

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**HİPERTANSİF ERKEK HASTALARDA
NEBİVOLOL'UN
EREKTİL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Gökhan GÜNGÖR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından "1105-TU-05" proje numarası ile desteklenmiştir.

2006 - ISPARTA

KABUL ve ONAY

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Tarihi:

**Tez Danışmanı: Prof Dr. M. Tuğrul SEZER
SDÜTF İç Hastalıkları ABD Başkanı**

**Üye: Prof Dr. Mehmet İŞLER
SDÜTF İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD Öğretim Üyesi**

**Üye: Prof. Dr. M. Numan TAMER
SDÜTF İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD Öğretim Üyesi**

**Üye: Doç. Dr. Ş. Ercan TUNÇ
SDÜTF İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD Öğretim Üyesi**

**Üye: Doç. Dr. H. Şenol COŞKUN
SDÜTF İç Hastalıkları AD, Onkoloji BD Öğretim Üyesi**

ONAY: Bu uzmanlık Tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN
DEKAN**

ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim sırasında engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanarak yetişmemi sağlayan başta tez danışmanım Saygıdeğer Hocam Sayın Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER'e, asistanları olmaktan ziyadesiyle mutlu olduğum çok müstesna hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet İŞLER ve Sayın Prof. Dr. M. Numan TAMER'e ve diğer tüm öğretim üyelerimiz ile büyük bir uyum içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma sonsuz şükranlarımı arz ederim.

Yine tez çalışmam esnasında her konuda destek ve bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Orhan OYAR, Prof. Dr. Hakkı PERK, Prof. Dr. Namık DELİBAŞ, Yrd. Doç. Dr. Sedat SOYUPEK, Yrd. Doç. Dr. Bahattin BAYKAL, Dr. Ercan BAŞ, Dr. Murat DEMİR ve Dr. Recep SÜTÇÜ'ye müteşekkirim.

Yaşamım ve asistanlık hayatım boyunca hep yanımda olan Sevgili Anneciğim, Babacığım ve kardeşim ile ailemin tüm diğer fertlerine de teşekkür eder, hürmetle ellerinden öperim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erektıl Fonksiyonlar	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Ereksiyonun Fizyolojisi	4
2.1.2.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi	4
2.1.2.1.1. Penisin Arteriyel Dolaşımı	5
2.1.2.1.2. Penisin Venöz Drenajı	6
2.1.2.1.3. Penisin İnnervasyonu	7
2.1.2.2. Seksüel Fonksiyonda Rol Oynayan Beyin Merkezleri ve Supraspinal Yollar	8
2.1.2.3. Ereksiyonda Nörojenik Mekanizmalar	9
2.1.2.4. Ereksiyonda Vasküler Mekanizmalar	9
2.1.2.5. Ereksiyonda Hormonların Rolü	10
2.1.2.6. Ereksiyonda Nörotransmitterlerin Rolü	11
2.1.3. Erektıl Disfonksiyon	13
2.1.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	13
2.1.3.2. Sınıflama	14
2.2. Nitrik Oksid	21
2.2.1. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri	21
2.2.2. Nitrik Oksid Sentetaz (NOS)	22
2.2.2.1. Yapısal İzofomlar (cNOS)	22
2.2.2.2. İndüklenebilir İzofomlar (iNOS)	23
2.2.3. Nitrik Oksid Sentetaz İnhibitörleri	23
2.2.4. Nitrik Oksid Ölçümü	24
2.2.5. Nitrik Oksidin Etkileri	24
2.3. Nebivolol	26
2.3.1. Kimyasal Özellikler	26
2.3.2. Nebivolol'ün Farmakodinamiği	27
2.3.2.1. Nitrik Oksid Salınımının Modülasyonu	27
2.3.2.2. Nebivolol'ün β Reseptör Seçiciliği	28
2.3.3. Nebivolol'ün Farmakokinetiği	29
2.3.3.1. Emilim	29
2.3.3.2. Metabolizma ve Atılım	29
2.3.3.3. Diğer Farmakokinetik Özellikler	29
2.3.4. Klinik Etkinlik	30
2.3.5. Yan Etkiler	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Hastalar	32
3.2. Anamnez, Fizik Muayene ve Özel Testler	32
3.3. Erektıl Disfonksiyonlu Hastaların Sınıflandırılması	34

3.4. Çalışma Dizaynı.....	37
3.5. Dahil Edildikten Sonra Çalışmadan Çıkarılma Ölçütleri.....	38
3.6. Laboratuvar Parametreleri, Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	39
3.7. Nitrik Oksit Düzeylerinin Hesaplanması	39
3.7.1. Nitrat / Nitrit Tayini Prensipleri.....	39
3.7.2. Nitrat / Nitrit Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Malzemeler	40
3.7.3. Total Nitrat ve Nitrit Ölçümü.....	40
3.8. Kan Basıncı Ölçümleri.....	41
3.9. İstatistiksel Analizler.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hastaların Özellikleri	42
4.2. Kan Basıncı ve Nabız Üzerine Etkiler	43
4.3. Plazma NO Düzeyine Etkiler	45
4.4. Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkiler.....	46
4.5. Korelasyon Analizleri	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	50
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BH4	: Tetrahidrobiyopterin
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenilat monofosfat
cGMP	: Siklik guanilat monofosfat
cNOS	: Konstitüsyonel Nitrik Oksid Sentetaz
Cmax	: Maksimum konsantrasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
ED	: Erektıl Disfonksiyon
EDRF	: Endotel kaynaklı relaksan faktör
FAD	: Flavın adenin dinükleotid
FMN	: Flavın mononükleotid
FT3	: Serbest T3
FT4	: Serbest T4
Hb	: Hemoglobin
Fe-S	: Demir-sülfür
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GnRH	: “Gonadotropin Releasing Hormon”
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
İIEF-5	: “International Index of Erectile Function Test”
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksid Sentetaz
LH	: Luteinizan Hormon
L-NAME	: N ^G -nitro-L-arjinin metilester
L-NMMA	: L- Nitro-monometilarginin
MIF	: Migrasyon İnhibitör Faktör
MPOA	: Medial Preoptik Alan
mmHg	: Milimetre Cıva
µM	: Mikromolar
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NANC	: Non-adrenerjik, non-kolinerjik
NHSLs	: “National Health and Social Life Survey”
NNA	: Nitro-arjinin
NO	: Nitrik Oksid
NOS	: Nitrik Oksid Sentetaz
NO₂⁻	: Nitrit
NO₃⁻	: Nitrat
O₂	: Oksijen
PGF₂	: Prostoglandin F ₂
PDEs	: Fosfodiesterazlar
RS-NO	: S-nitrozotiol

SEP	: “Sexual Encounter Profile”
SVO	: Serebrovasküler Olay
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid

1. GİRİŞ

Eretil Fonksiyonlar bireylerin yaşam kalitesiyle ilişkilidir. Yapılan araştırmalar ve klinik gözlemler, herhangi bir nedenle eretil fonksiyonlarda azalma ya da eretil disfonksiyon (ED) olan olgularda, yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini göstermektedir.

Erkeklerde sağlıklı bir cinsel yaşam için penisin, kompleks uyarı ve sistemlerin etkisiyle sertleşmesi (tümesans), bu oluşan sertliğin de cinsel ilişkiyi başlatabilecek ve bunu devam ettirebilecek kalitede (rijidite) olması gereklidir. Bunun için de, nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal bir bütünlük gerekmektedir.

Eretil Disfonksiyon, işte bu bütünlüğün herhangi bir yerinde ya da birkaçında gelişen anormallikler sonucu, normal bir ereksiyon elde edememe veya bir ereksiyon elde edebilme, fakat tam bir seksüel aktivite için yeterli süre tutamama arasındaki yelpaze içinde kendini gösterir (1).

Daha önceki yıllarda impotans olgularının % 90' ında nedenin psikojenik olduğu savunulurken, günümüzdeki çalışmalar organik nedenlerin, medikal hastalık ve ilaçların daha büyük bir grubu oluşturduğunu desteklemiştir. Yaklaşık olarak hastaların % 80'inde impotans ilaç veya organik hastalıklardan kaynaklanmakta, diğer % 20'sinde ise psikojenik nedenler etken olmaktadır (2-4).

Medikal hastalıklar içinde, vasküler oklüziv hastalık ve ateroskleroz ile ilişkili hastalıklar en yaygın ED sebebidir. Penil arteriografik çalışmalarda, vasküler oklüziv hastalığı olan vakaların % 51'inde impotans olduğu rapor edilmiştir (5-8).

Birbirleri ile sıkı ilişkili olan vasküler hastalıklar, özellikle de ateroskleroz, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) impotansın en sık üç sebebidir (9).

Bir impotans sebebi olan HT'de, hastalık süresi arttıkça impotans insidensi de artmaktadır. Normotansiflerle karşılaştırıldığında, hipertansiflerde ED daha sık görülmektedir (10-12). Esasında HT' de, vasküler komplikasyonların impotans ile sonuçlandığı aşıkardır.

Hipertansiyonun kendisi ED'ye yol açmakla beraber, sıklıkla kullanılan antihipertansifler de ED sebebidir (13-16). β -blokörler, metilopa, klonidin, rezerpin, tiazid grubu diüretikler, spirinolaktonun çeşitli mekanizmalarla ED'ye yol açabilecekleri bilinmektedir.

Eğer antihipertansif ajanlar hastalarda ED'ye yol açar, ya da ED'yi artırırsa yaşam kalitesi bozulur ve bu durum seksüel aktif bireylerde tedavinin önünde bir engel oluşturabilir (17-20).

ED'ye yol açan β -blokör ilaçlar, bunu muhtemelen sempatik aktivitede baskılanma (17), sedasyon, uyku bozukluğu, depresyon gibi yan etkileri nedeniyle yapmaktadırlar. Sempatik sinir sistemi, ereksiyon ve ejakülasyonun entegrasyonunda, Luteinizan Hormon (LH) sekresyonu regülasyonunda, testesteron salınımının stimülasyonunda görev almaktadır (21).

Son zamanlarda ortaya çıkan bir β -blokör olan Nebivolol'un Nitrik Oksit (NO) sistemi aktivasyonu aracılığıyla arter ve venlerde doğrudan vazodilatör etki gösterdiği bildirilmiştir (22,23), ve NO'ya bağlı vazodilatasyon Nebivolol ile sağlanabilmekte, ancak alprenolol, nadolol, propranolol, karvedilol, seliprolol gibi diğer β -blokörler ile sağlanamamaktadır (24).

Günümüzdeki araştırmacıların çoğu, NO'nun nonadrenerjik-nonkolinerjik nörotransmitter olarak endotelden salındığını ve penil ereksiyonu uyaran temel nörotransmitter olduğunu kabul etmektedirler. NO siklik guanilat monofosfat (cGMP) yapımını artırmakta ve bu da penil kavernoöz sinüs ve penil vasküler düz kaslarda gevşeme sonucu ereksiyon sağlamaktadır. (25-33). Bir başka deyişle kaynağı ne olursa olsun, NO ereksiyonun ana nörotransmitteri olarak gözükmektedir.

Bütün bunlar göz önüne alındığında Nebivolol, diğer β -blokörlerden farklı olarak, ereksiyonun ana mediatörü olan NO salınımını artırdığından, erektil fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olabilir, ya da en azından diğer β -blokörler gibi impotansa yol açmayabilir.

Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada, Nebivolol'un, hem ED'li hem ED'siz hipertansif erkeklerde kullanılmasının, erektil fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve bunun başka bir β -blokör olan metoprolol ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erektıl Fonksiyonlar

Ereksiyon, penisin sertleşmesidir ve birtakım kompleks olaylar sonucu gelişir.

Ereksiyon oluşması için, psikojenik ve duysal uyarıları bütünleştirerek sempatik sinir sistemine aktaran bütün bir santral sinir sistemine, normal bir hipotalamo-hipofizer aksa ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, genişleme yeteneğini yitirmemiş ve aynı zamanda açık arter kan akımına ve kanla dolduğunda genişleyebilen normal korpus kavernozum sinüs sistemine, ereksiyon sırasında penisten geri kan kaçışını engelleyen kompetan bir venöz drenaj sistemine sahip normal bir penis gereklidir. Anlaşılacağı gibi ereksiyon, psişik, nörolojik, hormonal, ürogenital ve vasküler bütünlük varlığında gelişmektedir.

2.1.1. Tarihçe

Ereksiyon ve ED'nin ilk tanımı milattan önce 2000 yıllarına kadar gitmektedir ve Mısır papirüslerinde de yazılıdır. Aristo, penil ereksiyon sırasında 3 sinir dalının penise ruh ve enerji taşıdığını ve ereksiyonun hava girişi ile sağlandığını belirtmiştir (34). Leonardo da Vinci 1504'te asılan erkeklerin penislerinde çok miktarda kan olduğunu bildirmiştir. Ancak yazıları 20. yüzyılın başlarına kadar gizli tutulmuştur. 1585'te Ambroise penisin arter, ven, sinir, kas ve ligamentlerden oluştuğunu bildirmiştir. "Erkek arzu ile yanıp tutuştuğunda, kan penise dolarak ereksiyona neden olur" fikri 1718'de Dionis tarafından vurgulanmıştır (34). Ancak penisin, yalnızca erkeğin cinsel arzusu ile sertleşmediğini Leonardo da Vinci şu sözlerle ifade etmiştir; "Penis, onu isteğiyle büyötmek ya da küçölmek isteyen sahibinin emrine uymaz. Halbuki, sahibi uyurken özğürce sertleşir. Hayal gücünüzü biraz zorlamayla, penisin kendi akılı olduğı söylenmelidir"(35).

Tarihsel süreçte birçok teoriler ortaya konya da erektıl fizyoloji hakkındaki güncel bilgiler 1980-90'larda elde edilmiştir. Arteriyel ve venöz kan akımını regöle eden düz kasların rolü, ereksiyonun hemodinamisi, sinirsel kontrolün anlaşılması,

NO'nun ereksiyonda ana nörotransmitter olduğunun ve fosfodiesterazların (PDEs) penisi flask duruma getirdiğinin anlaşılması son 20 yıl içerisinde gelişmiştir.

2.1.2. Ereksiyonun Fizyolojisi

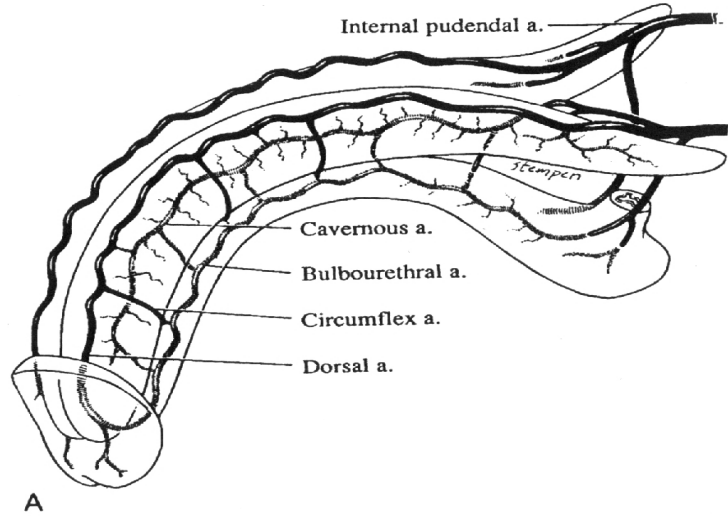
Yukarıda belirtildiği gibi son derece karmaşık olaylar sonucu oluşan ereksiyon için, sağlam bir nörohumoral aks olmalı ve psikojenik, vasküler, ürogenital bir patoloji ya da bu sistemleri olumsuz etkileyebilecek bir etken (ilaçlar, alkol, sigara...gibi) bulunmamalıdır. Bu bölümde, ereksiyonun oluşumunda rol alan bütün anatomik yapılar ve fizyolojik olaylardan bahsedilecektir.

2.1.2.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi

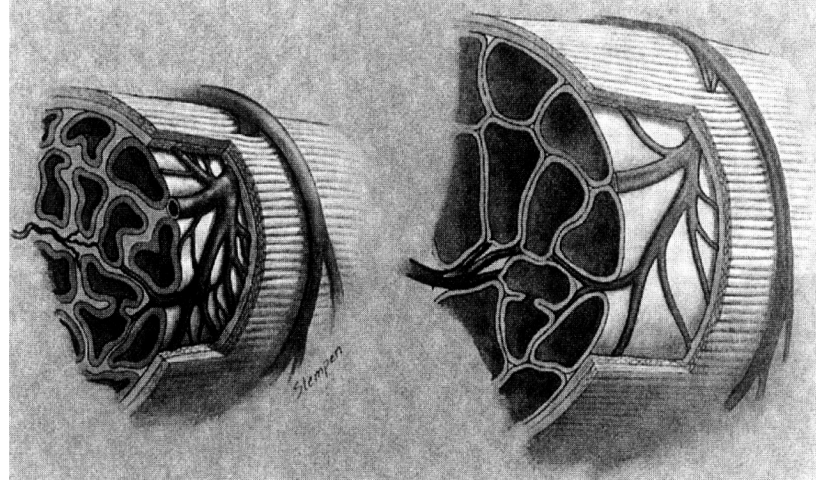
Penisin normal anatomi ve geometride olması ereksiyon için esastır. Penis, gevşek bir cilt ve cilt altı dokusu tarafından çevrelenmiş 3 silindirik cisimden oluşur ki bunlar, bir çift korpus kavernozum ve üretrayı barındıran korpus spongiosum'dur. Korpus kavernosumlar sert, fibröz yapıda bir kapsül olan tunika albuginea ile sarılmıştır. Her korpus kavernozum merkezde geniş, periferde daha küçük olan sinüsoidlerden oluşmuştur. Ereksiyon sırasında arteriyel kan hem merkezi hem de periferel sinüsoidlere hızla dolar. Korpus spongiosum ve glansın yapısı da korpus kavernosumlara benzer, ancak sinüsoidler daha geniştir, spongiosumda tunika daha incedir, glansta bu da yoktur. Penisin yapısında yer alan yapıların ereksiyondaki mekanizmaları şöyledir. Korpus kavernosumlar; sinüsoidleri barındırır, ereksiyonda penisin kanla dolup sertleşmesini sağlar, aynı zamanda korpus spongiosumu ve glansı destekler. Tunika albuginea; erektil dokuyu sarar ve korur, kavernöz cisimlerin sertliğini sağlar, venoklüziv mekanizmaya katkıda bulunur. Penisteki düz kaslar sinüsoidlere kan giriş ve çıkışını düzenler. İskiokavernöz kaslar; ereksiyonu hızlandırmak için kanı distale pompalar, rijid ereksiyon fazında ek penil sertlik sağlar. Bulbo-kavernöz kaslar; meninin atılmasına yardımcı olarak bulböz üretrayı sıkıştırır. Korpus spongiosum; meninin üretradan atılmasına izin veren basınçta, dar bir boşluk sağlar. Glans; penisin kadın organlarındaki travmatik etkisini azaltan bir yastık görevi görür, ereksiyonu kolaylaştıran duygusal uyarılar sağlar, zevki artırır ve konik biçimi vajene girişi kolaylaştırır (35).

2.1.2.1.1. Penisin Arteriyel Dolaşımı

Penise başlıca kan akımı genellikle internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arter yolu ile olur. Bazı olgularda eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler de gelebilir. İnternal pudental arter perineye bir dal verdikten sonra peniste penil arter adını alır. Penil arter de peniste dorsal, bulboüretal ve kavernöz dalları verir. Kavernöz arterler korpus kavernosumun tümesansından, dorsal arterler de ereksiyonda glansın şişmesinden sorumludurlar. Bulboüretal arter de korpus spongiosumu besler. Şekil 1’de penisin arteriyel dallanması görülmektedir (35). Seyri boyunca kavernöz arterler trabeküler erektil doku ve sinüsoidleri besleyen birçok helisin arterler verirler. Flak halde helisin arterler kontrakte ve kıvrımlıdır, ereksiyonda ise düzleşir ve dilate olurlar (Şekil 2) (35). Ereksiyon için açık ve sağlam bir arteriyel kanlanma olmalıdır. Ateroskleroz gibi arteriyel damar tıkanıklığına neden olan bazı hastalıklarda penise yeterli kan dolmaması sonucu, ereksiyon ya da tam rijidite elde edememe gibi problemler görülür.



Şekil 1. Penisin arteriyel dallanması

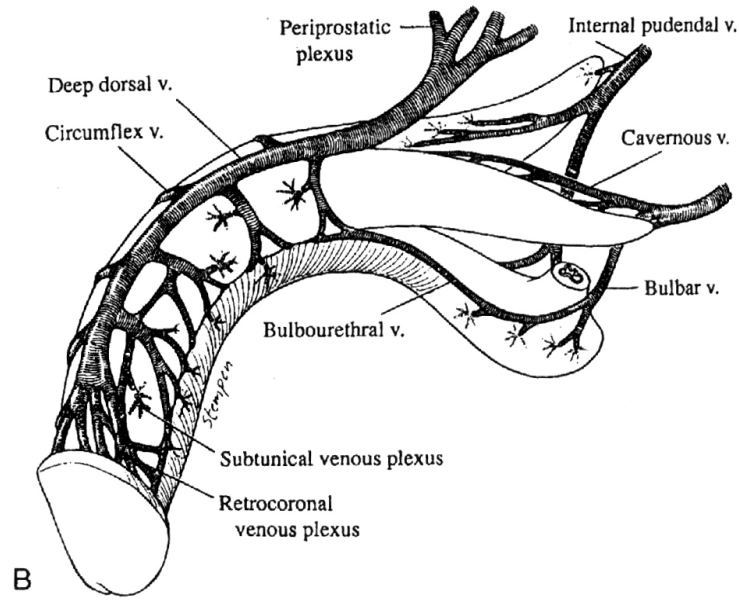


Şekil 2. A. Başlangıçta, flask durumda arterler, arteriyoller ve sinüzoidler kontrakte, subtunikal venüller açık.

B. Ereksiyon durumunda ise arter ve arteriyollerde dilatasyon sonucu sinüzoidler kanla dolmuş, venüller genişleyen sinüzoidler arasında sıkışmış.

2.1.2.1.2. Penisin Venöz Drenajı

Üç korpusun venöz drenajı, periferik sinüsoidlerden kaynaklanan ince venüllere dökülerek başlar ve emisser venleri oluştururlar. Emisser ven denilen bu efferent venüller dorsalde derin dorsal, lateralde sirkümfleks, ventralde ise periüretral venlere dökülür. Bunlardan derin dorsal ven glans penis, korpus spongiosum ve korpus kavernosumun distal 2/3 kısmının venöz drenajını sağlar. Proksimal korpus kavernosumu drene eden emisser venler, kavernöz ve krural venleri oluştururlar, bu venler de periüretral venlerle birleşerek internal pudental veni oluşturur. Cilt ve ciltaltı dokusunu drene eden multipl yüzeysel venler de yüzeysel dorsal veni yaparak safen venlere dökülür. Normal oluşan ereksiyonun devamı için penisin venöz sistemi de oldukça önemlidir. Venöz yetersizliklerde, oluşan sertliğin erken kaybolması ve tam rijiditenin elde edilememesi gibi sorunlar oluşur. Şekil 3'te penisin venöz drenajı görülmektedir (35).



Şekil 3. Penisin venöz drenajı

2.1.2.1.3. Penisin İnnervasyonu

Penisin innervasyonu hem otonomik (sempatik ve parasempatik), hem de somatiktir (duyusal ve motor). Somatik sinirler başlıca duyu ile bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasların kasılmasını sağlarlar. Medulla spinalis ve periferik ganglionlardaki nöronlardan sempatik ve parasempatik sinirler ise, ereksiyon ve detümesans sırasındaki nörovasküler olaylara etki etmek üzere korpus kavernosumlara ve korpus spongiosuma giren kavernöz sinirleri oluşturacak şekilde birleşirler. Yani penisi innerve eden kavernöz sinirler sempatik ve parasempatik liflerin birleşmesi ile oluşur ve ereksiyonda oluşan vasküler olaylardan sorumludurlar (36,37). Pelvik pleksusun parasempatik komponenti S₂₋₄, sempatik komponenti Th_{12-L2}' den gelen liflerden oluşur. Pelvik pleksusun diğer dalları rektum, mesane, prostatat ve sfinkterleri de innerve eder. Bu yüzden bu organlara yönelik girişim veya operasyonlarda kolayca hasar görebilirler ve sonuçta iatrojenik erektil disfonksiyon oluşabilir. Ana proerektil yol parasempatik sistem içindedir ve sakral parasempatik uyarılar tümesanstan, torakolomber sempatik uyarılar ise detümesanstan sorumludur. Ancak torakolomber sempatik sinir sisteminin detümesans kadar, ereksiyonun tümesans fazında da rol oynadığı bildirilmiştir. Paick ve Lee sakral parasempatik

merkezlerde hasarı olan olgularda torakolomber sempatik yolun uyarılması yoluyla başlatılabileceğini bildirmişlerdir (38).

2.1.2.2. Seksüel Fonksiyonda Rol Oynayan Beyin Merkezleri ve Supraspinal Yollar

Hayvan deneyleri seksüel fonksiyon ve penil ereksiyonda medial preoptik alan (MPOA), hipotalamusun paraventriküler nükleusu ve hipokampusun önemli merkezler olduğunu göstermiştir (Tablo 1) (39,40). Bu alanların uyarısı ereksiyonu başlatır. MPOA'dan gelen efferent yollar medial ön beyin demedi ve orta beyin tegmental bölgesine (substantia nigraya) girer. Bu alanlardaki Parkinson, serebrovasküler olaylar (SVO), ED ile sonuçlanır. Steloru ve arkadaşları görsel seksüel uyarı kullanarak yaptığı çalışmada sağ insula, inferior frontal korteks, sol anterior singulate korteks gibi kortikal alanların seksüel uyarılmada rol aldığını göstermişlerdir (41).

Tablo 1. Seksüel fonksiyonda rol oynayan beyin merkezleri

Seviye	Bölge	Fonksiyon
Ön beyin	Medial amigdala	Seksüel motivasyonu kontrol eder
	Stria terminalis	
	Piriform korteks	Seksüel isteği önler (Hasarlanırsa hiperseksüalite)
	Hipokampus	Penil ereksiyonda rol oynar
Ön beyin	Sağ insula ve inferior frontal korteks	Görsel seksüel uyarı aktivitesinde artma (cinsel uyarılama)
	Hipotalamus	Medial preoptik alan
Hipotalamus	Paraventriküler nükleus	Penil ereksiyona yardım eder
	Beyin sapı	Nükleus paragigantoseküleris
Beyin sapı	Lokus seruleus	Perineal çizgili kaslara giden anterior boynuz motor nöronların noradrenerjik innervasyonu
	Orta beyin	Periaquaduktal gri madde

2.1.2.3. Ereksiyonda Nörojenik Mekanizmalar

Üç tip ereksiyon tipi vardır.

1. Psikojenik ereksiyon: Beyinden gelen impulslar spinal ereksiyon merkezlerini (T₁₁-L₂ ve S₂₋₄) etkileyerek erektil süreci başlatırlar.

2. Refleksojenik ereksiyon: Genital organların dokunularak uyarılması ile oluşur. Uyarılar spinal ereksiyon merkezlerine ulaşır, daha sonra bazıları çıkan traktusu izler ve duysal algılamayı sağlar, diğerleri ise ereksiyonu başlatmak üzere kavernoöz sinirler yolu ile penise uyarılar gönderen otonom çekirdekleri aktive eder. Bu tip ereksiyon üst spinal kord hasarı olan hastalarda korunur.

3. Nokturnal ereksiyon: Uykunun hızlı göz hareketleri (REM fazı) sırasında oluşur. REM uykusunda pons, amigdala, anterior singulat girusta aktivite artışı, prefrontal ve pariyetal kortekste aktivite azalması gösterilmiştir. Hormonal, psikojenik ve bazı nörojenik impotansda sağlam kalır (36,37,42).

2.1.2.4. Ereksiyonda Vasküler Mekanizmalar

Yukarıda anlatılan nörojenik mekanizmalar ile seksüel uyarı kavernoöz sinir terminallerinden ileride anlatılacak olan bazı nörotransmitterlerin salınımını uyarır. Bu uyarılar sonucunda;

1. Hem sistolik hem diyastolik artmış kan akımıyla arteriyol ve arterlerde genişleme
2. Gelen kanın genişleyen sinüsoidlere hapsedilmesi
3. Subtunikal venuler pleksusların tunika albuginea ve periferik sinüsoidler arasına sıkışması, venöz dönüşte azalma
4. Tunikanın kapasitesine kadar genişlemesi, böylece iç sirküler ve dış longitudinal tabakalar arasındaki emisser venlerde dolaşımın daha da azalarak venöz dönüşün minimuma inmesi

5. İntrakavernöz basınçta yükselme (100 mmHg civarında) sonucu penisin erektil duruma geçmesi (full ereksiyon fazı)

6. İskiokavernöz adalelerin kasılması ile basınçta daha da yükselme (rijid ereksiyon fazı) oluşur.

Bu mekanizmalardan anlaşılacağı gibi ereksiyonun hemodinamisi, başlıca sinüsoidal gevşeme, arteriyel genişleme ve venöz sıkışmayı içerir (43).

2.1.2.5. Ereksiyonda Hormonların Rolü

Erkeklerde seksüel gelişim ve libido için androjen hormonlar gereklidir (44).

Dolaşımdaki en güçlü androjen testosteron'dur. Testosteron; seksüel ilgiyi artırır, seksüel aktivite sıklığını artırır, noktürnal ereksiyon sıklığını artırır, fakat hayal gücü ile ya da görsel olarak gelişen ereksiyona etkisi çok azdır (45). Dihidrotestosteron da spermatogenez, erkek tipi kıllanma gibi seksüel maturasyondan sorumludur. Androjen yetersizliği seksüel ilgi ve heyecanı azaltır. Beyer ve Gonzales-Mariscal, erkeklerde testosteron dihidrotestosteronun, kadında da östrojen ve testosteronun koitus esnasında pelvik değişikliklerden sorumlu olduğunu belirtmişlerdir (46). Klinik olarak androjen ablasyon tedavisi alan prostat kanserli erkeklerde azalmış libido ve ED tariflemektedirler.

Hipotalamusta sentezlenen Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) bir decapeptiddir ve anterior hipofizden Luteinizan hormon (LH) ve foliküler uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasını sağlar. LH' da Leydig hücrelerinden androjen sekresyonunu uyarır ki Leydig hücreleri testislerin endokrin fonksiyon gösteren kısmıdır.

Prolaktin ise insanlarda ve deney hayvanlarında seksüel fonksiyonları baskılar. Prolaktinin bu etki mekanizmasının MPOA' daki dopaminerjik aktivitenin inhibisyonu ve testosteron seviyesinin azalması yoluyla olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca prolaktin kavernoöz düz kasları kasıcı etkisinden dolayı detümesansa neden olabilir (47). Kan prolaktin düzeyi yüksek olan hastaların % 90' ında seksüel ve reproduktif fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Hiperprolaktinemiye bağlı olarak

libido kaybı, impotans, galaktore, jinekomasti ve spermatogenezde bozukluk meydana gelmektedir (48,49).

Oksitosin nöronal bir hormondur. Oksitosin salgılayan nöronlar, posterior hipofiz yanında paraventriküler nükleustan beyin sapı ve spinal korda uzanan nöronlarda da bulunur. Böylece oksitosin bir nörotransmitter olarak da fonksiyon yapabilir. İnsan ve hayvanlarda seksüel aktivite sırasında oksitosin kan seviyesi artar. Oksitosin aracılığı ile oluşan ereksiyonda ikincil habercinin Kalsiyum (Ca) olduğu öne sürülmüştür (35).

Serotonin 5-HT içeren nöronların hücre gövdeleri beyin sapının orta rafe çekirdeğindedir ve hipotalamusun bir kısmına, limbik sisteme, neokortekse ve spinal korda uzantılar gönderir (50). Genel olarak seksüel dürtülerin kontrolünde 5-HT' nin inhibitör bir nörotransmitter olduğuna inanılmaktadır (51). Bir 5-HT salgılatıcı ajan olan fenfluramin verilen hastalarda libidonun baskılandığı ve bir 5-HT nöron supresörü olan buspiron verilen hastalarda libidonun arttığı tespit edilmiştir (52). Andersson ve Wagner selektif agonist ve antagonistler vererek elde ettikleri sonuçları aşağıdaki gibi özetlemiştir. 5-HT 1A reseptör agonistleri erektil aktiviteyi inhibe eder, fakat ejakülasyonu kolaylaştırır. 5-HT 2C reseptörlerinin uyarımı ereksiyona neden olur. 5-HT 2 agonistleri ereksiyonu inhibe eder, fakat seminal emisyon ve ejakülasyonu kolaylaştırır (53).

Hipertiroidi libido azlığı ve daha nadir ED, hipotiroidi de düşük testosteron salınımı ile ED'ye katkıda bulunabilir.

2.1.2.6. Ereksiyonda Nörotransmitterlerin Rolü

Penil ereksiyonda adrenerjik, kolinerjik ve nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC) sistemler rol oynar. Adrenerjik sinirler erekte penisin detümesansına neden olan düz kas kontraksiyonunu düzenler. Kolinerjik sinirler, kolinerjik sinir uçlarından salınan asetil kolinin serbestleştirdiği endotelial gevşeme faktörü (EDRF) yoluyla düz kas gevşemesine ve penis ereksiyonuna katkıda bulunurlar. Bu tek başına ereksiyonu sağlamada yeterli değildir. Ereksiyon büyük oranda NANC sistemle sağlanır. NANC sistemin en önemli mediatörü nitrik oksid (NO)'dir (35).

Noradrenalin: Kavernoöz doku ve damarlarda, adrenarjik sinir ve reseptörler vardır. Bu reseptörler α ve β tipindedir. α reseptörlerin ana görevi düz kas kasılması ve detümesanstır. β reseptörler ise düz kas gevşemesi sağlayarak ereksiyona katkıda bulunurlar. Sempatik uyarı sonucu detümesans oluşur. Hem α hem de β reseptörlerin blokajı (intrakavernoöz Phentalamine ya da moxysylate verilmesi gibi) ile ereksiyon oluşur. Penisin istirahatteki flask hali tonik noradrenalin salınımına bağlıdır (54). Yani noradrenalin penil gevşeme ve detümesansın kontrolünü sağlayan başlıca nörotransmitter'dir (55,56).

Asetilkolin: Vasküler düz kas gevşemesi ve ereksiyon sağlar Kavernoöz düz kas ve penil arterlerde kolinerjik sinirler vardır. Asetilkolin muskarinik reseptörlerle etkisini gösterir. Ama düz kas relaksasyonunu, endotel hücrelerden NO salınımını uyarak yapar (57).

Nitrik Oksid (NO): Günümüzde araştırmacıların çoğu NANC nörotransmitter olan NO'nun, endotelden salındığı ve penil ereksiyonu uyaran temel nörotransmitter olduğunu kabul etmektedirler. NO, cGMP yapımını artırır ve bu da kavernoöz düz kasların gevşemesine neden olur (26-33). Peniste sinir uçlarından ya da endotelial hücrelerden salınan NO, düz kas hücrelerine diffüze olur ve guanilat siklaz aktivasyonu ile cGMP üretilir. Önemli sayıda çalışmalar, cGMP'nin düz kas gevşemesinde, cAMP'den daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Hücre içindeki cGMP'nin düz kas gevşetici etkisinin mekanizması henüz anlaşılammıştır. En olası mekanizma cGMP-spesifik protein kinazın aktivasyonu ile fosforilasyon sağlanması ve miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonu, bu suretle miyozin ve aktinin ayrışması sonucu düz kasda gevşeme meydana gelmesidir (58). Bir çalışmada da cGMP'den bağımsız olarak NO'nun, Na-K ATPaz açılmasını uyurabileceği ve sonuçta hiperpolarizasyon oluşturabileceği gösterilmiştir (59). NO ile ilgili daha geniş bilgiler 2.2. kısımda ayrıntılıca verilecektir.

Endotelin: Endotelial hücrelerden üretilen güçlü bir vazokonstrüktör olup, aynı zamanda detümesanstan sorumlu bir nörotransmitter olduğu da öne sürülmüştür (60,61). Ayrıca detümesansta tromboksan A₂, prostoglandin F₂ α , lökotrienler ve anjiotensin 2 gibi diğer vazokonstrüktörler de sorumlu tutulmuştur (62-64).

Vazoaktif intestinal peptid (VIP): Ereksiyondan sorumlu mediatörlerdendir. VIP de NO benzeri etki ile ereksiyonda rol almaktadır (65).

Dopamin: 5 farklı dopamin reseptörü vardır (D1- D5). Erkeklerde, D1 ve D2 reseptörlerini uyaran apomorfin, seksüel uyarıya bağlı olmayan penil ereksiyonu oluşturabilir (66). Erkek ratlarda, Hull ve arkadaşları D1 reseptörü yoluyla düşük seviyede bir dopaminerjik uyarının ereksiyonu artırdığı, uzun süreli ve yoğun uyarının ise D2 reseptörler yoluyla seminal emisyon oluşturduğunu bulmuşlardır (67). Dopamin agonistleri olan apomorfin ve pergolid ile, dopamin uptake inhibitörleri olan nomifensin ve bupropion'un seksüel dürtüleri artırdığı bildirilmiştir (68).

2.1.3. Eretil Disfonksiyon

Eretil Disfonksiyon, nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal anormallikler sonucu, normal bir ereksiyon elde edememe veya bir ereksiyon elde edebilme fakat tam bir seksüel aktivite için yeterli süre tutamama arasında değişen derecelerde sertleşme sorunudur (1).

2.1.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Amerika'da ED prevalansını saptamaya yönelik, modern teknikleri kullanan araştırmaların sonuçlarına göre ED prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (10,69)

1410 erkeğin yer aldığı "National Health and Social Life Survey" (NHSL) çalışmasında ED prevalans oranları; 18-29 yaş için % 7, 30-39 yaş için % 9, 40-49 yaş için % 11, 50-59 yaş için % 18 bulunmuştur (70).

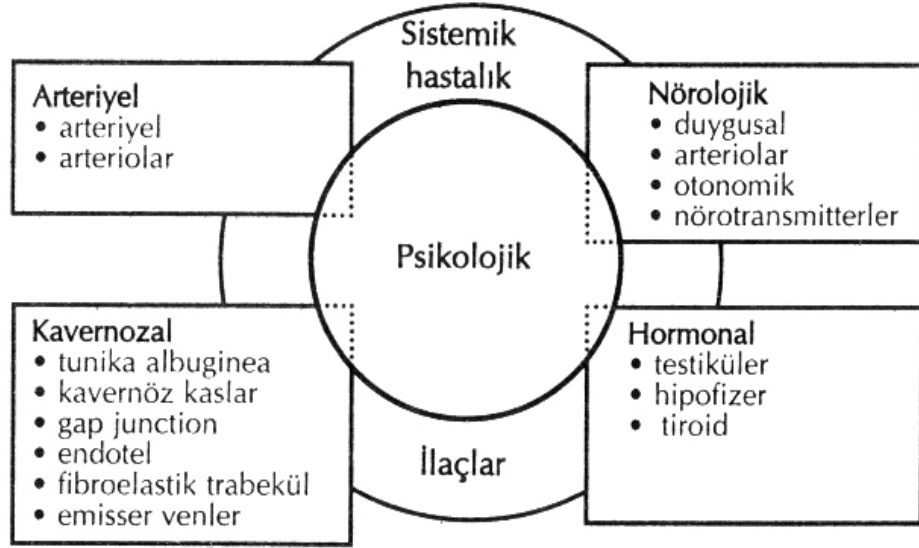
Eretil Disfonksiyon için Avrupa çalışmalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur. İsveç'teki bir çalışmada artan yaşla birlikte cinsel aktivitede azalma saptanmış, 45 yaşında olanların % 76,1'i cinsel aktif, 80 yaşındakilerin % 16,7'si cinsel aktif bulunmuştur (71). Fransa'daki bir çalışmada 18-24 yaşları arası ED %11, ED ve prematür ejakülasyon % 22 iken, 60-69 yaşları arası oranlar sırasıyla % 27 ve % 41 bulunmuştur (72).

Ülkemizdeki Dr.Akkuş ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında 40 yaş üzerindeki erkeklerin yaklaşık % 70'inde, belirli bir derecede görülen sertleşme sorunu olduğu görülmüştür (73).

Diyabetik ve hipertansif hastalarda ED prevalansı daha yüksektir ve bu hastalıklar ED'nin en önemli organik nedenleridir (9).

2.1.3.2. Sınıflama

Önceki yıllarda impotans olgularının büyük bir çoğunluğunun psikojenik olduğu düşünülmekteydi. Ancak günümüzdeki çalışmalar organik nedenlerin, medikal hastalık ve ilaçların daha büyük bir grubu oluşturduğunu ortaya koymaktadır. ED için birçok sınıflama vardır. Şekil 4'te de ED'nin fonksiyonel bir sınıflaması görülmektedir (74).



Şekil 4. İmpotansın fonksiyonel bir sınıflaması (74).

(Dikkat edilirse olgularda ED' nin nedeni birden fazla olabilir ya da ED nedenlerine psikojenik bileşen, sistemik hastalık ya da farmakolojik etkiler eşlik etmektedir).

Psikojenik nedenler;

Eretil Disfonksiyonun psikojenik nedenleri Uluslararası İmpotans Araştırma Derneği tarafından önerilen sınıflamaya göre aşağıdaki şekildedir (75).

I. Jeneralize Tip**A. Jeneralize cevapsızlık**

1. Seksüel uyarılmanın primer yokluğu
2. Seksüel uyarılmada aşlanmaya bağlı düşme

B. Jeneralize inhibisyon

1. Kronik seksüel mahremiyet 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 birliktelik (örn:hızlı ejakülasyon)
2. Durumsal performans anksiyetesi (yetersizlik korkusu)

C. Psikolojik stres ya da denge ile ilişkili

1. Negatif mood durumu ile birlikte (depresyon ya da major yaşam stresi)

Nörojenik nedenler;

Beyin, spinal kord, kavernöz ve pudental sinirler, terminal arteriyollerdeki ve kavernöz düz kaslardaki reseptörleri etkileyen hastalık ya da fonksiyon bozukları, nörojenik ED'ya yol açmaktadır.

- Parkinson Hastalığı,
- Alzheimer,
- Demans,
- Multipl Skleroz,
- Temporal Lob Epilepsileri,
- Beyin Travma ve Tümörleri,
- İnme,
- Ensefalit,
- Spinal Kord Tümör ve Travmaları,
- Disk Hernisi,
- Sringomiyeli,
- Pelvik Organ Cerrahileri ve Pelvik Fraktürlerde Pudental ve Kavernöz Sinir yaralanmaları,
- Alkol, Vitamin eksikliği ya da Diyabetin sinir uçlarını etkilemesi

nörojenik ED nedenlerindedir.

Hormonal nedenler;

Hipotalamo-hipofizer, testiküler ve tiroid hormon bozukluklarına bağlı gelişebilirler.

- Hipogonadotropik hipogonadizm (konjenital, tümör, travma, infiltratif hastalıklar)

- Hipergonadotropik hipogonadizm (Kleinfelter sendromu, bilateral anorşi ya da orşiektomi, ilaçlar [antiandrojenler], orşit)
- Hiperprolaktinemi (ilaca ya da tümöre bağlı)
- Hipertiroidizm
- Hipotiroidizm
- Cushing Sendromu hormonal ED nedenleridir.

Diyabet, her ne kadar yaygın endokrinolojik bir hastalık ise de hormon eksikliğinden ziyade daha çok vasküler, endotelyal, nörolojik komplikasyonlarla ED'ye yol açmaktadır.

Arteriyel nedenler;

Hipogastrik, kavernöz, helisin arteriyel ağacın aterosklerotik veya travmatik tıkanıklık yapan nedenler, sinüsoidal boşluklara kan akımını ve perfüzyon basıncını düşürürler, penis sertleşmesi ve rijiditesine mani olurlar.

- Diyabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Koroner Arter Hastalığı ya da Serebrovasküler Olay hikayesi
- Sigara
- Pelvik Radyasyon
- Perineal ya da Pelvik künt travma

ateroskleroz ve arteriyel yetmezlik için önemli risk faktörleridir (76-78).

Venöz nedenler;

Penise kan dolumunu takiben yeterli venöz oklüzyon (venöz kaçığın önlenmesi) eksikliğinin vaskülojenik impotansın en önemli nedenlerinden biridir.

Veno-oklüziv disfonksiyonun aşağıdaki patofizyolojik süreçlerle oluşabilmektedir (35).

- 1) Korpus kavernosumları drene eden geniş venöz kanalların varlığı
- 2) Tunika albugineada dejeneratif değişiklikler (Peyronie hastalığı, ileri yaş, diyabet), ya da travmatik hasar (penil fraktür) nedeniyle subtunikal ve emisser venlerde yetersiz kompresyon
- 3) Trabekül, kavernöz düz kas ve endotelyumun fibroelastik içeriğindeki yapısal değişiklikler venöz kaçağa yol açabilir
- 4) Yetersiz nörotransmitter salınımının olduğu ya da aşırı adrenerjik tonusa sahip kişilerde yetersiz düz kas gevşemesi, buna bağlı olarak subtunikal venüllerin yetersiz kompresyonu
- 5) Edinsel venöz şantlar (priapizmin operatif düzeltilmesi)

Sistemik hastalıklar ve diğer nedenlere bağlı ED;

- Yaşlanma: Seksüel fonksiyonlarda yaşla birlikte bir azalma görülmektedir. Masters ve ark. Yaşlı erkeklerde ereksiyona kadar geçen sürede uzama, daha zayıf ereksiyon, güçlü ejakülasyonun kaybı, ejakülat volümünde azalma, dinlenme periyodunda uzama gibi değişiklikler gözlemiştir (79).

- Diyabetes Mellitus: Diyabet santral ve periferik sinir fonksiyonunu, androjen üretimini, psikolojik faktörleri, vasküler bütünlüğü, endotelial ve düz kas fonksiyonunu etkilemek suretiyle erektil disfonksiyona neden olmaktadır. İntrakavernöz enjeksiyon sonrasında yapılan dupleks ultrasonografilerde, ED' si olan diyabetik erkekler arasında penil arteriyel yetmezlik, yüksek orandadır (% 75). ED' li diyabetik erkeklerin penil spesmenleri incelendiğinde; kavernöz arterlerde patolojik değişiklikler, kavernöz düz kaslarda ultrastrüktürel değişiklikler ve korporal düz kasların endotel bağımlı gevşemesinde bozulmalar tespit edilmiştir. Diyabetik erkeklerde, benzer yaşta diyabeti olmayanlara göre daha az sayıda uyku ile ilişkili ereksiyon, daha kısa tūmesans süresi, penil rijiditenin azlığı dikkati çekmiştir. Diyabetteki ED'nin patogeneğinde, ateroskleroz, NO sentezinde bozukluk,

ultrastrüktürel depişiklikler, serbest oksijen radikallerinin artması ve oksidatif strese bağlı hasar, NO bağımlı selektif nitrerjik sinir dejenerasyonu (80) ve glikozilasyon son ürünlerinde artış suçlanmaktadır.

- Hiperlipidemi ve ateroskleroz: ED'ye katkısı olan başlıca faktörlerdir. Vasküler lezyonlarda lipid birikimi, ateroskleroz gelişimi neticesinde vasküler oklüzyon sonucu ED gelişebilir. Aterosklerotik lezyonlar, internal pudental arter ve kavernöz arterlere kadar uzanarak kan akımını azaltırlar.

- Hipertansiyon: Hipertansiyon ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörü olup, impotansı olan erkeklerde yaklaşık % 45 oranda saptanmıştır (81). Kan basıncı artışının erektil fonksiyonu bozmasından ziyade, ona eşlik eden arteriyel stenotik lezyonların ED' ye neden oldukları düşünülmektedir. Periferik vasküler direncin artışına ek olarak, duvar/lümen oranının artışı ve genişleme kapasitesinin azalması ile sonuçlanan damar yapısı değişiklikleri de hipertansif hastalarda impotansa katkıda bulunmaktadır.

Normotansiflerle karşılaştırıldığında, hipertansiflerde ED daha sıktır (10-12).

- Kronik Renal Yetmezlik: Eretil fonksiyon azalması, libido kaybı ve infertilite ile birliktedir. Kavernöz arterlerde oklüziv hastalık (82), veno-oklüziv disfonksiyon (82), testosteron azlığı, prolaktin düzeyinde yükselme, kullanılan çeşitli ilaçlar, otonomik ve somatik nöropati ve en önemlisi de psikolojik faktörler renal yetmezlikli hastalarda ED sebebi olduğu düşünülmektedir. Başarılı renal transplantasyon sonrasında hastaların % 50-80' i hastalık öncesi potensine dönmektedir (83).

- Diğer hastalıklar: Karaciğer sirozu, ciddi pulmoner hastalık, kalp yetmezliği, depresyon, skleroderma, kanser, kaşeksi ve kronik düşkünlük durumlarında da erektil fonksiyonlar çeşitli mekanizmalarla bozulmaktadır.

İlacı ve kimyasallara bağı ED;

Çeşitli sınıflardaki ilaçlar istenmeyen bir yan etki olarak ED'ye yol açabilirler (84). Slag ve ark. Ayaktan tedavi gören hasta grubunda insidansı % 25 olarak bildirmişlerdir (81). Belirli bir ilacın seksüel etkileri hakkında az sayıda çalışma vardır. Genel olarak; penil düz kasın santral nöroendokrin ya da lokal nörovasküler kontrolü ile etkileşen ilaçlar ED'ye yol açma potansiyeline sahiptir.

Bu güne kadar ki çalışmalar ışığında ED ' ye yol açtığı bilinen ilaçlar;

- Metildopa, Klonidin, Tiazidler, β -blokörler, Rezerpin,
- Östrojenler,
- Dijital grubu ilaçlar,
- Simetidin,
- Ranitidin,
- Spirinolakton,
- Ketakonazol,
- Progesteronlar,
- Finasterid,
- Barbitüratlar,
- Fenotiazinler,
- Lityum,
- Monoaminooksidaz inhibitörleri,
- Narkotikler,
- Kokain,
- Alkol,
- Sigara'dır.

2.2. Nitrik Oksid

2.2.1. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Nitrik oksid (NO) lipofilik özellikte, yüksüz bir gazdır. NO elektron verince NO^+ , elektron alınca NO^- iyonlarına dönüşmektedir. Serbest radikal özelliği vardır. Bu nedenle oldukça reaktif bir moleküldür. Yarı ömrü çok kısadır (6-10 saniye). Hemoglobin (Hb)'e olan affinitesi dikkat çekicidir. Oksijen varlığında bile NO'nun, Hb'e afinitesi, oksijenden yaklaşık 3000 kat fazladır (85).

NO yüksüz olduğundan hücre membranlarından rahatça geçebilir. Plazmada NO, stabilitesi saatler sürebilen nitrite (NO_2^-) okside olur. Buna karşılık, tam kanda NO_2^- hızlı bir şekilde nitrata (NO_3^-) dönüşür (85). Bu nedenle NO_2^- ve NO_3^- endojen NO yapımını yansıtan birer göstergedirler (86). Endojen olarak sentezlenen NO için ikinci bir kaynak ise diyetir.

Nitrik oksid ayrıca daha yüksek nitrojen oksitlerine okside olarak glutatyon ve sistein gibi sulfidril grupları içeren bileşikler ile nitrosatları oluşturabilir. Nitrik oksid metallerle metalnitrozil bileşiği, oksijen radikalleri ile peroksinitrit ve azot dioksit oluşturabilmektedir. Bundan başka ribonükleotid redüktazın yapısındaki radikallerle de tepkimeye girebilir (87). Nitrik oksid metalloproteinlerdeki metaller ile de kompleksler oluşturabilir. "Hem" içeren proteinlerle, özellikle Hb ile tepkimeleri buna iyi bir örnektir. Nitrik oksid, non-hem metal kompleksleri de oluşturabilir. Buradaki reaktivitesi özellikle demir-sülfür (Fe-S) merkezlerine yöneliktir. Mitokondriyal elektron transportunda görevli proteinler ve bazı enzimler, bu gruba örnek olarak verilebilir. Sitokinlerle aktive olmuş makrofajların sitotoksik etkileri de yine "non-HEM" metal kompleksi grubundan olan Fe-dinitrozil-ditiyolat kompleksleri oluşumuna bağlıdır (87,88). İnsan plazmasında yaygın olan NO redoks şekli, S-nitrozotiollerdir (RS-NO). Bu nitrolize edilmiş proteinler albumin yapısındadır ve normal kişilerde mikromolar (μM) konsantrasyonlarda bulunmaktadır. S-nitrozotioller serbest NO^- 'i tamponlamaktadır ve NO deposu olarak düşünülebilirler. Nitrik oksid taşıyan bileşikler "NO paketleri" olarak düşünülebilir.

Nitrik oksidin paketlenmesi, taşınmasını, dokularda ve kanda yaşam süresinin uzatılmasını, hedefteki spesifik efektörlerine verilmesini belirlemektedir (87).

2.2.2. Nitrik Oksid Sentetaz (NOS)

Nitrik oksit sentetaz, kompleks bir enzimdir ve L-arjinin, moleküler oksijen ve NADPH üzerinden, NO, sitrülün ve NADP⁺ oluşmasını sağlar. Bu tepkimenin gerçekleşmesi için 5 adet kofaktör ve 2 adet divalan katyona ihtiyaç vardır. Kofaktörler; flavin mononükleotid (FMN), flavin adenin dinukleotid (FAD), Hem, kalmodulin, tetrahidrobiopterin (BH₄), divalan katyonlar; kalsiyum ve “Hem” demiridir. Bütün NOS izoformlarında bu kofaktörler için bağlanma bölgeleri vardır.

NOS, moleküler oksijeni hem “O₂” hem de NO’ye inkorpore edebildiği için bir dioksijenazdır. Tepkimedeki “O₂” molekülü, elektron alıcısı olarak görev yapar. Birçok hücrede sitrulin daha çok NO üretmek için enzimatik olarak bir nitrojen bağlanmasıyla tekrar arginine çevrilir (89).

Araştırmalar NOS’ların uyarılması sırasında gelişen olayların enzimin çeşitli izoformları arasında farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak fizyolojik olarak temel farklılık NOS’ın indüklenebilir olup olmamasındadır. Bu nedenle NOS’lar iki gruptur; bunlar yapısal ve indüklenebilir izoformlardır.

2.2.2.1. Yapısal İzoformlar (cNOS)

Başlıca endotel hücrelerinde, nöronlarda ve bazı epiteliyal hücrelerde bulunur. Yapısal izoformlarda enzim hücrede devamlı bulunur ve uyarılmayla geçici olarak ve düşük miktarlarda NO yapılır. Yapısal NOS içeren hücrelerde, NO yapımını başlatan olay sitozolik Ca⁺⁺ artışıdır. Artan Ca⁺⁺; kalsiyum bağlayıcı protein olan kalmoduline bağlanır, Ca-Kalmodulin kompleksi NOS’a bağlanır ve NOS aktive olur. Bu olayların sonucunda bir miktar NO sentezlenir, sinyalinin iletir, intrasellüler Ca⁺⁺ düşer ve NOS inaktive olur (85,90,91).

2.2.2.2. İndüklenebilir İzofomlar (iNOS)

İndüklenebilir NOS başlıca hepatositler ve makrofajlarda olmak üzere, sitokinlerle indüklenebilen hücrelerde bulunurlar ve iNOS geni eksprese etmektedirler. İnaktif hücrede bulunmazlar.

Endotoksin ile IL-1, TNF α , IFN γ ve migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi sitokinler hücreyi spesifik olarak uyararak, iNOS'ı kodlayan genin ekspresyonu yoluyla NOS sentezine neden olurlar (92). Bütün bu süreçlerden sonra NO' nun oluşumu 8 saati bulabilir (91). Glukokortikoidler ve TGF β , IL-3, IL-4 ve IL-10 gibi çeşitli sitokinler iNOS'ın indüklenmesini inhibe edebilirler (91,93). İndüklenebilir NOS, cNOS'dan farklı olarak kalmoduline sıkıca bağlanır. İndüklenebilir NOS bir kere indüklenince kaynak hücrenin ömrü boyunca veya NO için gerekli substratlar bitinceye kadar bol ve sürekli NO sentez edildiği düşünülmektedir.

2.2.3. Nitrik Oksid Sentetaz İnhibitörleri

Nitrik oksid sentetaz inhibitörleri biyolojik sistemlerde NO'in rollerini araştırmada çok yararlı olmuşlardır.

Nitrik oksid biyosentezinde L-arginin, NO'ya dönüşmektedir. Buna karşılık çeşitli L-arginin analogları ise L-arginin yerine geçerek NO yapımını kompetitif bir yolla önleyebilirler (85,88,91). Nitro-arginin (NNA) kovalent bağ oluşturarak NOS proteinini değiştirmeden irreversibl inhibisyon yapar (89).

L-nitro monometil arginin (L-NMMA) NOS inhibitörlerinin prototipidir ve bir arjinin analogudur. N^G-nitro-L-arjinin metilester (L-NAME) de arjinin analogu olarak NO sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederler.

Glukokortikoidler in vitro olarak iNOS'ın indüklenmesini önlerler. Ancak indüklenmiş iNOS aktivitesi üzerine etkileri yoktur (89). Nitrik oksidin indüklenmesinin yol açtığı vasküler relaksasyon, vasokonstriktör ajanlara yanıtızlık ve cGMP'de yükselme deksametason ile önlenmektedir.

Flavoprotein bağlayıcı olan difenil iyodonyum, kalmodülün bağlayıcı olan kalsinörin, trifloroperazin, Hem bağlayıcı karbomonoksit, tetrahidrobiyopterin

azaltıcı 2,4-diamino-6-hidroksipirimidin, ve indüksiyon inhibitörleri olan TGF β , IL-3, IL-4, IL-10 'da NO sentezini inhibe ederler (94).

2.2.4. Nitrik Oksid Ölçümü

Nitrik oksid ölçümünde; kemilüminesans, voltametrik mikrosensörler, hemoglobin trapping yöntemi, nitrit ve nitrat tayini gibi NO düzeylerini saptamaya yönelik yöntemler olmakla birlikte, NOS aktivitesinin ölçümü ile de dolaylı olarak NO düzeyleri hesaplanabilmektedir. Birçok araştırmada NO'in metabolitleri olan nitrit ve nitrat miktarlarının ölçümü NO düzeyinin direkt ve objektif olarak tayininde kullanılmaktadır. Nitrit ve NO₃⁻, NO'in in vivo olarak son ürünleridir. Bu nedenle total NO üretiminin en iyi göstergesi nitrat ve nitrit üretiminin toplamıdır.

2.2.5. Nitrik Oksidin Etkileri

Nitrik oksidin tüm vücutta çok farklı etkileri vardır. NO hedef hücrede başlıca guanilat siklaz aktivitesini artırır ve hedef hücrenin cinsine göre fizyolojik etkiler ortaya çıkar. Nitrik oksidin vazodilatasyon, düz kas gevşemesi, non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlerde sinyal iletimi üzerindeki rolleri en çok araştırılmış olanlardır. Bu güne kadar birçok çalışma ile gösterilmiş, anti-enflamatuar, anti-aterojenik etki, hücre adezyonu, nörotransmisyon, penil ereksiyon, bronkodilatasyon, beyin gelişimi ve öğrenme, immün regülasyon, tümörisid ve bakterisid etki, sitotoksisite, trombosit agregasyonunu önleme, nötrofil adezyonunu önleme gibi daha birçok etkileri bulunmaktadır.

İn vivo çalışmalar kan akımı ve basıncının düzenlenmesinde NO'in önemli rolü olduğunu göstermiştir (89,95). NO, cGMP aktivasyonu ile damar düz kasında gevşeme ve damar direncinde azalmaya neden olur (96). Bunun anlamı da kan basıncının düşmesidir. Nitrik oksidin sistemik kan basıncı yanında özel vasküler yataklarda da kan akımını ayarlayabildiği kabul edilmektedir. Bedarida ve ark. Raynoud fenomenli olgularda NO yapımının azaldığını bildirmişlerdir (97).

Hipertansiyonda tuz alımı, Renin-Anjiyotensin sistemi, genetik ve çevresel faktörler gibi birçok kompleks olayın rol oynadığı bilinmekle beraber, L-arjinin/NO sisteminde de bir anormallik olabileceği hipotezini destekleyen kanıtlar gün geçtikçe

artmaktadır. Bozuk NO salınımı, hipertansif çoğu hayvan ve insan modelinde görülmektedir.

Nitrik oksid eksikliği, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patolojilerin gelişmesinde rol oynamaktadır (85,98). Endojen NO'in azalması ile rol aldığı fizyolojik etkiler ortadan kalkmakta ve hipertansiyon ve ateroskleroza yatkınlık oluşmaktadır. Olumsuz yönde etkilenen bu aktiviteler; renin salınımının azalması, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu, prostasiklin ile birlikte trombosit agregasyonu ve adezyonunu düzenleyici etkiler olarak sayılabilir (89,99).

Nitrik oksid cGMP'ye bağlı mekanizmalarla trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Prostatiklin ve NO'in trombosit agregasyonunu inhibe etme özellikleri sinerjiktir (89,90). Trombositlerde de yapısal formda NOS enzimi bulunduğu ve NO sentez edebildikleri gösterilmiştir (89)

Beyinde de NO sentezi yaygındır. Fakat homojen değildir ve serebellum ile hipotalamus başta olmak üzere bazı bölgelerde yoğunlaşmıştır. Veriler NO'in beyin gelişimi, öğrenme ve bellekte rol oynadığını göstermektedir (89).

Nitrik oksidin bir başka etkisi de düz kaslarında relaksasyon yaparak bronkodilatasyona yol açmasıdır (85,89-91). İnhalasyon yoluyla verilen NO pulmoner hipertansiyonu da düzeltebilmektedir.

Gastrointestinal sistemde NO'in işlevleri; mukozal kan akımının düzenlenmesi, karaciğer hastalıklarında hemodinamik yanıtların, karaciğer hücre işlevlerinin ve musküler tabakaların relaksasyonunun düzenlenmesi şeklindedir (90). Hepatotoksisiteden koruyucu etkisi vardır (91).

Nitrik oksidin inflamasyonda da rolü vardır. Nitrik oksid vazodilatasyon yaparak kan akımını arttırıp ödem oluşumuna katkıda bulunabilir. Yapısal NOS formları tarafından düşük miktarlarda yapılan NO, lökosit adezyonunu ve diapedezi inhibe ederek akut inflamasyonda koruyucu rol oynayabilir, buna karşılık kronik inflamasyonda iNOS'un indüklenmesi sonucu bol miktarda yapılan NO'nun zararlı etkileri olabilir. Bu zararlı etki ise ya doğrudan hedef hücrelerin enzim-protein

sistemlerini etkileyerek veya diğer serbest radikaller ile reaksiyona girerek daha zararlı bileşiklerin ortaya çıkmasıdır.

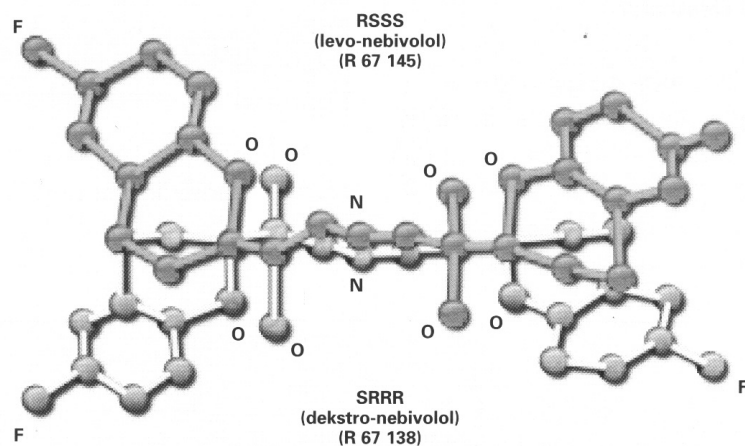
NO'nun bir başka önemli ve bu tez ile ilgili olan etkisi de; 2.1.2.6. bölümde de bahsedilen penil ereksiyona üzerine olan etkisidir. cGMP yapımının artması sonucu kavernoöz düz kasların gevşemesine neden olarak penil ereksiyona neden olmaktadır ve penil ereksiyonun ana nörotransmitteri kabul edilmektedir (25-33).

2.3. Nebivolol

2.3.1. Kimyasal Özellikler

Nebivolol, kimyasal yapısıyla diğer β -adrenoseptör antagonistlerinden ayrılır (100). Nebivolol molekülünün bir nitrojen atomu etrafında bir C_2 simetri eksenine 4 asimetrik karbon atomu vardır ki bu konfigürasyon nedeniyle 10 farklı stereoizomer olasılığı mevcuttur (100-102).

Esasen nebivolol, d-nebivolol (SRRR OSR₃ 'lü dekstro-izomer konfigürasyonu) ile l-nebivolol (RSSS ORS₂ konfigürasyonlu levo-izomer) enantiyomerlerinin eşit oranlı, rasemik karışımıdır (Şekil 5). Bu nedenle bu karışıma dl-nebivolol denir ve kimyasal olarak; $(\pm) [R^*[S^*[S^*-(S^*)]]] \alpha, \alpha_1$, [imino-bis (metilen)] bis [6-florin-3,4-dihidro-2H-1-benzopirran-2-metanol] olarak tanımlanır (100-102).



Şekil 5. D-nebivolol ve L- nebivolol' den oluşan terapötik DL-nebivolol' un üç boyutlu yapısı.

Rasemik karışımdaki enantiyomerlerin, (d- ve l-nebivolol'ün) farklı özellikleri vardır. Her ikisi de NO salınımıyla vazodilatasyon gerçekleştirir. Ancak, d-nebivolol enantiyomeri yüksek β 1-adrenoseptör seçiciliği ile karakterizeyken, l-nebivolol'de yüksek dozarda bile β -blokaj özelliği yoktur, l-nebivolol vazodilatasyon üretir ve d- izomerin negatif inotropik etkilerini azaltır (100-102).

2.3.2. Nebivolol'ün Farmakodinamiği

Nebivolol, hem NO salınımının modülasyonu yoluyla vazodilatör etki, hem de β 1-adrenoseptör antagonisti etkisiyle, çift etki mekanizmalı bir antihipertansif ajandır.

2.3.2.1. Nitrik Oksid Salınımının Modülasyonu

Hayvan modelleri üzerindeki deneysel çalışmalar ve klinik çalışmalarda, Nebivolol'ün, damar tonusu regüle etmekte kilit rol oynayan endotelyum türevi NO'nun aktivasyonu yoluyla doğrudan vazodilatör etki gösterdiği saptanmıştır (24,103,104).

Gao ve ark., Nebivolol'ün koroner arterlerin endotelyuma bağlı olarak gevşemesini indüklemeye veya artırma özelliğinin olup olmadığını in vitro saptamak amacıyla; endotelyumlu ve endotelyumsuz izole köpek koroner arterlerinde, prostoglandin F2 (PGF2) ile daraltıcı uyarı sırasında, izometrik gerilimi ölçtüler. Rasemik karışım dl-nebivolol'ün, endotelyum korunduğunda koroner arterlerde daha yüksek düzeylerde konsantrasyona bağlı gevşemeyi harekete geçirdiğini, bu gevşemenin de NOS inhibitörü nitro-l-arjinin ile inhibe olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada NO'ya bağlı vazodilatasyonun Nebivolol ile harekete geçirilebildiğini, ancak alprenolol, nadolol, propranolol, karvedilol, seliprolol ve dilavelol gibi diğer β -adrenoseptör antagonistleriyle harekete geçirilemediğini buldular (24). Bu çalışmadaki verilere göre nebivolol, diğer β -adrenoseptör antagonistlerinden farklı olarak, koroner arterlerde endotelyuma bağlı gevşemeyi, NO sistemi yoluyla harekete geçirmektedir.

Nebivolol'ün bu etkileri bir başka çalışmada kırk sağlıklı gönüllüde ön kol arterleri ve dorsal el venleri üzerinde de araştırıldığında, nebivolol'ün insanlarda kan

akımını artırdığı ve damar direncini azalttığı gözlemlendi (103). Ayrıca, yine bu çalışmada nebivolol ile vasküler düz kas gevşemesinin, bir NOS inhibitörü olan L-NMMA koinfüzyonu ile bozulduğu görüldü. Sonra da L-arjinin infüzyonu, L-NMMA'nın neden olduğu vazodilatör yanıt inhibisyonunu anlamlı düzeyde azalttı.

Burada kan akım artışı ve damar direncinde azalmanın, bir NOS inhibitörü olan L-NMMA ile bozulması ve sonra L-arjinin infüzyonu ile bu inhibisyonun ortadan kalkması, vazodilatasyonun L-arjinin/NO sistem aktivasyonu ile olduğunu desteklemektedir.

Son yıllarda yapılan başka bir çalışma da nebivolol'ün hipertansif hastalarda da endotelyuma bağlı L-arjinin/NO yolu aktivasyonu ile direnç gösteren damarlarda gevşeme ve kan akımı artışına neden olduğunu göstermiştir (105).

Yine başka bir çalışmada da, nebivolol enjekte edilmiş farelerin plazması incelendiğinde NO oluşumunda 2 kat artış görüldü.. Bu artış metoprolol enjekte edilmiş farelerin plazmasının eklenmesinden sonra görülmedi. Bu olay araştırmacılar tarafından, metabolize olmuş nebivolol'ün NO salınımını artırma kapasitesi olarak yorumlandı ve bu kapasite metabolize olmuş metoprolol'de bulunmuyordu (106).

Bütün bu çalışmalar nebivolol'ün; L-arjinin/NO aktivasyonu yoluyla NO düzeylerini artırarak vazodilatasyona yol açtığını göstermektedir.

2.3.2.2. Nebivolol'ün β Reseptör Seçiciliği

Nebivolol'ün tavşan ve sıçanların solunum preparatları üzerinde yapılmış in vitro çalışmalarda yüksek düzeyde β_1 -adrenoseptör afinite/seçiciliğinin olduğu bulunmuştur (107,108). Nebivolol'ün yüksek düzeyde β_1 -adrenoseptör eğilim/seçiciliğinin büyük ölçüde SR₃ enantiyomerine, yani d-nebivolol'e bağlı olduğu saptanmıştır. (107).

Diğer in vitro çalışmalarda da nebivolol'ün, bisoprolol, seliprolol, karvedilol'den daha seçici olduğu gözlenmiştir (109).

Bir başka çalışmada bronşlarda β_2 –blokajı nedeniyle oluşan ve spesifik havayolu iletim kazancı olarak adlandırılan havayolu direncini değerlendirmek için

salbutamol testi yapılan sağlıklı gönüllülerde, Nebivolol ile spesifik havayolu iletiminin plaseboya benzer, atenolol'e oranla daha iyi, non-selektif propranolol'e göre de anlamlı düzeyde daha iyi olduğu bulunmuştur (110).

2.3.3. Nebivolol'ün Farmakokinetiği

2.3.3.1. Emilim

Oral uygulamada emilimi yemeklerden etkilenmemektedir, yemeklerden önce ya da sonra alınabilmektedir (111).

Oral uygulama sonrasında pik plazma konsantrasyonlarına 0,5-2 saat içinde ulaşmaktadır. Bu plazma konsantrasyonları 1-2 saatlik yarılanma ömrü ve onu takip eden 10-44 saatlik terminal yarılanma ömrüyle azalır. Aktif hidroksi metabolitin yarılanma ömrü ortalama 20 saattir. Çoğu denekte; nebivolol 1 günde, hidroksi metabolitler birkaç günde kararlı duruma ulaşmaktadır.

Plazma konsantrasyonları, terapötik doz aralığında doza bağlıdır (112).

2.3.3.2. Metabolizma ve Atılım

Ana metabolik yolu, aromatik hidroksilasyondur. Diğer yollar ise alisiklik oksidasyon, glukronidasyon ve N-dealkilasyon (artı aromatik hidroksilasyon)' dur (113).

Nebivolol'ün plazma proteinlerine bağlanma oranı % 98' dir ve ilaç öncelikle albümine bağlanır. Uygulamadan 1 hafta sonra, dozun % 38' i idrarla, % 48'i feçesle atılır. Değişmemiş nebivolol'ün idrarla atılımı uygulanan dozun % 0,5'inden azdır (112).

2.3.3.3. Diğer Farmakokinetik Özellikler

Yaşlılarda; Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yaşla birlikte değişmemektedir (111). Ancak ürünün ticari prospektüs bilgisinde yine de 65 yaş üstü hastalarda doz ayarlaması ile 2,5 miligram (mg)'dan başlanması önerilmektedir.

Böbrek Yetmezliği; Değişmemiş nebivolol ve artı hidroksile olmuş metabolitlerin plazma konsantrasyonları böbrek hastalığı olanlarda artmaktadır (114). Bu hastalarda doz ayarlaması yapılarak günlük dozun 2,5 mg' dan başlanması, gerekirse 5 mg' a çıkılması önerilmektedir (115).

Karaciğer hastalığı; Çalışmalar değişmemiş ilacın C max ve AUC_{0-8s} değerlerinin kronik karaciğer yetmezliği olanlarda 2-3 kat yüksek olduğunu gösterdiğinden (116), nebivolol'ün kullanımı karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir (115,116).

Obezite; Göreceli lipofil olan nebivolol'ün obez kişilerde dokulara difüzyonu kısıtlıdır (117). Bu gözlemin olası nedeni, yağsız ve adipöz dokular arasında nebivolol' e bağlanma yarışıdır.

2.3.4. Klinik Etkinlik

Nebivolol'ün 0,5 mg'dan başlayan ve değişen dozlarda günde bir kez verildiği 5 doz bulma çalışmasında, ilacın doza bağlı antihipertansif etki gösterdiği (118), ancak etkin dozunun günde 5 mg olduğu bulunmuştur.

Çift-kör, plasebo kontrollü, doza yanıtı bir çalışmada; nebivolol'ün kan basıncında doza bağlı bir düşüş sağladığı, günde tek doz 5 mg'ın uygun olduğu, 10 mg'ın belirli bir avantaj sağlamadığı saptanmıştır (119).

Karşılaştırmalı çalışmalarda günde 5 mg nebivolol'ün kan basıncını düşürmede, esansiyel hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan antihipertansif ilaçlarla benzer düzeyde etkili olduğu görülmüştür (120).

Antihipertansif etkinin başlangıcı, ilk dozdan 2-8 saat sonra belirginleşmekte ve şiddeti atenolol'ünkine benzer olmaktadır. Tam etkisi ise hastaların çoğunda tedavinin 2. haftasından sonra görülmektedir (118).

İlacın aniden kesilmesi durumunda rebound etki gözlenmemiştir (118). Yine aynı çalışmada sigara, alkol kullanımı ve diyabet varlığının nebivolol' e yanıtı değiştirmedeği gözlenmiştir.

2.3.5. Yan Etkiler

Her ne kadar diğer β -blokörlerden bazı farklı özellikleri ortaya çıksa da, kullanım esnasında diğer tüm β -blokör ilaçlarda olduğu gibi bradikardi, egzersiz toleransında düşüş, yorgunluk, sersemlik, parestezi, kabızlık, kalp yetersizliği, atrioventriküler blok, periferik dolaşım bozuklukları, diyabetiklerde hipoglisemi semptomlarının gizlenmesi, bronkospazm açısından dikkatli olunmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya arteriyel kan basıncı iki ayrı ölçümde 140 / 90 mmHg ve üzerinde ölçülen, evli, erkek hipertansif hastalar, ED' si olsun ya da olmasın dahil edildi.

- Yeni HT tanısı konan hastaların yanısıra,
- Daha önceden HT tanısı alarak metoprolol veya nebivolol kullanan hastalar,
- Yine önceden HT tanısı olup β -blokör dışı antihipertansif kullanan, ama kan basıncı 140/90 mmHg'nın üzerinde olan hastalar da uygun β -blokör kombinasyonu yapılarak çalışmaya dahil edildi. Çünkü gözlenecek olan etki β -blokör tedavisinin etkisiydi ve bütün hastalar her iki ilacı da kullanacak idi.

Önceden pelvik cerrahi, prostat cerrahisi, pelvik travma geçiren hastalar, pelvik malignitesi olanlar, nörolojik hastalık, anksiyete, major depresyon, hipotalamo-hipofizer aks hormon anormalliği, tiroid hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, ciddi karaciğer yetmezliği olanlar, ED yapabilecek ilaç kullananlar ve halen ED için ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Anamnez, Fizik Muayene ve Özel Testler

Dahil etme kriterlerini taşıyan hastalardan, güven sağlayacak uygun bir ortamda, sosyo-kültürel özellikleri de göz önüne alınarak ayrıntılı bir anamnez, öz ve soygeçmiş ve cinsel fonksiyonları değerlendirmeye yönelik sorgulamalar yapıldı. Hastalarda ED olup olmadığını araştırmak için, "International index of erectile function test" (IIEF-5) (Tablo 2) ve "Sexual Encounter Profile" (SEP) (Tablo 3) ve testleri kullanıldı.

Fizik muayenelerinde; genel sistemik muayenenin yanı sıra, genital organların yapısı, anatomik deformite olup olmadığı, sekonder seks karakterleri de değerlendirildi.

Tablo 2. “International index of erectile function test” (IIEF-5)

-
- **Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize ne kadar güveniyorsunuz ?**

1-Çok az
 2-Az
 3-Orta
 4-Yüksek
 5-Çok yüksek

- **Cinsel uyarı sonucunda oluşan sertleşmeniz hangi sıklıkta cinsel birleşmeyi sağlayacak düzeydeydi ?**

0-Cinsel ilişkim olmadı
 1-Neredeyse hiç
 2-Birkaç kez (yarısından az)
 3-Bazen (yarısı kadar)
 4-Çoğu kez (yarısından fazla)
 5-Neredeyse her zaman

- **Cinsel birleşme sırasında hangi sıklıkta sertleşmenizi sürdürebilmektesiniz ?**

0-Cinsel ilişkim olmadı
 1-Neredeyse hiç
 2-Birkaç kez (yarısından az)
 3-Bazen (yarısı kadar)
 4-Çoğu kez (yarısından fazla)
 5-Neredeyse her zaman

- **Cinsel birleşme esnasında sertleşmenizi sürdürmekte ne kadar zorlanıyorsunuz ?**

0-Cinsel ilişkim olmadı
 1-Çok zorlanıyorum
 2-Sıklıkla zorlanıyorum
 3-Orta düzeyde zorlanıyorum
 4-Nadiren zorlanıyorum
 5-Hiç zorlanmıyorum

- **Cinsel birleşme girişimleriniz sizce hangi sıklıkta tatmin ediciydi ?**

0-Cinsel ilişkim olmadı
 1-Neredeyse hiç
 2-Birkaç kez (yarısından az)
 3-Bazen (yarısı kadar)
 4-Çoğu kez (yarısından fazla)
 5-Neredeyse her zaman

Tablo 3. “Sexual Encounter Profile” (SEP)

-
- 1) Hiç ereksiyon sağlayabiliyor musunuz ?
 - 2) Partnerinizin vajinasına penisinizi yerleştirebiliyor musunuz ?
 - 3) Sertleşmeniz cinsel birleşmenizi başarıyla tamamlayabilecek kadar sürüyor mu?
 - 4) Penisinizin sertliğinden tatmin olabiliyor musunuz ?
 - 5) Cinsel tecrübenizden, bunlar göz önünde bulundurulduğunda genel anlamda tatmin oluyor musunuz?
-

3.3. Erektile Disfonksiyonlu Hastaların Sınıflandırılması

Çalışmaya alım kriterlerine uyan hastalarda ED olup olmadığı yukarıda 3.2. bölümde bahsedilen SEP sorgulaması ve IIEF-5 skorlaması ile anlaşıldı. SEP sorularından herhangi birine olumsuz yanıt veren ve/veya IIEF-5 skoru 21’in altında olan hastalar ED’ li kabul edildi. Sonra ED saptanan hastalara ED’ nin organik mi, psikojenik mi olduğunu ayırt etmek amacıyla sorgulama (Tablo 4) ve Papaverin testi yapıldı.

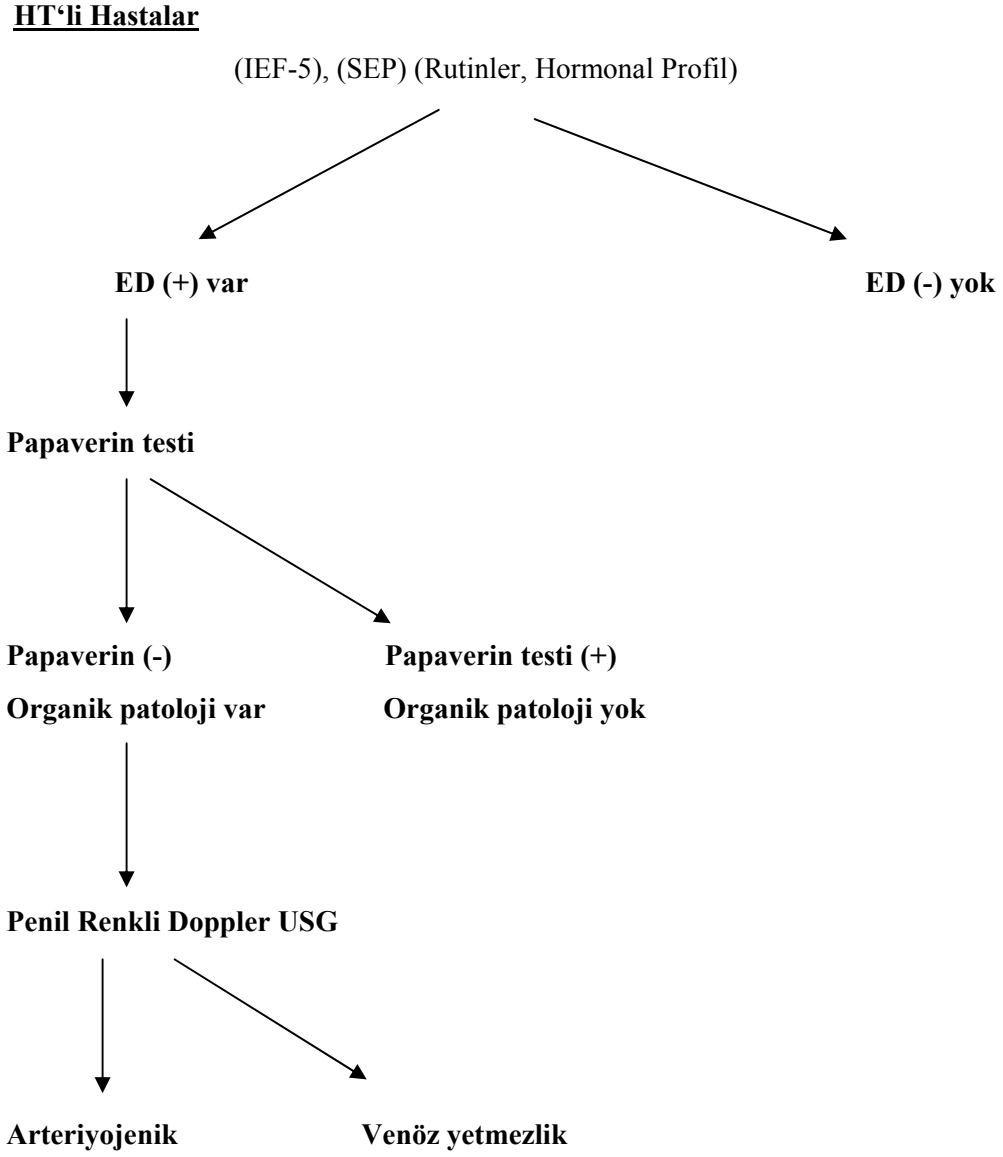
Tablo 4. Organik-Psikojenik ED ayırımında sorgulama

Karakteristik	Organik	Psikojenik
Başlangıç	Yavaş yavaş	Akut
Durum	Global	Duruma göre
Seyir	Değişmez	Değişken
Non-koital ereksiyon	Zayıf	Rijid
Sabah ereksiyonları	Zayıf	Rijid
Görsel uyarıda ereksiyon	Zayıf	Rijid
Elle uyarmada ereksiyon	Zayıf	Rijid
Eşle ilgili sorun	İkincil	Başlangıçta
Anksiyete ve korku	İkincil	Primer
Psikososyal problem	İkincil	Ana neden

Papaverin intrakavernöz enjeksiyon şeklinde uygulanan, minimal invaziv, vaskülojenik impotans tanısı koymada son derece yararlı bir yöntemdir (121,122). Bu test klinisyene, nörojenik ve hormonal etkileri by-pass ederek penisin vasküler durumunu inceleme olanağı tanır. Papaverin sinüzoidleri gevşeterek venöz rezistansı azaltıp arteriyel akımı artırır. Papaverin testinin organik ve vasküler impotansı, psikojenik impotanstan ayırma oranı çok yüksektir (123). Bu amaçla hastalara Papaverin (1 ampül, 2 ml'lik, 0.06 gr'lık papaverin hidroklorür), penis kökü klemplendikten sonra, insülin enjektörü ile penis köküne korpus kavernoza enjekte edildi. 5 dakika sonra tūmesans ve rijidite yanıtına bakıldı. Papaverin enjeksiyonu sonrası 5 dakika sonra ereksiyon oluşuyor, bu ereksiyon palpasyonla bükülmüyor ise test pozitif, yani neden büyük olasılıkla psikojeniktir.

Papaverin enjeksiyon testi negatif (-), yani enjeksiyon sonrası yeterli sertleşme olmaması penil vasküler hastalık açısından ileri incelemeyi gerektirir. Bu nedenle papaverin testi (-) hastalara Penil renkli doppler ultrasonografi (USG) yapılarak vasküler patolojinin ayırımı (arteriyel/venöz yetmezlik) yapıldı. İntrakavernöz papaverin enjeksiyonu sonrası, damar yapıları tek tek incelendi.

ED etyolojisinin ayırt edilmesindeki amaç, ilaçların psikojenik ve vasküler nedenli ED üzerine ayrı ayrı etkilerini gözlemektir. Hastaların değerlendirilmesi Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Hipertansif hastalarda Erektile Fonksiyonların değerlendirilmesi

3.4. Çalışma Dizayını

Çalışma, klinik, prospektif, cross-over dizaynda planlandı. Dahil etme kriterlerine uyup çalışmaya alınan hastaların, yukarıda bahsedilen tanı yöntemleriyle ED'li olup olmadığı, ED'li ise bunun nedeni araştırıldı. Sonra hastaların tümüne 1'er aylık sürelerle, arada 1 aylık β -blokörsüz dönem bırakılarak, randomizasyonla belirlenen sıraya göre

- ya Nebivolol hidroklorür (Vazoxen ® tablet) 5 miligram (mg) günde 1 tablet peroral,
- ya da Metoprolol süksinat (Beloc zok ® tablet) 50 mg günde 1 tablet peroral verildi.

Hastalara hangi ilacın önce başlanacağı rakamsal randomizasyon tablosu ile belirlendi. Ancak daha önceden nebivolol ve metoprolol kullanan hastalarda, başlangıç ilacı kullandığı ilaç olarak belirlendi.

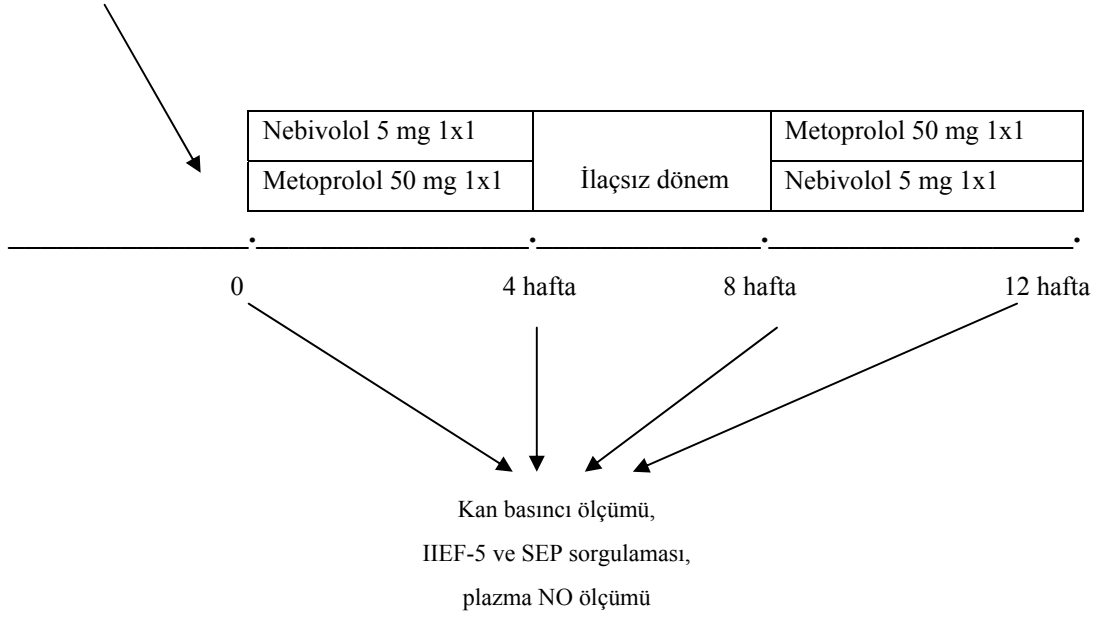
Daha önceden HT tanısı olup da ilaç kullanan hastaların, ilaçsız dönemde yalnız β -blokör ilaçları kesildi. Çünkü gözlenecek olan etki β -blokörlerin etkisiydi.

Hastalar hem ilaçlı, hem de ilaçsız dönemde kan basınçlarını ölçmek amacıyla 15 günde bir kontrollere çağırıldı, ayrıca ölçme imkanı olan hastalar evde kendileri de kan basıncı ölçümü yaptılar. Kan basıncı 160/100 mmHg üzerinde olanlar çalışmadan çıkarılarak uygun kombinasyonlarda antihipertansif tedavileri verildi.

Bu kontrollerin dışında ayda bir ilaçlı ve ilaçsız dönemler sonrasında, hastalara cinsel durumlarını değerlendirmek amacıyla SEP sorgulaması ve IIEF-5 skorlaması yapıldı ve plazma NO düzeyleri için kan alınıp uygun şekilde saklandı. SEP sorgulamasında özellikle başlangıçta ve tedaviler sonrasında, 3. soruya yanıt (Evet/Hayır) değerlendirildi.. Çünkü 3. soru, erektil penisin, vajinal penetrasyonunu ve bunun devamını sorgulamaktaydı ve diğer çalışmalarda da özellikle bu soruya yanıt değerlendirilmekteydi (124). Çalışma dizayını Şekil 7'de gösterilmiştir.

Randomizasyonla

ilk ilacın belirlenmesi



Şekil 7. Çalışmaya dizaynı

3.5. Dahil Edildikten Sonra Çalışmadan Çıkarılma Ölçütleri

- Tedavi sonrası dekompanze kalp yetmezliği gelişmesi
- 2. veya 3. derece atrioventriküler blok,
- P-R intervalinin $> 0,24$ olması,
- nabız sayısının < 45 / dk olması,
- sistolik kan basıncının < 100 mmHg olması,
- şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- şiddetli periferik dolaşım bozukluğu
- nebivolol, metoprolol tedavileri ve ilaçsız dönemde TA:160/100 mmHg üzerinde olması

3.6. Laboratuvar Parametreleri, Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Hastalardan kan örnekleri, brakial venden alındı ve 3000-5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametrelerden; glukoz, serum aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatinin, total kolesterol, trigliserid, free T3 (FT3), free T4 (FT4), tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), testosteron düzeyleri hastanemiz merkez laboratuvarında örnekler saklanmadan çalışıldı.

Plazma NO düzeyleri için de, ayrılan plazma örnekleri pipetleme yöntemi ile 1 ml plastik kaplara konarak -80 °C’de derin dondurucuda saklandı. Sonra bütün hastaların NO için alınmış örnekleri aynı anda nitrat ve nitrit toplamı şeklinde fotometrik yöntem ile çalışıldı.

3.7. Nitrik Oksit Düzeylerinin Hesaplanması

Nitrik oksid metabolitleri, “Nitrate / Nitrite Colorimetric Assay Kit Catalog No. 780001 Cayman Chemical Company USA” marka model numaralı kit kullanılarak fotometrik yöntem ile çalışıldı. Sonuçlar “ELX 808 IU Ultra Microplate Reader BIO-TEK INSTRUMENTS, INC USA” marka ve model numaralı okuyucu sistemi kullanılarak elde edildi. Her referans standart için ortalama absorbans değeri alınarak (X eksenini konsantrasyon, Y eksenini absorbans olacak şekilde) yarı logaritmik standart eğri oluşturuldu. Her örnek için okunan absorbans değerine karşılık gelen konsantrasyon basit interpolasyon yöntemi ile saptandı.

3.7.1. Nitrat / Nitrit Tayini Prensipleri

Nitrik oksidin in vivo olarak son ürünleri nitrit (NO_2^-) ve nitrattır (NO_3^-). Nitrat ve nitrit oranı değişkendir ve kesin olarak önceden tahmin edilemez. Böylece total NO üretiminin en iyi göstergesi nitrat ve nitrit üretiminin toplamıdır. Kullanılan yöntem ile 2 adımda total nitrit / nitrat konsantrasyonu ölçülmektedir. İlk basamak nitratın nitrat redüktaz aracılığı ile nitrite dönüştürülmesidir. İkinci adım ise nitrite Griess reaktanları eklenerek elde edilen koyu mor renkli azo bileşiğine

dönüştürülmesidir. Bu azo kromoforunun absorbandsının fotometrik olarak ölçümü geçerli bir nitrit ölçümü sağlamaktadır.

3.7.2. Nitrat / Nitrit Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Malzemeler

Nitrat / nitrit düzeylerinin ölçümünde sırasıyla;

Test Tamponu (Test tamponu 100 ml ultrasaf su ile dilue edildi. Bu test tamponu test öncesi örneklerin dilüsyonu gerektiğinde kullanıldı)

Nitrat Redüktaz (Nitrat redüktaz 1.2 ml test tamponu ile muamele edildi, Kullanım sırasında buz üzerinde tutuldu)

Enzim Kofaktörleri (Enzim kofaktörleri 1.2 ml test tamponu ile muamele edildi, Kullanım sırasında buz üzerinde tutuldu)

Nitrat Standartı (Liyofilize toz şeklindeki nitrat standartı 1 ml test tamponu ile muamele edildi, Solusyon oluşturacak şekilde karıştırıldı)

Nitrit Standartı (Liyofilize toz şeklindeki nitrit standartı 1 ml test tamponu ile muamele edildi, Solusyon oluşturacak şekilde karıştırıldı)

Griess Reaktanı-1 (Sulfanilamid) ve Griess Reaktanı-2 (N-Naftil etilendiamin) (Bu reaktanlar kullanıma hazır olduğu için herhangi bir katkı ya da işlem yapılmadı) kullanıldı.

3.7.3. Total Nitrat ve Nitrit Ölçümü

Total nitrat / nitrit ölçümü aşağıda basamaklar halinde anlatılmıştır.

1. Nitrat standartı ve test tamponunun değişik konsantrasyonları kullanılarak standart eğri oluşturuldu.

2. Her kuyucuğa 40 µl plazma örneği kondu.

3. Nitrat ve nitrit için standart eğriler oluşturuldu.

4. Her kuyucuğa 200 µl test tamponu kondu.

5. Her kuyucuğa 10 µl enzim kofaktör karışımı kondu.

6. Her kuyucuğa 10 µl nitrat redüktaz karışımı kondu.

7. Plaka oda ısısında 3 saatlik inkubasyona bırakıldı.
8. İnkubasyon süresi bitiminde her kuyucuğa 50 µl Griess 1 reaktanı (sulfanilamid) eklendi.
9. Hemen ardından her kuyucuğa 50 µl Griess 2 reaktanı (N-naftil etilendiamin) eklendi.
10. Optimal renk oluşumu için 10 dakika oda ısısında bekletildi.
11. Absorbanslar 540 nm'de okutuldu.
12. Absorbans değerleri, nitrat standart eğrisi kullanılarak karşılık gelen total nitrat ve nitrit için hesaplandı.

3.8. Kan Basıncı Ölçümleri

Hastaların kan basınçları hep aynı kişi tarafından, hastalar en az 5 dakika dinlendirildikten sonra, oturur vaziyette, sağ koldan, manşonlu ERKA perfect aneroid (made in Germany) tansiyon aleti ile ölçüldü. Manşon nabzın kaybolma noktasının 30-40 mmHg üzerine kadar şişirildi. Daha sonra yavaşça boşaltıldı ve sesin duyulmaya başladığı nokta sistolik kan basıncı, sesin kaybolduğu ya da çok hafiflediği nokta diastolik kan basıncı olarak kaydedildi.

3.9. İstatistiksel Analizler

Toplanan veriler Stastical Package for Social Sciences (SPSS 9.0) programı ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama değer \pm standart sapma olarak verildi. Kan basıncı, nabız ve IIEF-5 skoru değişiklikleri, alt gruplara ayrılmadan hastaların tümünde paired samples T test, alt gruplarda wilcoxon signed ranks test ile değerlendirildi. SEP sorgulamasının 3. sorusuna yanıt Chi-square testi ile değerlendirildi. Her iki ilacın kan basıncı ve nabız sayısındaki değişiklik oranlarının karşılaştırılması için de student T test kullanıldı. Yaş, plazma NO, seksüel fonksiyonlar arasındaki korelasyonlara pearson korelasyon testi ile bakıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmaya kriterlere uyan 73 evli erkek hasta dahil edildi. Çalışmaya başlandıktan sonra toplam 12 hasta ilaçsız dönemde kan basıncı regülasyonu sağlanamadığı için çalışmadan çıkarıldı ve diğer kombine tedaviler verildi.

Devam eden 61 hastanın, 22'sinde yeni tanı HT, 39'unda daha önceden HT vardı. Daha önceden HT'si olan 39 hastanın da 12'si β -blokör, 27' si diğer antihipertansif ilaçlar kullanmaktaydı.

Çalışmayı tamamlayan hastaların yaş ortalaması $54,27 \pm 7,57$ yaş, hipertansiyon süresi ise ortalama $4,68 \pm 3,32$ yıl idi.

Çalışmaya alınan 61 hastanın; 13'ünde (% 21,3) ED bulunmamakta,
27'sinde (%44,2) psikojenik ED;
10' unda (%16,3) arteriyojenik ED;
11'inde (%18) venöz yetmezliğe bağlı ED mevcuttu.

Hastaların ortalama hemoglobin değeri $14,71 \pm 1,56$ gr/dL., kreatinin $0,97 \pm 0,16$ mg/dL., ALT $30,37 \pm 11,80$ UL., TSH $1,39 \pm 0,69$ ulu/mL., total testosteron $5,36 \pm 1,58$ ng/mL., prolaktin $7,10 \pm 2,68$ nm/mL., total kolesterol $203,08 \pm 36,47$ mg/dL. idi. Başlangıçtaki ortalama sistolik kan basıncı $150,03 \pm 12,70$ mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması $96,72 \pm 6,85$ mmHg. idi. Hastalara ait parametreler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların özellikleri ve biyokimyasal parametreleri

Yaş (yıl)	54,27 ± 7,57
HT yılı (yıl)	4,68 ± 3,32
Sistolik KB (mmHg)	150,03 ± 12,70
Diastolik KB (mmHg)	96,42 ± 6,85
Hemoglobin (g/dL)	14,71 ± 1,56
Kreatinin (mg/dL)	0,97 ± 0,16
ALT (UL)	30,37 ± 11,80
TSH (ulu/mL)	1,39 ± 0,69
Total Testosteron (ng/mL)	5,36 ± 1,58
Prolaktin (ng/mL)	7,10 ± 2,68
Total Kolesterol (mg/dL)	203,08 ± 36,47

4.2. Kan Basıncı ve Nabız Üzerine Etkiler

Dört haftalık Nebivolol 5 mg/gün ve Metoprolol 50 mg/gün tedavileri sonucu hastalarda kan basıncı ve nabız değişimleri incelendi.

Nebivolol 5 mg/gün tedavisi ile başlangıçta 150,36 ± 12,16 mmHg olan sistolik kan basıncı ortalaması, 140,16 ± 11,04 mmHg' ya geriledi. Sistolik kan basıncındaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (paired samples T test, p=0,000).

Yine Nebivolol 5 mg/gün tedavisi sonucu başlangıçta 96,72 ± 6,85 mmHg olan diastolik kan basıncı, 90,44 ± 6,76 mmHg'ya geriledi. Diastolik kan basıncındaki bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı idi (paired samples T test, p=0,000).

Başlangıçta 74,95 ± 6,19 /dk. olan ortalama nabız, Nebivolol 5 mg/gün tedavisi ile 69,31 ± 5,60 /dk.'ya düştü. Nabızdaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (paired samples T test, p=0,000).

Metoprolol 50 mg/gün tedavisi ile hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $150,36 \pm 12,16$ mmHg'dan, $141,77 \pm 10,51$ mmHg'ya düştü. Metoprolol 50 mg/gün ile sağlanan sistolik kan basıncı düşüşü istatistiksel olarak anlamlı idi (paired samples T test, $p=0,000$).

Metoprolol 50 mg/gün tedavisi ile başlangıçta $96,72 \pm 6,85$ mmHg olan diastolik kan basıncı, $91,04 \pm 8,10$ mmHg'ya düştü. Diastolik kan basıncında Metoprolol 50 mg/gün ile sağlanan düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (paired samples T test, $p=0,000$).

Başlangıçta $74,95 \pm 6,19$ /dk. olan ortalama nabız, Metoprolol 50 mg/gün tedavisi ile $69,18 \pm 5,42$ /dk.'ya düştü. Metoprolol 50 mg/gün ile nabızdaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (paired samples T test, $p=0,000$).

Bu sonuçlar göz önüne alındığında hem Nebivolol 5 mg/gün, hem de Metoprolol 50 mg/gün tedavileri ile sistolik ve diastolik kan basınçları ve nabız sayısında anlamlı düşüşler elde edildi. Her iki ilacın sistolik ve diastolik kan basınçları ile nabız sayısındaki düşüşler Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kan basıncı ve nabızdaki düşüşler

	Bazal	Nebivolol 5 mg/gün	Metoprolol 50 mg/gün
Sistolik KB (mmHg)	$150,36 \pm 12,16$	$140,16 \pm 11,04$ *	$141,77 \pm 10,51$ *
Diastolik KB (mmHg)	$96,72 \pm 6,85$	$90,44 \pm 6,76$ *	$91,04 \pm 8,10$ *
Nabız (dk)	$74,95 \pm 6,19$	$69,31 \pm 5,60$ *	$69,18 \pm 5,42$ *

(* $p=0,000$, paired samples T test)

Her iki ilacın sistolik kan basıncında yaptıkları düşüş arasında ise istatistiksel bir fark gözlenmedi. (student T test, $p=0,828$). Yani her iki ilacın da, sistolik kan basıncında yaptıkları düşüşler, birbirine benzer orandaydı.

Yine her iki ilacın diastolik kan basıncı ortalamalarında yaptıkları düşüşler arasında da istatistiksel bir farklılık yoktu (student T test, $P=0,194$). Yani her iki ilacın diastolik kan basıncında yaptıkları düşüşler de benzer orandaydı.

Hem Nebivolol, hem de Metoprolol tedavilerinin nabız sayısında yaptıkları düşüşler arasında da istatistiksel bir fark gözlenmedi (student T test, $p=0,834$). Her iki ilaç, ortalama nabız sayılarında benzer oranda düşüşlere neden oldu.

4.3. Plazma NO Düzeyine Etkiler

Tedavi öncesi $20,55 \pm 6,85 \mu\text{M}$. olan plazma NO düzeyi ortalaması, nebivolol tedavisi sonucu $24,29 \pm 7,68 \mu\text{M}$.’ye yükseldi. Nebivolol ile NO’daki bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (paired samples test, $p=0,000$).

Yine tedavi öncesi $20,55 \pm 6,85 \mu\text{M}$. olan plazma NO düzeyi, metoprolol tedavisi sonrası $20,27 \pm 6,46 \mu\text{M}$. bulundu. Her iki ortalama arasında istatistiksel bir farklılık yoktu (paired samples T test, $p=0,268$).

Bu sonuçlar göz önüne alındığında Nebivolol ile plazma NO düzeyi artarken, metoprolol ile değişmedi. Her iki tedavi sonucu ölçümler Tablo 7’de özetlenmiştir.

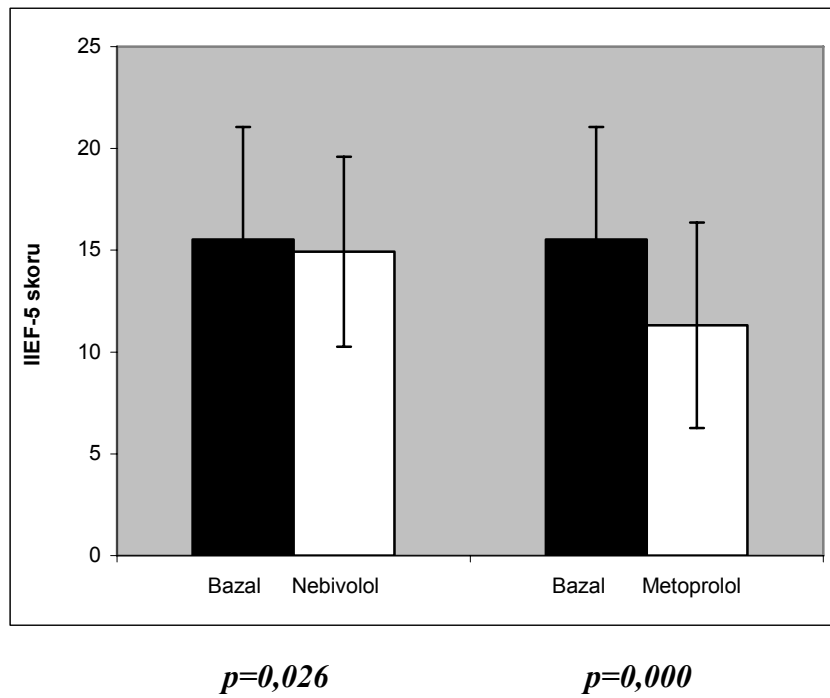
Tablo 7. Plazma NO düzeyleri

	Bazal	Nebivolol sonrası	Metoprolol sonrası
Plazma NO (μM)	$20,55 \pm 6,85$	$24,29 \pm 7,68$ <i>($p=0,000$)</i>	$20,27 \pm 6,46$ <i>($p=0,268$)</i>

4.4. Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkiler

Dört haftalık Nebivolol 5 mg/gün ve Metoprolol 50 mg/gün tedavilerinden sonra seksüel ve erektil fonksiyonların bir göstergesi olan IIEF-5 skorlaması ve SEP sorgulaması değerlendirildi.

61 hastanın tümünde (ED'si olup olmadığı ya da ED nedeni göze alınmaksızın) IIEF-5 skoru başlangıçta $15,52 \pm 5,54$ iken, nebivolol tedavisi sonrası $14,93 \pm 5,04$ bulundu. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (paired samples T test, $p=0,026$). Metoprolol tedavisi sonrasında ise IIEF-5 skoru $11,31 \pm 4,67$ bulundu. Bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı idi (paired samples T test, $p=0,000$). Ancak metoprolol'daki düşüş nebivolol'dakinden daha fazla idi (Şekil 8).



Şekil 8. Tedavi sonrası IIEF-5 skorundaki değişimler

Seksüel fonksiyonlar;

ED'si olmayan (Grup 1),

psikojenik ED' si olan (Grup 2),

ateriyojenik ED' si olan (Grup 3) ve

venöz yetmezliğe bağlı ED'si olan (Grup 4)

hastalar şeklinde 4 alt gruba ayrılarak incelendiğinde de benzer sonuçlar elde edildi.

Dört alt grubun seksüel fonksiyonlarındaki değişimler Tablo 8 ve Şekil 9'da özetlenmiştir.

Tablo 8. Alt gruplarda tedavi sonrası kan basıncı, IIEF-5 skoru değerleri

Grup	Bazal	Nebivolol	Metoprolol
ED olmayan grup (n=13)			
IIEF-5	22,38 ± 1,12	20,07 ± 3,01 <i>p=0,012</i>	16,61 ± 2,59 <i>p=0,001</i>
Plazma NO	22,99 ± 4,84	26,59 ± 6,53 <i>p=0,005</i>	22,74 ± 5,06 <i>p=0,345</i>
Sistolik KB	147,92 ± 7,75	137,00 ± 7,64 <i>p=0,001</i>	139,69 ± 6,21 <i>p=0,002</i>
Diastolik KB	94,30 ± 6,93	88,38 ± 6,39 <i>p=0,002</i>	87,53 ± 6,66 <i>p=0,001</i>
Psikojenik ED (n=27)			
IIEF-5	14,62 ± 4,86	14,96 ± 4,52 <i>p=0,201</i>	11,18 ± 3,98 <i>p=0,000</i>
Plazma NO	20,69 ± 7,01	25,10 ± 6,99 <i>p=0,000</i>	20,61 ± 6,24 <i>p=0,719</i>
Sistolik KB	150,25 ± 11,18	140,62 ± 11,93 <i>p=0,000</i>	142,07 ± 12,14 <i>p=0,000</i>
Diastolik KB	96,62 ± 6,88	91,00 ± 6,55 <i>p=0,000</i>	92,48 ± 8,18 <i>p=0,000</i>
Ateriyojenik ED (n=10)	Bazal	Nebivolol	Metoprolol
IIEF-5	13,40 ± 4,14	13,10 ± 3,81 <i>p=0,598</i>	8,80 ± 3,96 <i>p=0,004</i>
Plazma NO	17,88 ± 8,89	20,16 ± 10,21 <i>p=0,013</i>	16,79 ± 7,87 <i>p=0,041</i>
Sistolik KB	156,90 ± 19,89	140,70 ± 14,04 <i>p=0,005</i>	144,20 ± 1,39 <i>p=0,008</i>
Diastolik KB	99,90 ± 5,70	92,20 ± 7,28 <i>p=0,005</i>	93,20 ± 10,43 <i>p=0,028</i>
Venöz yetmezliğe bağlı ED (n=11)			
IIEF-5	11,54 ± 4,59	10,45 ± 3,95 <i>p=0,088</i>	7,63 ± 3,13 <i>p=0,005</i>
Plazma NO	19,75 ± 6,24	23,36 ± 7,40 <i>p=0,016</i>	19,68 ± 6,50 <i>p=0,790</i>
Sistolik KB	147,54 ± 8,61	142,27 ± 9,73 <i>p=0,041</i>	141,27 ± 10,20 <i>p=0,003</i>
Diastolik KB	96,90 ± 7,32	89,90 ± 7,48 <i>p=0,005</i>	89,72 ± 6,40 <i>p=0,003</i>

p<0,05, Wilcoxon Signed Ranks Test.

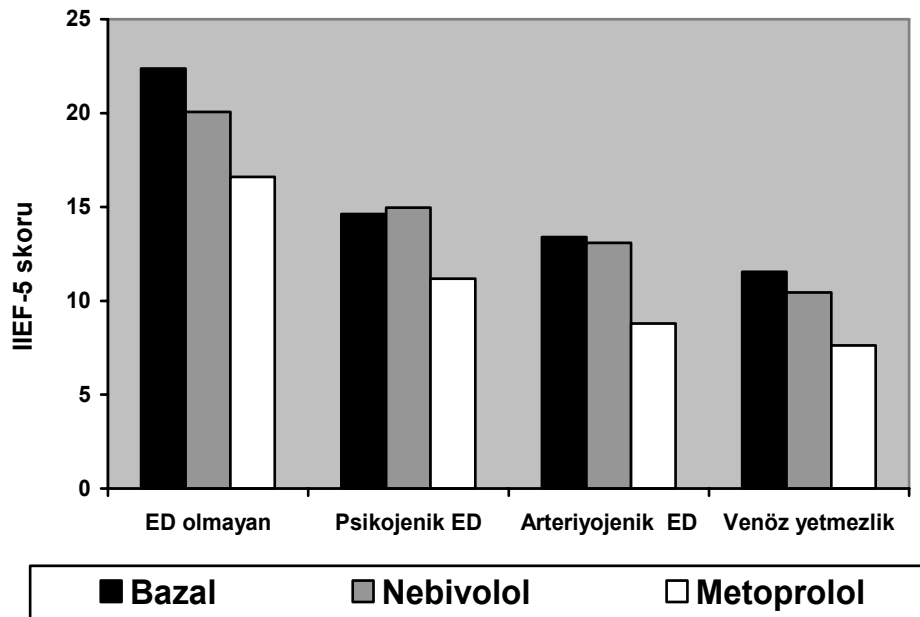
Tablo 8’de görüldüğü gibi;

ED’si olmayan grupta; nebivolol ve metoprolol sistolik ve diastolik kan basıncını istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdü. Plazma NO düzeyi nebivolol ile artarken metoprolol’de bu artış gözlenmedi. IIEF-5 her iki ilaçla da anlamlı derecede azaldı, ancak metoprolol’deki düşüş nebivolol’e oranla daha fazla idi.

Psikojenik ED’li grupta da; nebivolol ve metoprolol sistolik ve diastolik kan basıncını anlamlı derecede düşürdü. Plazma NO düzeyi nebivolol ile artarken metoprolol’de bu artış gözlenmedi. IIEF-5 skorunda nebivolol ile anlamlı bir düşüş olmadı. Metoprolol ise IIEF-5 skorunu istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdü.

Arteriyojenik ED olan grupta; nebivolol ve metoprolol sistolik ve diastolik kan basıncını anlamlı derecede düşürdü. Plazma NO düzeyleri nebivolol ile arttı, metoprolol alanlarda anlamlı derecede düşük bulundu. Nebivolol IIEF-5 skorunda anlamlı bir düşüşe yol açmazken, metoprolol’deki düşüş anlamlı idi.

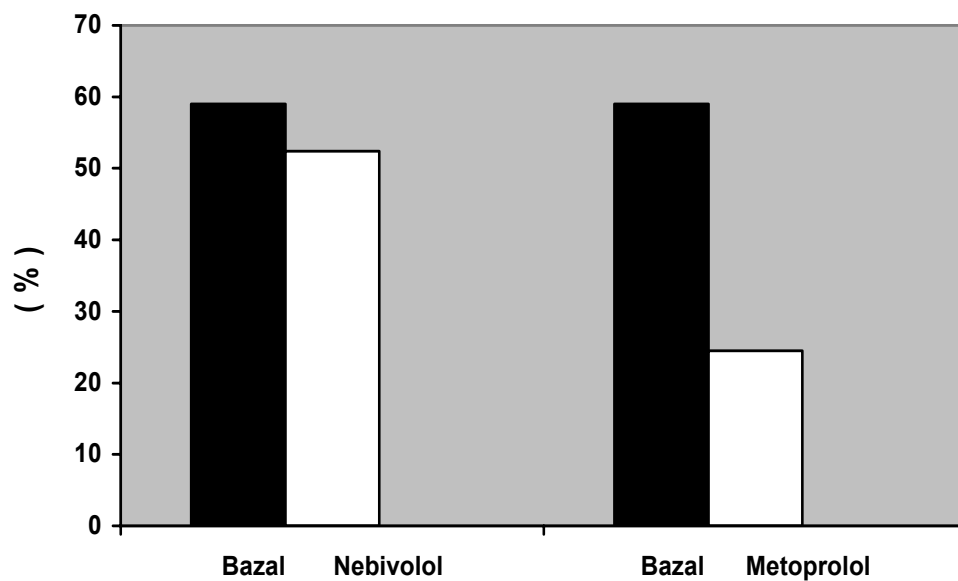
Venöz yetmezliğe bağlı ED’si olan grupta, her iki ilaç ile sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı düşüş gözlemlendi. Plazma NO düzeyi nebivolol alanlarda arttı, metoprolol alanlarda önemli bir değişiklik yoktu. IIEF-5 skorunda nebivolol ile istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmezken, metoprolol her iki skorlamada da anlamlı düşüşe neden oldu.



Şekil 9. Alt gruplarda tedavi sonrası IIEF-5 skoru değişimleri

SEP sorgulamasının 3. sorusuna başlangıçta 61 hastanın 36'sı (%59) olumlu yanıt verirken, nebivolol tedavisi sonrası 32 kişiden (% 52,4), metoprolol tedavisi sonrası 15 kişiden (% 24,5) olumlu yanıt alındı. Üçüncü SEP sorusuna olumlu yanıt oranı, hem nebivolol, hem de metoprolol tedavileri sonucunda istatistiksel olarak anlamlı azaldı (Chi square test, *sırasıyla* $\chi^2=39,887$, $p=0,000$ / $\chi^2=13,813$, $p=0,000$). Ancak metoprolol sonrası 3. soruya olumsuz yanıt oranı daha fazla idi.

Şekil 10' da 3.SEP sorusuna olumlu yanıt oranları gösterilmiştir.



Şekil 10. 3. SEP sorusuna olumlu yanıt oranları

(Sertleşmeniz cinsel birleşmenizi başarıyla tamamlayabilecek kadar sürüyor mu?)

4.5. Korelasyon Analizleri

Yaş ile plazma NO düzeyi arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi. Hastalarda, yaş arttıkça plazma NO düzeyleri azalmakta idi (pearson korelasyon, $r = -0,265$, $p=0,039$).

Plazma NO değerleri ile IIEF-5 arasında ise pozitif bir korelasyon vardı (pearson korelasyon test, $r = 0,284$, $p=0,026$). Yani plazma NO düzeyi arttıkça seksüel fonksiyonu değerlendirmede kullanılan IIEF-5 skoru da artmaktaydı.

Yaş ile IIEF-5 arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi (pearson korelasyon, $r = -0,412$, $p=0,001$). Yani yaş arttıkça IIEF-5 skorunda azalma görüldü.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

β -blokör ilaçlar, antihipertansif, antiaritmik, antiiskemik özellik gösteren, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli rol oynayan ilaçlardır. Bununla birlikte en önemli yan etkilerinden birisi seksüel yaşam üzerine olan olumsuz etkileridir (14) ve bu yan etkileri kullanımlarını sınırlar. Bunu, sempatik sistem inhibisyonu yoluyla yaptığı düşünülür ki; sempatik sistem ereksiyon-ejakülasyon entegrasyonunda, testosteron stimülasyonunda ve LH sekresyonunun regülasyonunda rol oynar.

Hem HT' nin kendisi, hem de β -blokör ilaçlar ED yaptıkları için, bu durum hipertansif hastalarda daha da önem kazanmaktadır.

Hipertansiyon endotel bağımlı NO ile uyarılan vasküler relaksasyonu bozar (126-128), mikrosirkülatuar değişikliklere sebep olur (129,130), ayrıca aterosklerotik değişikliklere de zemin hazırlayarak penil vasküler kan akımını bozar, böylece korpus kavernoza kan akımını inhibe ederek tümesansı önler (131) ve ereksiyonu bozabilir. Buna ilaveten bir de β -blokörler gibi ED' ye yol açabilen bir tedavi verildiğinde, hastanın seksüel yaşamı olumsuz etkilenir ve yaşam kalitesi bozulur.

Bunlardan yola çıkarak 4 haftalık Nebivolol 5 mg/gün ve Metoprolol 50 mg/gün tedavisinin, hastalar üzerinde antihipertansif etkinlikleri ve seksüel fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdık.

Bizim sonuçlarımıza göre her iki ilaç da hem alt gruplar, hem de tüm hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları üzerinde anlamlı düşümlere neden oldu. Ve ilaçların, tüm hastalar üzerinde sistolik ve diastolik kan basınçlarını düşürme oranları arasında bir farklılık yoktu. Başka bir ifade ile Nebivolol 5 mg ile Metoprolol 50 mg'ın antihipertansif etkinlikleri birbirine benzerdi. Aynı şekilde nabız sayısındaki düşüşler arasında da bir fark gözlenmedi. Bu ilaçların nabız sayısını azaltma yönündeki etkileri de benzerdi.

Seksüel fonksiyonların göstergesi olan IIEF-5 skorları değerlendirildiğinde; psikojenik ED, arteriyojenik ED ve venöz yetmezliğe bağlı ED bulunan hastalarda nebivolol ile IIEF-5 skorunda anlamlı bir düşüş görülmezken, metoprolol ile anlamlı bir düşüş gözlemlendi. ED'si olmayan grup ve tüm hastalar değerlendirildiğinde, her iki

ilaçla da IIEF-5 skorunda düşme gözlemlendi. Ancak metoprolol'deki düşüşler, nebivolol'dekine göre daha fazla idi. Bu sonuçlara göre nebivolol seksüel fonksiyonlarda, metoprolol kadar bir düşüşe neden olmamaktaydı.

SEP sorgulamasının 3. sorusuna olumlu yanıt verme oranları ise başlangıca göre her iki ilaçla da azaldı. Ancak bundaki azalma da metoprolol'de nebivolol'e oranla daha fazla idi.

Bu hastalarda nebivolol 5 mg/ gün ve metoprolol 50 mg/gün tedavilerinin antihipertansif etkilerinin benzer olması, seksüel aktivite üzerindeki etkilerinin, antihipertansif etkilerinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Metoprolol'a göre nebivolol ile seksüel fonksiyonlardaki düşüşün daha az olması, hatta bazı alt gruplarda düşüş olmaması, ereksiyon üzerinde β -blokasyon ile oluşan olumsuz etkinin, nebivolol'un NO salınımını artırmasıyla kompanze edildiği ve erektil fonksiyonların bu şekilde korunduğu şeklinde açıklanabilir. Çünkü, nebivolol yüksek selektivitesi olan bir β_1 -blokördür, ve diğer β -blokörlerden farklı olarak NO salınımına yol açarak periferik vasküler direnci azaltmaktadır NO da cGMP yapımını artırarak penil vasküler ve kavernoöz düz kasların gevşemesine yol açmakta ve penil ereksiyona neden olmakta ve penil ereksiyonun ana nörotransmitteri kabul edilmektedir (25-33). Nebivolol ile sağlanan plazma NO düzeyi artışı, metoprolol'de gözlenmemiştir.

Tzemos ve ark. da HT' li hastalarda nebivolol ve atenolol'un vasküler NO aktivitesi üzerine etkilerini karşılaştıran çift-kör çalışmalarında, iki ilacın kan basıncı kontrolleri benzerken, nebivolol' un bazal ve stimüle edilmiş endotelial NO salınımını artırdığını göstermişlerdir (132).

Hastalarımızda ayrıca, yaş ile plazma NO düzeyi ve IIEF-5 skoru arasında negatif bir korelasyon vardı. Yani yaş arttıkça plazma NO düzeyi ve seksüel fonksiyonlar azalmaktaydı. Bununla birlikte plazma NO düzeyi ile IIEF-5 arasında da pozitif bir korelasyon gözlemlendi ki, plazma NO düzeyi arttıkça seksüel fonksiyonlarda da artma olmaktadır. Bu sonuçlarımız da nebivolol'un plazma NO düzeyini artırarak erektil fonksiyonlarda iyileşme oluşturabileceği fikrini desteklemektedir.

Yakın bir zamanda Boydak ve arkadaşları (133), çok merkezli, randomize, paralel grup şeklinde yaptıkları ve atenolol, atenolol + klortalidon ile nebivolol'un karşılaştırıldığı çalışmalarında, nebivolol'un diğerlerinden farklı olarak seksüel aktivite üzerine olumsuz bir etki yapmadığını buldular ve onlar da nebivolol'un NO salınımla erektil fonksiyonları iyileştirdiği yorumunu yaptılar.

Silvestri ve ark. (13), bir β -blokör ilaçla tedavi edildiğini bilmenin hastalarda anksiyete ve psikolojik etkilenme sonucu ED' ye yol açabileceğini öne sürmüştür. Biz bu çalışmada, hastalarımıza her kontrolde cinsel fonksiyonlarının değerlendirileceği ve her iki ilacın da seksüel performans üzerine etkilerinin olabileceğini bildirdik. Böylece her iki ilacı da kullanan tüm hastalarımızda herhangi bir psikolojik etkilenmenin dağılımı eşitti. Ayrıca böyle bir etkilenmenin psikojenik ED' li grupta daha fazla olacağı düşünülür ki; bu gruptaki sonuçlar da diğer ED grupları ile benzerlik göstermekteydi. Bu nedenle nebivolol ve metoprolol arasında seksüel aktivite üzerindeki farkın ilaçların farmakolojisinden kaynaklandığı düşünüldü.

Bütün bu sonuçlar göz önüne alındığında, bizim sonuçlarımız gösterdi ki metoprolol ile antihipertansif etkileri benzer olmasına rağmen, nebivolol'un hipertansif erkek bireylerde seks yaşamını koruyor olması önemli bir sonuçtur ve tedaviye uyum açısından avantajlı olabilir. Çünkü antihipertansif ajanlar hastalarda ED'ye yol açar, ya da ED'yi artırırsa yaşam kalitesi bozulur ve bu durum seksüel aktif bireylerde tedavinin önünde bir engel oluşturabilir (17-20,133). Yaşam kalitesinin devamını ve hastaların tedaviye uyumunu sağlamak için tedavide, ED gibi yan etkileri az olan ilaçlar tercih edilmelidir (20,125).

Ayrıca hastalar çoğu kez kendileri ifade etmeyebileceğinden, HT tedavisinde verilen özellikle de β -blokör ilaçların, cinsel yaşam üzerine olumsuz etkileri kontrollerde hekim tarafından sorgulanmalıdır. Çünkü sağlıklı bir seksüel yaşam, yaşam kalitesini de beraberinde getirmektedir.

ÖZET

Hipertansif Erkek Hastalarda Nebivolol'un Erektile Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Erektile Fonksiyonlar bireylerin yaşam kalitesiyle ilişkilidir. Hipertansiyonun kendisi ED'ye yol açmakla beraber, sıklıkla kullanılan antihipertansifler ve özellikle de β -blokörler de ED sebebidir. Son zamanlarda ortaya çıkan bir β -blokör olan Nebivolol'un NO'yu artırarak vazodilatör etki gösterdiği ortaya çıkmıştır. NO da kaynağı ne olursa olsun, ereksiyonun ana nörotransmitteridir. Buna göre nebivolol, diğer β -blokörlerden farklı olarak, ereksiyonun ana mediatörü olan NO salınımını artırdığından, erektil fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olabilir, ya da en azından diğer β -blokörler gibi impotansa yol açmayabilir. Bu düşünceden yola çıkarak metoprolol ve nebivolol'un seksüel fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırdık. Bu amaçla, 61 hipertansif, evli, erkek hasta çalışmayı tamamladı. Hastalarda önceden ED olup olmadığı, varsa ED nedeni araştırıldı. Arada 4 hafta ilaçsız dönem olmak üzere, 4 hafta Nebivolol 5 mg/gün, 4 hafta metoprolol 50 mg/gün tedavileri sonucunda seksüel fonksiyonlar değerlendirildi. Seksüel fonksiyonların değerlendirilmesinde IIEF-5 skorlaması ve SEP sorgulaması kullanıldı.

Sonuçlarımızda, iki ilacın antihipertansif etkinlikleri benzerdi. Nebivolol ile plazma NO düzeylerinde artış oldu. Psikojenik ED, arteriyojenik ED ve venöz yetmezliğe bağlı ED bulunan hastalarda nebivolol ile IIEF-5 skorlamasında anlamlı bir düşüş görülmezken, metoprolol ile her iki skorlamada da anlamlı bir düşüş gözlemlendi. ED'si olmayan grup ve tüm hastalar değerlendirildiğinde, hem nebivolol, hem de metoprolol ile IIEF-5 skorunda düşme gözlemlendi, ancak metoprolol'deki düşüş, nebivolol'deki düşüşten daha fazla idi. SEP sorgulamasının 3. sorusuna olumlu cevap oranı her iki ilaçla da düştü. Yine metoprolol'deki düşüş, nebivolol' dekine göre daha fazla idi.

Metoprolol'a göre nebivolol ile seksüel fonksiyonlardaki düşüşün daha az olması, hatta bazı alt gruplarda düşüş olmaması, ereksiyon üzerinde β -blokasyon ile oluşan olumsuz etkinin, nebivolol'un NO salınımını artırmasıyla kompanze edildiği ve erektil fonksiyonların bu şekilde korunduğu şeklinde açıklanabilir.

Bu sonuçlara göre, metoprolol ile antihipertansif etkileri benzer olmasına rağmen, nebivolol hipertansif erkek bireylerde seks yaşamını korumaktadır.

Yaşam kalitesinin devamını ve hastaların tedaviye uyumunu sağlamak için tedavide, ED gibi yan etkileri az olan ilaçlar tercih edilmesi daha avantajlı bir yaklaşım olabilir.

Anahtar sözcükler: β -blokör, Eretil Fonksiyon, Nebivolol, Metoprolol, Nitrik Oksid

SUMMARY

Effects of nebivolol on erectile function in male hypertensive patients

Erectile function is associated with quality of life. Hypertension itself can induce erectile dysfunction but also frequently used antihypertensives (especially β -blockers) cause erectile dysfunction. The new presented β -blocker nebivolol is revealed to vasodilatation by increasing the amount of NO. NO is the main transmitter of erection. Unlike other β -blockers, nebivolol can perform positive effects on erection due to NO stimulation and doesn't cause impotence. Therefore, we wanted to compare the effects of metoprolol and nebivolol on sexual function.

Sixty-one male and married hypertensive patients completed the study. Patients are examined for previous ED. We examined sexual function baseline, after of nebivolol 5 mg/day therapy for 4 weeks, 4 weeks of wash out period and metoprolol 50 mg/day for 4 weeks. We used IIEF-5 scores and SEP questions to evaluate sexual functions.

Two drugs had similar antihypertensive effect. Plasma NO level is increased with nebivolol. Sexual functions did not decrease significantly in patients with physiogenic, arteriogenic or venous ED but decreased significantly with metoprolol. When group without ED and all patients are compared for IIEF-5 score, IIEF-5 score decreased with nebivolol and metoprolol but the level of decrease was higher than nebivolol compared with metoprolol.

The rate of positive answer to SEP question 3 decreased with both drugs. However, the rate was higher with metoprolol than with nebivolol.

The lower decrease of sexual function with nebivolol compared with metoprolol, even no decrease in some subgroups can be explained by effect of nebivolol on stimulating NO production, can compensate the negative effect of β -blockage on erection.

As a result nebivolol protects sexual life of male hypertensive although it has similar effect on hypertension compared with metoprolol. For protecting the quality

of life and adaptation of therapy of patients drugs that don't have side effects like ED could be chosen.

Key words: β -blockers, Erectile Function, Nebivolol, Metoprolol, Nitric Oxide.

KAYNAKLAR

1. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*;342:1802-1813, 2000.
2. McClure RD. Endocrine evaluation and therapy of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*;15:53-64, 1988.
3. Smith AD. Psychologic factors in the multidisciplinary-evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*;15:41-52, 1988.
4. Virag R, Bouilly P, Frydman DSR. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet*;1:181-184, 1985.
5. Metz P. Erectile function in men with occlusive disease in the legs. *Dan Med Bull*;30:185-189, 1983.
6. Dewar ML, Blundel PE, Lidstone D, et al. Effects of abdominal aneurysmectomy, aortoiliac bypass grafting and angioplasty on male sexual potency: A prospective study. *Can J Surg* ;28 : 154 -159, 1985.
7. Forsberg L, Olsson AM, Neglen P. Erectile function before and after aortoiliac reconstruction: A comparison between measurements of Doppler acceleration ratio, blood pressure and angiography. *J Urol*;127:379-382, 1982.
8. Queral L, Whitehouse W, Flinn W, et al. Pelvic hemodynamics after aortoiliac reconstruction. *Surgery*;86:799-809, 1979.
9. Newman HF, Marcus H. Erectile dysfunction in diabetes and hypertension. *Urology*;26:135-137, 1985.
10. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al: Incidence of erectile dysfunction in men ages 40-69: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*;163:460-463, 2000.
11. Della Chiesa A, Pfifner D, Meier B, et al. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens*;17:515-521, 2003.

12. Jensen J, Lendorf A, Stimpel H, et al. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *Am J Hypertens*;12:271-275, 1999.
13. Silvestri A, Galeta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J*;24:1928-1932, 2003.
14. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*;288:351-357, 2002.
15. Fogari R, Preti P, Derosa G, et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol*;58:177-180, 2002.
16. Fogari R, Zoppi A, Coraddi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: A cross-over study. *Am J Hypertens*;11:1244-1247, 1998.
17. Barksdale JD, Gardner SF. The impact of first-line antihypertensive drugs on erectile function. *Pharmacotherapy*;19:573-581, 1999.
18. Fogari R, Zoppi A. Effect of antihypertensive agents on quality of life in the elderly. *Drug Aging*;21:377-393, 2004.
19. Bansal S: Sexual dysfunction in hypertensive men: A critical review of the literature. *Hypertension*;12:1-10, 1988.
20. Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Pres (Suppl)*;1:47-51, 1997.
21. deGroat WC, Booth AM. Physiology of male sexual function. *Ann Intern Med*;92:329-332, 1980.

22. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine / NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Experiment Therapeutics*;274:1067-1071, 1995.
23. Bowman AC, Chen CPL-H, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* ;38:199-204, 1994.
24. Gao J, Nagao T, Bond RA, et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*;17:964-969, 1991.
25. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzo K, et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Eng J Med*;320:1025-1030, 1989.
26. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electric field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Comm*;170:843-850, 1990.
27. Kim N, Azadzo KM, Goldstein I, et al. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest*;88:112-118, 1991.
28. Pickard RS, Powell PH, Zar MA. The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol*;104:755-759, 1991.
29. Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, et al. Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science*;257:401-403, 1992.
30. Knispel HH, Goessl C, Beckmann R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. *Urology*;40:471-476, 1992.

31. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, non-cholinergic neurotransmission. *N Engl J Med*; 326:90-94, 1992.
32. Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, et al. Nitric oxide and cGMP mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. *Am J Physiol*;264 (Heart Circ Physiol 33) : 419-422, 1993.
33. Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, et al. The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection. *J Urol*;149:872-877, 1993.
34. Brenot PH. Male impotence-A Historical Perspective. France, L' Esprit du Temps, 1994.
35. Lue TF. Penil ereksiyon fizyolojisi, erektil disfonksiyon ve priapizmin patofizyolojisi. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (ed). *Campbell Üroloji* 8. baskı Güneş Kitabevi;2:1591-1613, 2005.
36. Breza T, Aboseif SR, Orvis BR, et al. Detailed anatomy of penile neurovasculer structures: Surgical sinificance. *J Urol*;141:437, 1989.
37. Givliano FA. Neural countral of penile erection. *Urol Clin North Am*;22:747-766, 1995.
38. Paick JS, Lee SW: The neural mechanism of apomorphine-induced erection:An experimental study by comparison with electrostimulation-induced erection in the rat model. *J Urol*;152:2125-2128, 1994.
39. Sachs BD, Meisel RL. The physiology of male sexual behavior. In Knobil E, Neill JD, Ewing LL et al (eds): *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, pp 1393-1423, 1988.

40. Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virüs. *Neuroscience*;55:280, 1993.
41. Steloru S, Gregoire MC, Gerard D, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*;28:1-21, 1999.
42. Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, et al. Neuroanatomy of penile erection. Its relevance to iatrogenic impotence. *J Urol*; 131:273, 1984.
43. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA et al. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol*;130:1237-1241, 1983.
44. Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, et al. The nature of androgen action on male sexuality a combined laboratory study on hypogonadal vein. *J Clin Endocrinol Metab*;57:557-560, 1983.
45. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Intern Med*;8:517-521, 1993.
46. Beyer C, Gonzales-Mariscal G. Effects of sex steroids on sensory and motor spinal mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*;19:517-527, 1994.
47. Ra S, Aoki H, Fujioka T, et al. In vitro contraction of the canine corpus cavernosum penis by direct perfusion with prolaktin or growth hormone. *J Urol*;156:522-525,1996.
48. Perryman RL, Thorner MO. The effects of hyperprolactinemia on sexual and reproductive function in men. *J Androl* ;5:233, 1981.
49. Spark RF, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic: Never insights into hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction. *JAMA*;243:750, 1980.

50. Ganong WF. Synaptic and junctional transmission. In Ganong WF (ed):Review of Medical Physiology , 19th ed. Stamford, Conn, Appleton & Lange; pp 80-112, 1999.
51. Foreman MM, Hall JL, Love RL. The role of the 5-HT 2 receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life Sci*;45:1263-1270, 1989.
52. Buffum J. Pharmacosexology: The effects of drugs on sexual function: A review. *J Psychoactive Drugs*;14:5-44, 1982.
53. Andersson K-E, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physio Rev*;75:191-236, 1995.
54. Clark T, Smith ER, Davidson JM. Evidence for modulation of sexual behavior by alpha-adrenoreceptors in male rats. *Neuroendocrinology*;41:36-43, 1985
55. Hedlund H, Andersson K. Comparison of the responses to drug acting on adrenoreceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol*;5:81-88, 1985.
56. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol*;143:1264-1266, 1990.
57. Stief CG, Benard F, Bosch R, et al. Acetylcholine as posible neurotransmitter in penile erection. *J Urol*;141:1444-1448, 1989.
58. Draznin MB, Rapaport RM, Murad F. Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *Int J Biochem*;18:917-928,1986.
59. Gupta S, Moreland RB, Munarriz R, et al. Possible role of Na-K-ATP ase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide. *Br J Pharmacol* ;116:2201, 1995.

60. Holmquist F, Andersson K, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand*;139:113-122, 1990.
61. Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, et al. Endothelin. Localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol*;261:1078-1085, 1991.
62. Hedlund H, Andersson K, Fovaeus M, et al. Characterization of contraction-mediating prostanoid receptors in human penile erectile tissues. *J Urol*;141:182-186, 1989.
63. Azadzo KM, Kim N, Brown ML, et al. Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol*;147:220-225, 1992.
64. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, et al. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function: Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* ;157:1920-1925, 1997.
65. Aoki H, Matsuzaka J, Yeh KH, et al. Involvement of VIP as a humoral mediator of penile erectile function in the dog. *J Androl*;15:174-182, 1994.
66. Danjou P, Alexandre L, Warot D, et al. Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. *Br J Clin Pharmacol*;26:733-739, 1988.
67. Hull EM, Eaton RC, Markowski VP, et al. Opposite influence of medial preoptic D1 and D2 receptors on genital reflexes: Implication for copulation. *Life Sci*;51:1705-1713, 1992.
68. Jeanty P, Van den Kerchove M, Lowenthal A, De Bruyne H. Pergolide therapy in Parkinson's disease. *J Neurol*;231:148-152, 1984.
69. Feldman HA, Goldstein I, Hadzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*;151:54-61, 1994.

70. Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA*;21:537, 1999.
71. Malmsten UGH, Milson I, Molander U, et al. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol*;158:1733, 1997.
72. Bejin A. Epidemiologie de l'éjaculation prematuree et de son cumul avec la dysfonction erectile. *Andrologie*;9:211, 1999.
73. Akkuş E, Kadioglu A, Esen A et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population-based study. *Eur Urol*;41:298-304, 2002.
74. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology*;42:468-481, 1993.
75. 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*;11:141-143, 1999.
76. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, et al. Radiation-associated impotence: A clinical study of its mechanism. *JAMA*;251:903-910, 1984.
77. Levine FJ, Greenfield AJ, Goldstein I. Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvic trauma. *J Urol*;144:1147-1153, 1990.
78. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG et al. Arteriogenic impotence: Findings in 195 impotent men examined with selective internal pudental angiography. *Radiology*;174:1043-1048, 1990.
79. Masters WH, Johnson VE. Sex after sixty-five. *Reflections*;12:31-43, 1977.
80. Celtek S, Rodrigo J, Lobos E, et al. Selective nitrenergic neurodegeneration in diabetes mellitus- a nitric oxide-dependent phenomenon. *Br J Pharmacol*;128:1804-1812, 1999.

81. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA*;249:1736-1740, 1983.
82. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP, et al. Impotence and chronic renal failure: A study of the hemodynamic pathophysiology. *J Urol*;151:612-618, 1994.
83. Salvatierra O, Fortmann JL, Bezler FO. Sexual function of males before and after renal transplantation. *Urology*;5:64-66, 1975.
84. Wein AJ, Van Arsdalen K. Drug-induced male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am*;15:23-31, 1988.
85. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Foeseb J*;6:3051-3064,1992.
86. Gross SS, Levi R: Tetrahydrobiopterin synthesis. An absolute requirement for cytokine induced nitric oxide generation by vascular smooth muscle. *J Biol Chem*; 267:25722-25729,1992.
87. Veszelovsky E, Holford NH, Thomsen LL, et al. Plasma nitrate clearance in mice: modelling of the systemic production of nitrate following the induction of nitric oxide synthesis. *Cancer Chemother Pharmacol*;36:155-159,1995.
88. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*;43:109-142,1991.
89. Stefanovic-Racic MS, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. *Arthritis Rheum*;36:1036-1044, 1993.
90. Stamler JS, Singel DJ, Loscaizo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*;258:1898-1902,1992.
91. O'Donnell C, Liew E. Immunological aspects of nitric oxide. *The Biochemist*;16:19-22,1994.

92. Assreuy J, Cunha FQ, Uew FY, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol*;108:833-837,1993.
93. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet*;339:572-575,1992.
94. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovascular Research*;43:542-548,1999.
95. Usmar VD, Radomski M. Free radicals in the vasculature: The good, the bad and the ugly. *Biochemist*;16:15-22,1994.
96. Vanhoutte PM. Endothelium vasculaire et tonus vasomoteur. *Rev Med Liege* 50:418-442,1995.
97. Bedarida G, Kirn D, Blaschke TF, Hoffman BB. Venodilation in Raynaud's disease. *Lancet*;342:1451-1454,1993.
98. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemical Pharmacol*;38:1709-1715,1989.
99. Corbett JA, McDaniel ML: Intraislet release of interleukin-1 inhibits beta cell function by inducing beta cell expression inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med*;181:559-568,1995.
100. Van Bortel LMAB, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 6:239-247,1992.
101. Janssens WJ, Xhonneux R, Janssens PAJ. Animal pharmacology of nebivolol. *Drug Invest*;3:13-24, 1991.
102. Pauwels PJ, Van Gompel P, Leysen JE. Human beta-1 and beta-2 adrenergic receptor binding and mediated accumulation of cAMP in transfected Chinese hamster ovary cells. Profile of nebivolol and known beta-adrenergic blockers. *Biochem Pharmacol*;42:1683-1689, 1991.

103. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: Evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*;274:1067-1071, 1995.
104. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol*;38:199-204, 1994.
105. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*;48:460-463,1999.
106. Broeders MA, Doeveldans PA, Bekkers BCA, et al. Nebivolol: a third generation β -blocker that augments vascular nitric oxide release; endothelial β 2-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation*;102:677-684, 2000.
107. Pauwels PJ, Gommeren W, Van Lommen G, et al. The receptor binding profile of the new antihypertensive agent nebivolol and its stereoisomers compared with various β -adrenergic blockers. *Mol Pharmacol*;34:843-851,1988.
108. Luyten WHML, Pauwels PJ, Moereels H, et al. Comparative study of the binding properties of cloned human β 1 and β 2- adrenergic receptors expressed in *Escherichia coli*. *Drug Invest*;3:3-11, 1991.
109. Bristow MR, Roden RL, Lowes BD, et al. The role of third generation beta-blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol*;21:3-13, 1998.
110. Van Bortel LM, de Hoon JN, Kool MJ, et al. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol*;51:379-384, 1997.
111. James OFW, Wooding S, Snoeck E. A study to determine the pharmacokinetics and relative bioavailability of nebivolol in a group of young versus elderly subjects. Janssen Research Foundation, Clinical Research Report, NEB-GBR-9, August 1994. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s76.

112. Nebivolol: Toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics. Preclinical Expert Report, December 1994. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s76.
113. Van Peer A, Snoeck E, Woestenborghs R, et al. Clinical pharmacokinetics of nebivolol-a review. Drug Invest; 3:25-30, 1991.
114. Snoeck E, Van de Velde V, Lundgen B, et al. Pharmacokinetics of nebivolol in hypertensive patients with and without renal insufficiency. Janssen Research Foundation, Clinical Research Report, NEB-SWE-8, December 1994. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s76.
115. De Cree L. Acute haemodynamic effects of 2 enantiomers of nebivolol (R67138 and R67145) in men at rest and during exercise. JRF Clinical Research Report on R67555 NO-21. March 1988. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s73.
116. Marzio R, Libretti A. Pharmacokinetics and clinical effect of nebivolol in patients with disease and in hypertensive patients with a normal liver function. Interim finding. Janssen Research Foundation, Interim clinical research Report, June 1995. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s76.
117. Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. Eur J Clin Pharmacol;51:493-498, 1997.
118. Van Nueten L, et al. Overview of therapeutic efficacy and safety of nebivolol in the treatment of hypertension. JRF Clinical Research Report on R67555, December 1994. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s120.
119. De Cree J, Van Rooy P, Genkens H, et al. The antihypertensive and cardiac hemodynamic effects of nebivolol. Angiology;43:369-377, 1992.
120. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension: A review. Drugs;57:870, 1999.

121. Abber JC, Lue TF, Orvas BR, et al. Diagnostic tests for impotence: A comparison of papaverin injection with the penil-brachial index and nocturnal penile tumescence monitoring. *J Urol*;135:923-925, 1986.
122. Virag R, Frydman D, Legman M, Virag H. Intracavernous injection of papaverin as a diagnostic and therapeutic method in erectile failure. *Angiology*;35:79-87, 1984.
123. Sidi AA. Vasoactive intracavernous pharmacotherapy. *Urol Clin North Am*;15:95-102, 1988.
124. Skoumal R, Chen J, Breza J, et al. Efficacy and treatment satisfaction with on-demand tadalafil (Cialis) in men with erectile dysfunction. *Eur Urol*;46:362-369, 2004.
125. Williams GH. Assessing patient wellness: New perspectives on quality of life and compliance. *Am J Hypertens*;11:186-191, 1998.
126. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Eng J Med*;323:22-27, 1990.
127. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*;87:1468-1474, 1993.
128. Forte P, Copland M, Smith LM, et al. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet*;349:837-842, 1997.
129. Vicaut E. Hypertension and the microcirculation. *Arc Mal Ceour Vaiss*;96:893-903, 2003.
130. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension: A new target for treatment ? *Circulation*;104:735-740, 2001.

- 131.** Andersson KE. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol*;170:6-13, 2003.
- 132.** Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: A randomised, double-blind, crossover study. *Circulation*;104:511-514, 2001.
- 133.** Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A Randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlortalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest*;25:409-416, 2005.