik sıçan modelini seçtik. İnsanlardaki deneysel çalışmaların gelişmesi açısından sıçanlar birçok avantaja sahiptir. İlk olarak erkek sıçanlar insan seksüel aktivite durumuna davranışsal ve endokrinolojik olarak benzerlik göstermektedir. İkinci olarak kavernoza sinirinin kolay bulunup uyarı için hazırlanabilmesidir. Bu avantajlarına rağmen sıçanlarda ED modeli sınırlı sayıda çalışmada oluşturulmuştur. Bunun sebeplerinden biri de sıçanların kolesterol rezistan olması ve geleneksel yöntemlerle aterosklerozun zor gelişmesidir (163).

Çalışmamızda hiperkolesterolemik sıçan modelinde erektil fonksiyonların etkilendiğini ve resveratrolün in vivo koruyucu etkisini IKB, IKB/OAB, EAA parametrelerine bakarak ortaya koyduk. IKB, IKB/OAB, EAA parametreleri penil arterin ve korpus kavernoza düz kasının maksimum genişleme kapasitesini göstermektedir. Bu yapıların maksimum genişleme kapasitesi dokudaki NO miktarına göre farklılık göstermektedir. Hiperkolesterolemiye bağlı ED, sıçanlardaki deneysel modellerde L-NAME, NO inhibitörleri ya da kolesterol diyeti kullanılarak gösterilmiştir (164,165). Bunun yanında resveratrolün diğer vasküler yapılarda eNOS ekspresyonunu arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (166, 167, 168, 169). Bir önceki çalışmamızda tavşan kavernoza dokusunda hiperkolesterolemiye bağlı olarak oluşan azalmış eNOS ekspresyonunun koruyucu resveratrol tedavisi ile önemli ölçüde arttığını saptadık. Bu çalışmada resveratrolün erektil fonksiyonlar üzerindeki in vivo olumlu etkisini NO üzerinden yaptığını düşünmekteyiz. Hiperkolesterolemiye sekonder erektil yanıtların bozulması erken dönemde NO sentezi ve biyoyararlanımının azalmasına, uzun dönemde ise vasküler ve kavernoza yapıların değişimine bağlıdır. Bizim çalışmamızın eksikliği ilk olarak hiperkolesterolemiye bağlı moleküler değişikliklere bakılmamasıdır. İkincisi ise endotel fonksiyonlarının değerlendirilmemesidir. Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda %1 hiperkolesterolemik diyet ile oluşturulan ED’da 2. haftada torasik aortada endotel bağımlı gevşeme yanıtlarına bakılmış, kontrol grubuna benzer değerler elde edilmiştir (142). Gholami ve arkadaşları 6 ay süreyle %2’lik hiperkolesterolemik diyet uygulayarak nörojenik ve vasküler değişiklikleri sıçanlarda göstermişlerdir (164). Diğer yandan Park ve arkadaşları bizim modelimizde olduğı gibi %1’lik hiperkolesterolemik diyetle L-NAME ekleyerek 2 haftalık süreçte vaskülojenik ED’un geliştiğini göstermişlerdir (136). Sonraki çalışmalarımızda erektil yanıtları değerlendirirken aynı zamanda eNOS ekspresyonuna bakabilir ve endotel fonksiyonları değerlendirerek resveratrolün etki mekanizmasını daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyabiliriz.

Gelişen literatürde büyük damar hastalığıyla ED arasında gecikme zamanı olduğu ve ED'un bir marker gibi kullanılabileceği tariflenmiştir. Montorsi ve arkadaşları ED ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklamak için “arter boyutu” hipotezini gündeme getirmişlerdir (170). Aterosklerozun doğal eğiliminden dolayı farklı noktalardaki semptomlar nadiren aynı anda ortaya çıkar. Bu büyük damarların küçük damarlara göre aterosklerotik plakları daha iyi tolere edebilmesinin bir sonucudur. Diğer yandan ateroskleroz koroner damarları etkilediğinde genellikle penil arter zarar görmüştür. Dolayısıyla ED'un oluşmasını geciktirmek koroner damar hastalıklarından korunmakla eş anlamlı sayılabilir. Çalışmamızda sıçanlardaki hiperkolesterolemi modelinde resveratrol tedavisinin erektil yanıtlar üzerine koruyucu etkisi in vivo deneysel yöntemle gösterildi. Resveratrolün erektil yanıtlar üzerine olan bu olumlu etkisi in vivo olarak ilk defa ortaya konulmuş oldu. Böylelikle lipid profili üzerine olan olumlu etkileri ile birlikte resveratrolün özellikle vasküler risk faktörlerinin olduğu ED olgularında yararlı olabileceği düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

- 1) Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
- 2) Moreira ED Jr, Lbo CF, Diamant A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 2003;61: 431-436.
- 3) Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, Snyder SH, Burnett AL. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99
- 4) Musicki B, Burnett AL. eNOS function and dysfunction in the penis. *Exp Biol Med* 2006; 231: 154-165
- 5) Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, Davies MG, Hagen PO, Carson CC 3rd: Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *J Urol* 1994; 151: 198-205.
- 6) Azadzoi KM, Goldstein I: Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol* 1992; 147: 1675–1681.
- 7) Bakircioglu ME, Hsu K, El-Sakka A, Sievert KD, Lin CS, Lue TF: Effect of a Chinese herbal medicine mixture on a rat model of hypercholesterolemic erectile dysfunction. *J Urol* 2000; 164: 1798–1801.
- 8) Jae young et al. Penile erectile responses to electric stimulation are enhanced by a new phosphodiesterase type-5 inhibitor. *International Journal of Urology*. 2005 12 , 299-304
- 9) Spinal proerectile effect of oxytocin in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280: 1870-1877, 2001.
- 10) Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Mol Interv*. 2006 Feb;6(1): 36-47. Review.
- 11) Das, S. *et al*. Coordinated induction of iNOS–VEGF–KDR–eNOS after resveratrol consumption: a potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart. *Vascul. Pharmacol*. 42, 281–289(2005).
- 12) Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-B, activator protein-1, and apoptosis: potential

role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J. Immunol.* 2000; 164: 6509–6519

13) Yen GC, Duh PD, Lin CW. Effects of resveratrol and 4- hexylresorcol on hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic. Res.* 2003; 37: 509–514

14) Gumanova NG et al. Effect of antioxidants pQ510 and resveratrol on regulatory function of the endothelium in rats with modeled arterial hypertension. *Bull exp Biol Med.* 2007 Jun;143(6): 678-81

15) Zhou-Jun Shen, Hua Wang, Ying-Li Lu, Xie-Lai Zhou, Shan-Wen Chen and Zhao-Dian Chen et al. Gene transfer of vasoactive intestinal polypeptide into the penis improves erectile response in the diabetic rat. 2005 *Bju Int.* 95, 890 – 894

16) Wen-Fei Chiou, James Chen & Chieh-Fu Chen. Relaxation of corpus cavernosum and raised intracavernous pressure by berberine in rabbit. *British Journal of Pharmacology* (1998) 125, 1677 ± 1684.

17) RhoA_Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: A mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction

18) Ersin Bal et. al. Restraint Stress Impairs Erectile Responses In Rats. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2009, 217, 239-242

19) NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *Jama*, 1993; 270: 83-90.

20) 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.

21) 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.

22) Wessells H, Lue TF, McAninch JW: Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. *J Urol* 1996; 156:995-997.

23) Campbell-Walsh Urology: sekizinci baskı, sayfa 74

24) Hsu GL, Brock GB, Martinez-Pineiro L ve ark. The three-dimensional structure of the tunica albuginea: anatomical and structural levels. *Int J Impot Res* 1992; 4: 117-132

25) Brock G, Hsu G-L, Nunes L ve ark. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and in Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157:276-281

26) Campbell-Walsh Urology: sekizinci baskı, sayfa 1593

27) Anderson KE, Wagner G: Physiology of erection. *Physiol Rev* 1995; 75:191-236

- 28)** Nitahara KS, Lue TF: “Microscopic anatomy of the penis” in Textbook of erectile dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors (ISIS Medical Media, Oxford, 1999)
- 29)** Chuang AT, Steers WD: “Neurophysiology of penile erection” in Textbook of erectile dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), sayfa 59-72.
- 30)** Carrier S, Brock G, Kour NW ve ark. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993; 42: 468-481
- 31)** 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: 1590-1595.
- 32)** Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG 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.
- 33)** Lerner SE, Melman A, Christ GJ. A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. *J Urol* 1993; 149: 1246-1255.
- 34)** Lue TF, Tanagho EA. Hemodynamics of erection. Baltimore: Williams&Wilkins, sayfa 28-38, 1992
- 35)** Zhao W, Christ GJ. 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.
- 36)** Kirkeby HJ, 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.
- 37)** Newman HF, Tchertkoff V. Penile vascular cushions and erection. *Invest Urol* 1980; 18: 43-45.
- 38)** Lue TF. 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 ve ark. Philadelphia: Saunders, vol. 38, pp. 1157-1170., 1998
- 39)** Tejada IS. In the physiology of erection, signposts to impotence. *Contemporary Urol* 1992; 7: 52-58.
- 40)** Andersson KE. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 417-450.
- 41)** Mills TM, Chitaley K, Lewis RW. Vasoconstrictors in erectile physiology. *Int J Impot Res* 2001; 13 Suppl 5: S29-34.
- 42)** Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod* 1995; 52: 485-489.

- 43) 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.
- 44) Giuliano FA, Rampin O, Benoit G ve ark. Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 747-766.
- 45) Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997; 157: 320-324.
- 46) 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.
- 47) Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995; 9: 1319-1330.
- 48) Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM ve ark. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of korpus kavernozum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 843-850.
- 49) Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA ve ark. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the korpus kavernozum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90-94.
- 50) Chitaley K, Webb RC, Mills TM. RhoA/Rho-kinase: a novel player in the regulation of penile erection. *Int J Impot Res* 2001; 13: 67-72.
- 51) Wu X, Haystead TA, Nakamoto RK 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.
- 52) Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: Report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res* 1999;11:141-143
- 53) Michal V, Ruzbarsky V. Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes. In Zorgniotti AW, Rossi G (eds): *Vasculogenic impotence: Proceedings of the First International Conference on Korpus kavernozum Revascularization*. Springfield,111, Charles C Thomas, 1980, pp 113-119.
- 54) Azadzo KM, Goldstein I. Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol*1992; 147: 1675-1681
- 55) Azadzo KM, Park K, Andry C ve ark. Relationship between cavernosal ischemia and corporal veno-occlusive dysfunction in an animal model. *J Urol* 1997;157:1011-1017

- 56)** Nehra A, Azadzoï KM, Moreland RB ve ark. Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159: 2229-2236
- 57)** Azadzoï KM, Goldstein I, Sroky MB ve ark. Mechanisms of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;160:2216-2222
- 58)** Abicht JH. Testing the autonomic system. In: Jonas U, Thon WF, Stief CG, editors. *Erectile dysfunction*. Berlin: Springer Verlag 1991 187-194
- 59)** Aboseif S, Shinohara K, Borirakchanyavat S ve ark. The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. *Br J Urol* 1997; 80:918-922
- 60)** Sachs BD, Meisel RL. The physiology of male sexual behavior. In: Knobil E, Neill JD, Ewing LL, ve ark ed. *The Physiology of Reproduction*, New York: Raven Press; 1988:1393-1423
- 61)** Wermuth L, Stenager E. Sexual aspects of Parkinson's disease. *Semin Neurol* 1992; 12:125-127
- 62)** Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Gen Intern Med* 1993; 8:517-521
- 63)** Granata AR, Rochira V, Lerchl A ve ark. Relationship between sleep-related erections and testosterone levels in men. *J Androl* 1997; 18:522-527.
- 64)** Mills TM, Stopper VS, Wiedmeier VT: Effects of castration and androgen replacement on the hemodynamics of penile erection in the rat. *Biol Reprod* 1994; 51:234-238.
- 65)** Penson DF, Ng C, Cai L, ve ark: Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod* 1996; 55:567-574.
- 66)** Wespes E, Amar E, Hatzichristou F ve ark: *EAU Guidelines on erectile dysfunction*, 2006 edition
- 67)** Anafartalar K, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji*, Üçüncü baskı, s1031-1038.
- 68)** Neal CR, Michel CC. Transcellular openings through microvascular walls in acutely inflamed frog mesentery. *Exp Physiol* 1992;77:917-20
- 69)** Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium - derived relaxing factor. *Nature* 1987;327: 524-26
- 70)** Gardiner SM, Campton AM, Benett T ve ark. Regional hemodynamic changes during oral ingestion of N- monomethyl-L-Arginin methyl ester in conscious Brattleboro rats. *Br J Pharmacol* 1990;101:10-12

- 71) Pahl U, Holtz J, Busse R ve ark. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986;8: 27-44
- 72) Fishman AP. Endothelium: a distributed organ of diverse capabilities. *Ann NY Acad Sci* 1982; 401: 1–8.
- 73) Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redoxactivated forms. *Science* 1992; 258: 1898–1902
- 74) Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 3203–3207.
- 75) Fitz Gerald GA, Pedersen AK, Patrono C. Analysis of prostacyclin and thromboxane biosynthesis in cardiovascular disease. *Circulation* 1983; 67: 1174–1177
- 76) Stamler JS, Vaughan DE, Loscalzo J. Synergistic disaggregation of platelets by tissue-type plasminogen activator, prostaglandin E₁, and nitroglycerin. *Circ Res* 1989; 65: 796–804.
- 77) Garland CJ, Plane F, Kemp BK, Cocks TM. Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16:23–30
- 78) Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356–363.
- 79) Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994; 344: 852–854
- 80) Pigazzi A, Heydrick S, Folli F, Benoit S ve ark. Nitric oxide inhibits thrombin receptor-activating peptide-induced phosphoinositide 3-kinase activity in human platelets. *J Biol Chem* 1999; 274: 14368–14375
- 81) Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4651–4655
- 82) De Caterina R, Libby P, Peng HB, ve ark. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96: 60–68
- 83) Marks DS, Vita JA, Folts JD ve ark. Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide. *J Clin Invest* 1995; 96: 2630–2638
- 84) Grag UC, Hassid A. Nitric oxide (NO) and 8-bromo-cyclic GMP inhibits mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1974–1978
- 85) Fukuo K, Inoue T, Morimoto S ve ark. Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 669–672.

- 86)** Mendelsohn ME, O'Neill S, George D, Loscalzo J. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine. *J Biol Chem* 1990; 265:19028–19034
- 87)** Simari RD, San H, Rekhter M ve ark. Regulation of cellular proliferation and intimal formation following balloon injury in atherosclerotic rabbit arteries. *J Clin Invest* 1996; 98: 225–235
- 88)** Garcia-Cardena F, Fan R, Stern DF, Liu J ve ark. Endothelial nitric oxide synthase is regulated by tyrosine phosphorylation and interacts with caveolin-1. *J Biol Chem* 1996; 271: 27237–27240
- 89)** Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 1–14
- 90)** Herbert C. Stry. Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2000, 20: 1177–1178.
- 91)** Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B et al. Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Aug; 19(8): 1819-1824
- 92)** Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999 Jun 10, 340(23):1801-1811.
- 93)** Schieken RM. The management of the family at high risk for coronary heart disease. *Cardiol Clin.*; 1989 May; 7(2):467-77,
- 94)** Türk Kardiyoloji Derneği. Koroner kalp hastalığından korunma ve tedaviye ilişkin ulusal kılavuz. III. Baskı, 1998.
- 95)** Cox D.A. and Cohen M.L.: Effects of oxidized low density lipoprotein on vascular contraction and relation. Clinical and Pharmacological implications in atherosclerosis, *Pharmacological Review*, 1996; 48 (1), 3-15.
- 96)** Goodman and Gilman's ; The pharmacological Basis of Therapeutics, 10 ed, Hardman G.J. And Limbird L.E. 2001
- 97)** Wu J.M. Wang Z., Hsieh J.C. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic present in red wine. *Int J. Molecular Medicine*. 2001; 8,3-17.
- 98)** TTB, İzmir Tabip Odası, Tıpta Temel Bilimler Kolu, Sonbahar Okulu. Endotel, 16-21 Ekim 1994, Seferihisar-İzmir

- 99)** Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD ve ark. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58: 783–789
- 100)** Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391–401
- 101)** Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652–662
- 102)** Adams MR, Robinson J, McCredie R ve ark. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 123–127
- 103)** Cernacek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161:562–567
- 104)** Lopez JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD. Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1113–1118
- 105)** Blair A, Philip W. Shaul, Ivan S ve ark. Oxidized Low Density Lipoprotein Displaces Endothelial Nitric-oxide Synthase (eNOS) from Plasmalemmal Caveolae and Impairs eNOS activation. *The Journal Of Biological Chemistry*; 1999Vol. 274, No. 45, Issue of November 5, pp. 32512–32519
- 106)** Adams MR, Kinlay S, Blake GJ, Orford JL ve ark. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: mechanisms in the genesis of ischemic syndrome. *Annu Rev Med* 2000; 51: 149–167
- 107)** Arnman V, Nilsson A, Stemme S, Risberg B ve ark. Expression of plasminogen activator inhibitor 1 mRNA in healthy, atherosclerotic and thrombotic human arteries and veins. *Thromb Res* 1994; 76: 487–499
- 108)** Hamsten A. Hemostatic function and coronary disease. *N Engl J Med* 1991; 332: 677–678
- 109)** Szczeklik A, Musial J, Undas A ve ark. Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 948–954
- 110)** Davi G, Ganci A, Aversa M ve ark. Thromboxane biosynthesis, neutrophil and coagulation activation in type IIa hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1015–1019

- 111) Fleming I, Busse R. Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovascular Res* 1999; 43: 532–541
- 112) Paul B, Masih I, Deopujari J, Charpentier C. Occurrence of resveratrol and pterostilbene in age-old darakchasava, an Ayurvedic medicine from India. *J. Ethnopharmacol.* 1999; 68: 71–76
- 113) Vastano BC, Chen Y, Zhu N, Ho CT ve ark. Isolation and identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum*. *J. Agri. Food Chem.* 2000; 48: 253–256
- 114) Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production and role in disease prevention. *J. Clin. Lab. Anal* 1997; 11: 287-313
- 115) St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to consumption of wine. *Lancet*; 1979; 1: 1017-1020
- 116) Renoud S.C. Geuguen R, Schenker J. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998; 9: 184-188
- 117) Law M, Wald N. Why hearth disease mortality is low in France: The time lad explanation. *Br. Med J* 1999;318: 1471-1476
- 118) Renoud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradoxfor coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339:1523-1526
- 119) Koop P. Resveratrol a phytoostrohen found in red wine. A possible explanation for the conundrim of the “French paradox”. *Euro J Endo* 1998; 138:619-620
- 120) Wu JM, Wang Z, Hseih JC. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic present in red wine. *Int J. Molecular Medicine.* 2001; 8:3-17
- 121) Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J. Immunol.* 2000; 164: 6509–6519
- 122) Yen GC, Duh PD, Lin CW. Effects of resveratrol and 4- hexylresorcol on hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic. Res.* 2003; 37: 509–514
- 123) Kirk RI, Deitch JA, Wu JM, Lerea KM. Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet in whole blood. *Blood Cells Mol Dis*; 2000: 26(2):144-50
- 124) Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000; 66: 663– 73

- 125)** Belguendouz L, Fremont L, Gozzelino MT. Interaction of transresveratrol with plasma lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1998; 55:811–816
- 126)** Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E ve ark. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341:454– 7
- 127)** Kerry NL, Abbey M. Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro. *Atherosclerosis* 1997; 135:93– 102
- 128)** Wang Z, Huang Y, Zou J, Cao K ve ark. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med* 2002; 9:77– 9.
- 129)** Rotondo S, Rajtar G, Manarini S, Celardo A, Rotillo D, de Gaetano G ve ark. Effect of trans-resveratrol, a natural polyphenolic compound, on human polymorphonuclear leukocyte function. *Br J Pharmacol* 1998; 123:1691 –1619
- 130)** Lin MT, Yen ML, Lin CY, Kuo ML. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation. *Mol Pharmacol* 2003; 64:1029– 36
- 131)** Pendurthi UR, Rao LV. Resveratrol suppresses agonist-induced monocyte adhesion to cultured human endothelial cells. *Thromb Res* 2002; 106:243– 8
- 132)** Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine or other grape products. *Am J Physiol* 1993; 265: 774–748
- 133)** Klinge CM, Risinger KE, Watts MB, Beck V, Eder R, Jungbauer A. Estrogenic activity in white and red wine extracts. *J Agri Food Chem* 2003; 51: 1850–1857
- 134)** Orallo F, Alvarez E, Camina M, Leiro JM, Gomez E, Fernandez P. The possible implication of trans-Resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol Pharmacol* 2002; 61(2):294-302
- 135)** Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Kim S ve ark. Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. *Circulation* 2000; 22;101(7):805-11
- 136)** K Park, H Son, SW Kim and J-S Paick. Initial validation of a novel rat model of vasculogenic erectile dysfunction with generalized atherosclerosis. *International Journal of Impotence Research* (2005), 1–7
- 137)** Ganz P. Erectile Dysfunction: Pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2005
- 138)** Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Eng J Med* 1989;321:1648-1659

- 139)** Azadzoi KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium dependent relaxation of rabbit korpus kavernoza smooth muscle. *J Urol* 1991;146: 238- 240
- 140)** Kim SC, Kim IK, Lee MY, Uhm DY. Relaxation responses of cavernous smooth muscles to vasodilators in impotent patients with hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia. *Kor J Androl* 1995;13: 95-101
- 141)** Kim SC, Kim IK, Seo KK, Baek KJ, Lee MY. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res* 1997;25: 341-346
- 142)** Demir O, Murat N, Soner BC, Demir T, Bal E, Can E, Gidener S, Esen AA. Acute effects of hypercholesterolemic diet on erectile responses in rats. *Urol int.* 2010 Mar 12
- 143)** Suanarunsawat T, Devakul Na Ayutthaya W, Songsak T, thirawarapan S, Pongshompoo S. Antioxidant Activity and Lipid-Lowering Effect of Essential Oils Extracted from *Ocimum sanctum* L. Leaves in Rats Fed with a High Cholesterol Diet. *J Clin Biochem Nutr.* 2010 Jan;46(1): 52-9. Epub 2009 Dec 29.
- 144)** Cheik NC, Rossi EA, Guerra RL, Tenorio NM, Oller do Nascimento CM, Viana FP, Manzoni MS, Carlos IZ, Leao Silva P, Vendramini RC, Damaso AR. Effects of a ferment soy product on the adipocyte area reduction and dyslipidemia control in hypercholesterolemic adult male rats. *Lipids health Dis.* 2008 Dec 16; 7:50.
- 145)** Manzoni MS, Rossi EA, Carlos IZ, Vendramini RC, Duarte AC, Dâmaso AR. Fermented soy product supplemented with isoflavones affected fat depots in juvenile rats. *Nutrition.* 2005 Oct;21(10):1018-24.
- 146)** Yokogoshi H, Oda H. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *Amino Acids.* 2002;23(4):433-9.
- 147)** Kim MH, Granger DN, Haris NR. Mediators of CD18/P-selectin-dependent constriction of venule-paired arterioles in hypercholesterolemia. *Mikrovasc Res.* 2007 Mar;73(2): 150-5. Epub 2006 Dec 8.
- 148)** Mashimo T, Ogawa H, Cui ZH, Harada Y, Kawakami K, Masuda J, Yamori Y, Nabika T. Comprehensive QTL analysis of serum cholesterol levels before and after a high-cholesterol diet in SHRSP. *Physiol Genomics.* 2007 Jul 18;30(2): 95-101. Epub 2007 Mar 13.
- 149)** Yokozawa T, Cho EJ, Sasaki S, Satoh A, Okamoto T, Sei Y. The protective role of Chinese prescription Kangen-karyu extract on diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Biol Pharm Bull.* 2006 Apr; 29(4): 760-5.

- 150)** Slowing K, Ganado P, Sanz M, Ruiz E, Tejerina T. Study of garlic extracts and fractions on cholesterol plasma levels and vascular reactivity in cholesterol-fed rats. *J Nutr.* 2001 Mar;131(3s):994S-9S.
- 151)** Ziaee A, Zamansoltani F, Nassiri-Asl M, Abbasi E. Effects of rutin on lipid profile in hypercholesterolaemic rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Mar;104(3): 253-8. Epub 2009 Jan 20.
- 152)** Miura D, Miura Y, Yagasaki K. Hypolipidemic action of dietary resveratrol, a phytoalexin in grapes and red wine, in hepatoma-bearing rats. *Life Sci* 2003; 73(11):1393-400
- 153)** Rimando AM, Nagmani R, Feller DR, Yokoyama W. Pterostilbene, a new agonist for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform, lowers plasma lipoproteins and cholesterol in hypercholesterolemic hamsters. *J Agric Food Chem* 2005; 4;53(9):3403-7
- 154)** Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Koneru S, Juhasz B ve ark. Statin and resveratrol in combination induces cardioprotection against myocardial infarction in hypercholesterolemic rat. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42(3):508-516
- 155)** Wang Z, Zou J, Cao K, Hsieh TC ve ark. Dealcoholized red wine containing known amounts of resveratrol suppresses atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits without affecting plasma lipid levels. *Int J Mol Med* 2005; 16(4):533-40
- 156)** Wilson T, Knight TJ, Beitz DC, Lewis DS ve ark. Resveratrol promotes atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Life Sci* 1996; 59(1):15-21.
- 157)** Soner BC, Murat N, Demir O, Guven H, Esen A, Gidener S. Evaluation of vascular smooth muscle and corpus cavernosum on hypercholesterolemia. Is resveratrol promising on erectile dysfunction? *Int J Impot Res.* 2010 Jul;22(4):227-33. Epub 2010 Jul 1.
- 158)** Bivalacqua TJ, Kendirci M, Champion HC, Hellstrom WJ, Andersson KE, Hedlund P. Dysregulation of cGMP-dependent protein kinase 1 (PKG-1) impairs erectile function in diabetic rats: influence of in vivo gene therapy of PKG1alpha. *BJU Int.* 2007 Jun;99(6):1488-94. Epub 2007 Mar 12.
- 159)** Kendirci M, Pradhan L, Trost L, Gur S, Chandra S, Agrawal KC, Hellstrom WJ. Peripheral mechanisms of erectile dysfunction in a rat model of chronic cocaine use. *Eur Urol.* 2007 Aug;52(2):555-63. Epub 2007 Mar 20.
- 160)** Bivalacqua TJ, Usta MF, Kendirci M, Pradhan L, Alvarez X, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Superoxide anion production in the rat penis impairs erectile function in diabetes: influence of in vivo extracellular superoxide dismutase gene therapy. *J Sex Med.* 2005 Mar;2(2):187-97; discussion 197-8.

- 161)** Kendirci M, Zsengellér Z, Bivalacqua TJ, Gur S, Usta MF, Chen M, Szabó C, Hellstrom WJ. Poly(Adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition preserves erectile function in rats after cavernous nerve injury. *J Urol*. 2005 Nov;174(5): 2054-9.
- 162)** Park K, Lee DG, Kim SW, Paick JS. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase in rat penile tissue: reduced enzyme activity is responsible for erectile dysfunction in a rat model of atherosclerosis. *Int J Import Res*. 2009 Jul-Aug;21(4): 228-34. Epub 2009 Jun 18.
- 163)** Ritskes-Hoitinga J, Beynen AC: Atherosclerosis in the rat. *Artery* 1988; 16: 25–50.
- 164)** Gholami SS, Rogers R, Chang J, Ho HC, Graziottin T, Lin CS, Lue TF: The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. *J Urol* 2003; 169: 1577-1581.
- 165)** Kang KK, Yu JY, Yoo M, Kwon JW: The effect of DA-8159, a novel PDE5 inhibitor, on erectile function in the rat model of hypercholesterolemic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005; 17: 409-416.
- 166)** Wallerath T, Li H, Godtel-Ambrust U, Schwarz PMat al. A blend of polyphenolic compounds explains the stimulatory effect of red wine on human endothelial NO synthase. *Nitric Oxide* 2005; 12(2):97-104
- 167)** Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H ve ark. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 25;107(11):78-9
- 168)** Liu ZP, Song Y, Liu ZQ, Zhang XP. Preventive effect of trans-resveratrol on hypertension-induced cardiac hypertrophy in partially nephrectomized rats. *Wei Sheng Yan Jiu* Nov 2005;34(6):756-8.
- 169)** Liu Z, Song Y, Zhang X, Liu Zve ark. Effects of trans-resveratrol on hypertension-induced cardiac hypertrophy using the partially nephrectomized rat model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* Dec 2005;32(12):1049-54.
- 170)** Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC: Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003, 44:352-354.