



CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN İZOLE TAVŞAN  
KORPUS KAVERNOZUMUNDAKİ ETKİLERİ

KAYA AYDIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

2012



**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN İZOLE**  
**TAVŞAN KORPUS KAVERNOZUMUNDAKİ ETKİLERİ**

**KAYA AYDIN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. ŞAHİN YILDIRIM**

**SİVAS - 2012**

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

\_\_\_\_\_

Üye

\_\_\_\_\_

Üye

\_\_\_\_\_

Üye

\_\_\_\_\_

Üye (Danışman)

\_\_\_\_\_

### ONAY

Bu tez çalışması . . / . . / . . tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ali Altuğ BIÇAKÇI

SAğLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

## ÖZET

### BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN İZOLE TAVŞAN KORPUS KAVERNOZUMUNDAKİ ETKİLERİ

KAYA AYDIN

Yüksek Lisans Tezi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. ŞAHİN YILDIRIM

2012, 42 sayfa

Erektile disfonksiyonun etyolojisinde birçok neden bulunmaktadır. Uzun süreli bazı ilaçların endotelial disfonksiyona (ED) yol açması tartışmalı olmakla beraber olumsuz etkileri olanlar gösterilmiştir. Bunların içinde hipertansiyon için kullanılan beta blokörler de yer almaktadır.  $\beta$ -blokörler, metilopa, klonidin, rezerpin, tiazid grubu diüretikler, spirinolaktonun çeşitli mekanizmalarla ED'ye yol açabilecekleri bilinmektedir. Son zamanlarda ortaya çıkan bir  $\beta$ -blokör olan Nebivolol'un Nitrik Oksit (NO) sistemi aktivasyonu aracılığıyla arter ve venlerde doğrudan vazodilatör etki gösterdiği bildirilmiştir. NO'ya bağlı vazodilatasyon Nebivolol ile sağlanabilmekte, ancak alprenolol, nadolol, propranolol, karvedilol, seliprolol gibi diğer  $\beta$ -blokörler ile sağlanamamaktadır. Bütün bunlar göz önüne alındığında Nebivolol, diğer  $\beta$ -blokörlerden farklı olarak, ereksiyonun ana mediatörü olan NO salınımını artırdığından, erektil fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olabilir, ya da en azından diğer  $\beta$ -blokörler gibi impotansa yol açmayabilir.

Bu çalışmada, Nebivolol'un in vitro tavşan korpus kavernozum düz kası üzerindeki gevşeme fonksiyonları üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve bunun başka bir  $\beta$ -blokör ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Deneylerde 4-6 aylık 3-3.5 kg ağırlığında 8 adet albino erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar kulak veninden xylazin (10 mg/kg im) ve ketamin (50 mg/kg im) ile anestezie edildikten sonra penis, korpus kavernozumlarının iskiüma tutunduğu seviyeden kesilerek izole edildi. Korpus kavernozum longitudinal eşit boyuttaki (2-2-15) mm dört şeritte kesilmiş ve her şeritte ayrı olarak çalışıldı. Dokular krebs solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna bir ucu organ askısına, diğer ucu izometrik

kasılmaları kayıt etmek için Grass izometrik kuvvet transdesürüne bağlı olacak şekilde yerleştirildi. İzometrik düz kas kasılmaları ve gevşemeleri transdüserler aracılığı ile Grass marka kayıt sisteminde kayıt edildi.

Bu çalışmada beta adrenerjik blokörlerin Elektriksel Alan Uyarısı (EAU) aracılı Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik (NANK) gevşeme yanıtları üzerine olan etkilerine bakıldığında gevşeme cevaplarını etkilememiştir. Ancak Nebivolol Fenilefrin'le kasılmış dokularda gevşemeye neden olmuştur ve bu gevşeme L-NAME tarafından büyük ölçüde engellenmiştir.

Nebivolol beta reseptör üzerine etkisinin dışında kardiyoselektif üçüncü jenerasyon bir beta blokördür. Aynı zamanda periferik damar direncini azaltır ve vazodilatör etkiye sahiptir. Bundan dolayı erektil disfonksiyonda NO salıverilmesini artırması nedeniyle hipertansiyon, ateroskleroz, diabet, kardiyovasküler hastalıklarda diğer beta blokörlere göre tercih edilebilir.

**Anahtar Sözcükler: korpus kavernozum, beta blokörler, nebivolol, penis ereksiyon**

## **ABSTRACT**

### **THE EFFECTS OF BETA ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKERS ON ISOLATED RABBIT CORPUS CAVERNOSUM**

KAYA AYDIN

Master of Science Thesis, Department of Pharmacology

Supervisor: Prof. Dr. ŞAHİN YILDIRIM

2012, 42 pages

There are many reasons for the etiology of erectile dysfunction. Although it is an arguably issue whether some long-term drugs cause endothelial dysfunction, or not, the ones has been shown which have some adverse effects. Among them, beta-blockers used for hypertension, are also included. It is known that  $\beta$ -blockers, methyl-dopa, clonidine, reserpine, thiazide diuretics, spironolactone can cause erectile dysfunction in some mechanisms. It has been reported that Nebivolol is a novel  $\beta$ -blocker has direct vasodilator effects in arteries and veins by the help of Nitric Oxide (NO) system activation. Although Nitric oxide-dependent vasodilatation can be achieved by Nebivolol, the other  $\beta$ -blockers like alprenolol, nadolol, propranolol, carvedilol and seliprolol cannot provide it. Considering all of the these facts, by stimulating NO release which is the main mediator of erection, Nebivolol, unlike other  $\beta$ -blockers, can perform positive effects on erectile function, or at least it may not cause impotence like the other  $\beta$ -blockers.

In this study; it is aimed to assess the effect of Nebivolol on relaxation function on the in vitro rabbit corpus cavernosum smooth muscle and to compare this with another  $\beta$ -blocker.

8 albino male rabbits which are 4-6 months and in the weight of 3-3.5 kg were used in assays. After those rabbits were anaesthetized with xylazin(10 mg/kg im) and ketamine (50 mg/kg im) from their ear veins, penis was isolated by cutting from the level that corpus cavernosums are connected to ischium. Corpus cavernosum were cut into four strips longitudinally in equal sizes of (2-2-15) mm and all four stripes were researched separately. Tissues were placed in a organ bath of 10 ml krebs solution as

one edge is connected to organ hanger and another edge is connected to Grass isometric force transducer in order to record isometric contractions. Isometric smooth muscle contractions and relaxations were recorded in the Grass record system.

In this study, when effects of beta adrenergic blockers on Electrical Field Stimulation (EFS)-mediated Non-Adrenergic Non-Cholinergic (NANK) relaxation responses were examined, they did not affect relaxation responses. However, they caused relaxation in contracted tissues with Nebivolol Phenylephrine and this relaxation was majorly precluded by L-NAME.

Nebivolol, is a cardioselective third generation beta blocker, besides its beta receptor effect. At the same time, it reduces peripheral vascular resistance and has a vasodilator effect. Therefore, it could be preferred in place of other beta blockers in hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, and other cardiovascular diseases on the ground that it increases NO release in erectile dysfunction

The aim of the present study is to investigate the effects of nebivolol on the relaxation functions of in vitro rabbit corpus cavernosum smooth muscle and to compare these effects with another  $\beta$ -blocker.

**Keywords : penile erection,  $\beta$ -blockers, nebivolol, corpus cavernosum**



## TEŐEKKÖR

Çalışma boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, emeğini esirgemeyen ve her an yanımda olduğunu hissettiren danıőmanım Sayın Prof. Dr. A. Şahin YILDIRIM a teőekkör ederim. Ayrıca Farmakoloji Anabilim Dalı Baőkanımız sayın Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ'e ve Farmakoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri ve öğretim elemanlarına; sayın Prof. Dr. A.Serdar SOYDAN'a, sayın Prof. Dr. Kemal YILDIRIM'a, sayın Prof. Dr. İhsan BAĞCIVAN'a, sayın Yrd. Doç Dr. Bülent SARAÇ'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet ALTUN'a, sayın Dr. Ezgi BALCI'ya öğrenimimde ve deneylerimde sağladıkları bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterdikleri için teőekkürlerimi sunarım. Çalışmalarımın hemen her aşamasında yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Mesut PARLAK' a da ayrıca teőekkör ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	iii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	v
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	viii
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	ix
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	x
<b>BÖLÜM I</b> .....	1
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
<b>BÖLÜM II</b> .....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Penisin anatomisi.....	3
2.1.1. Arteriyel Sistem.....	3
2.1.2. Venöz Sistem .....	4
2.2. Penisin İnnervasyonu.....	4
2.3. Ereksiyon Hemodinamiği.....	4
2.4. Ereksiyon Fazları.....	5
2.5. Patofizyoloji ve Erektile Disfonksiyona Neden Olan Faktörler.....	6
2.5.1. Psikojenik Nedenler.....	7
2.5.2. Organik Nedenler.....	8
2.5.2.1. Nörolojik Nedenler.....	8
2.5.2.2. Hormonal Nedenler.....	9
2.5.2.3. Arteriyel Nedenler.....	9
2.5.2.4. Kavernoza ve Venöz Nedenler.....	9
2.5.3. Kronik Kullanımı Erektile Disfonksiyon Yapan İlaçlar.....	10
2.6. Nitrik Oksid.....	10
2.6.1. Genel Özellikleri .....	10
2.6.2. Nitrik Oksid Sintetaz İnhibitörleri.....	12
2.6.3. Nitrik Oksidin Etkileri.....	12
2.7. Beta-adrenoseptörler .....	13
2.7.1. Beta Adrenerjik Reseptör Blokörleri.....	13
2.7.2. Beta Adrenerjik Reseptör Blokörlerinin Temel Farmakolojik Özellikleri... ..	13
2.7.2.1. Selektiflik (seçicilik) .....	14
2.7.2.2. İntirinsik semptomimetik etkinlik (İSE).....	14
2.7.2.3. Ters (invers) agonizma.....	14
2.7.2.4. Lipofilite.....	14
2.7.2.5. Membran stabilizasyonu.....	15
2.7.2.6. Melez (hibrit) etkinlik .....	15
2.8. Nebivolol.....	15
<b>BÖLÜM III</b> .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Deney protokolü.....	17
3.2. Deney Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirmesi.....	18
3.3. Deneyde Kullanılan Maddeler.....	1*

<b>BÖLÜM IV</b> .....	20
4.1. KCl kasılma yanıtları.....	20
4.2. Gevşeme yanıtları.....	20
4.2.1. İzoproterenol ve BRL 37344 gevşeme yanıtları.....	20
4.2.2. Nebivolol gevşeme yanıtlar	21
4.2.3. Elektriksel Alan Uyarısı aracılı gevşeme yanıtları.....	22
<b>BÖLÜM V</b> .....	24
5. TARTIŞMA.....	24
<b>BÖLÜM VI</b> .....	28
6. KAYNAKLAR.....	28

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b> İzoproterenol, BRL ve Nebivololün $E_{MAX}$ ve $PD_2$ değerleri.....	22
--	----

## ÇİZELGELER DİZİNİ

**Çizelge.4.1.**  $10^{-5}$  M Fenilefrinle kastrılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde izoprotrenolol ve BRL 37344 yanıt eğrileri.....19

**Çizelge.4.2.** "İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda ( $10^{-4}$  M ) fenilefrinle kasıldıktan sonra nebivolol kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M) gevşeme yanıtları ve ortama L-NAME  $10^{-4}$  M konsantrasyonda uygulanması ve gevşeme yanıtları.....20

**Çizelge.4.3** İzole korpus kavernozum şeritlerinde EAU ile oluşturulan gevşemeler üzerine beta adrenerjik reseptör blokörlerinin etkileri.....21

## KISALTMALAR DİZİNİ

ED	Eretil disfonksiyon
NANK	Non-adrenerjik non-kolinerjik
n-NOS	Neuronal nitric oxide synthase ( Nöronal nitrik oksit sentaz)
e-NOS	Endothelial nitric oxide synthase (Endotelyal nitrik oksit sentaz)
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone ( Gonadotropin serbestleyici hormon)
Hb	Hemoglobin
NOS	Nitric oxide synthase (Nitrik oksit sentaz)
NADP+	2-oxoal dehyhydrogenase
FMN	Flavin mononükleotid
FAD	Flavin adenin dinükleotid
BH4	Tetrahidro biyoptren
c-NOS	Cloning of nitric oxide (Nitrik oksit izoformları)
i-NOS	İnducible nitric oxyde synthase (İndüklenebilir nitrik oksit)
IL-1	İnterlekin I
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha
TGF $\beta$	Transforming growth factor beta
IL-3	İnterlekin III
MIF	Migrasyon inhibitör faktör
L-NMMA	L-nitro monoetil arginin
L-NAME	Nitro-L-arjinin metil ester
EAU	Elektriksel Alan Uyarısı
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate (Siklik adenozin monofosfat)

## BÖLÜM I

### GİRİŞ ve AMAÇ

Erektile disfonksiyon (ED), cinsel birleşme için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmakta ve sürdürmekte yetersizlik hali olarak tanımlanmaktadır. Penil ereksiyon peniste düz kas gevşemesinin bir sonucudur. Çok sayıda santral sinir sistemi nörotransmitteri ve transmitter sistemi ereksiyonun regülasyonunda katkıda bulunmaktadır. Korpus kavernozum düz kasındaki kasıcı ve gevşetici faktörler arasındaki denge penisin fonksiyonel durumunu belirlemektedir (1,2). Noradrenalin, hem korpus kavernozum hem de penil damarlarda alfa ( $\alpha$ ) adrenoreseptör aracılığı ile kasılmaya neden olan ana nörotransmitterdir. Non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinirlerden nöronal nitrik oksit sentaz (n-NOS) ve korpus kavernozum sinüzoidal endotelinde endotelial nitrik oksit sentaz (e-NOS) aracılığı ile üretilen nitrik oksit (NO) penil ereksiyonda önemli role sahiptir ve majör erektil nörotransmitter olarak kabul edilmektedir (3,4).

Erektile disfonksiyonun etyolojisinde birçok neden bulunmaktadır. Bazı ilaçların uzun süre kullanımının, endotelial disfonksiyona yol açması tartışmalı olmakla beraber olumsuz etkileri olanlar gösterilmiştir. Bunların arasında hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta blokörler de yer almaktadır (5).

$\beta$ -blokörler, metilopa, klonidin, rezerpin, tiazid grubu diüretikler ve spirinolaktunun çeşitli mekanizmalarla ED'ye yol açabilecekleri bilinmektedir. Son zamanlarda ortaya çıkan bir  $\beta$ -blokör olan Nebivolol'un Nitrik Oksit (NO) sistemi aktivasyonu aracılığıyla arter ve venlerde doğrudan vazodilatör etki gösterdiği bildirilmiştir (6). NO'ya bağlı vazodilatasyon Nebivolol ile sağlanabilmekte, ancak alprenolol, nadolol, propranolol, karvedilol, seliprolol gibi diğer  $\beta$ -blokörler ile sağlanamamaktadır (7).

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

Bu çalışmada, beta blokörlerin; propranolol (selektif olmayan  $\beta$ -blokör), ICI118,551 (selektif  $\beta_2$ ), Nebivolol ( $\beta_1$ -blokör ve vazodilatör) ve CGP 20712A ( $\beta_1$

blökör)'nın in-vitro tavşan korpus kavernozum düz kası üzerindeki gevşeme fonksiyonlar üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.



## **BÖLÜM II**

### **GENEL BİLGİLER**

#### **2.1.Penisin Anatomisi**

Penis, iki korpus kavernozum ve bir spongiosumdan oluşan erektil bir organdır. Distalde birbirine yapışık olan korpus kavernozumlar, pubis simfizi altında birbirlerinden ayrılarak iki krus oluştururlar. Herbir korpus, elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin olan tunika albuginea ile sarılıdır. Bu yapı ereksiyonda önemlidir. Tunika albuginea, ereksiyonda ancak kollajen liflerin izin verdiği kadar genişler ve kendisini delip geçen perforan (emisser) verileri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller ve ereksiyona katkıda bulunur. Tunika albugineanın oluşturduğu septal çıkıntılar korpusların içinde birçok odacıklar (trabekül) oluşturur. Bu odacıkların içinde erektil sinüsoidal doku yer alır. Kavernoza cisimler, tunika albugineanın dışında, Buck fasiası adı verilen fibröz bir kılıfla sarılıdır. Bu kılıf her iki korpus kavernozum arasına da girer ve korpus spongiosumla korpus kavernozumlar arasında da bir tabaka oluşturur. Buck fasiası, ereksiyonda, sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunur (8).

#### **2.1.1.Arteriyel Sistem**

Penisin beslenmesi esas olarak internal iliak arterin bir dalı olan internal pudendal arter aracılığı ile olmaktadır. Internal pudendal arterin terminal dalı olan penil arterden bulbar arter, üretral arter, derin penil arter ve dorsal penil arter dalları ayrılır.

Kavernöz arter tunika albugineayı penetre ederek kavernöz ven ve sinirlerle beraber krusların ikiye ayrıldığı yerden korpus kavernozumuna girer ve helisin arterler olarak adlandırılan multipl kıvrıntılı terminal dallara ayrılır. Bu arter ereksiyondan sorumlu ana arterdir (9).

### **2.1.2.Venöz Sistem**

Penisi üç ven grubu drene eder. Yüzeysel, orta ve derin venlerdir. Derin venöz sistem korpus kavernozum ve her korpus spongiozumun her ikisini de drene eder. Kavernöz alanın kan akımını alan postkavernöz venler daha sonra birleşerek subalbugineal venöz pleksusu ardından da emisser venleri oluştururlar. Derin dorsal ven orta hatta proksimale doğru iki korpus kavernozum arasında ilerler ve periprostatik pleksusa drene olur. Yüzeysel dorsal ven cilt ve cilt altı dokuyu drene eder ve Buck fasiyasının üstünde yer alır. Yüzeysel eksternal pudental vene dökülür (9).

### **2.2.Penisin İnnervasyonu:**

Penis hem otonomik hem de somatik sinir sistemi ile innerve olur. Penisin efferent sempatik innervasyonu fleksus hipogastrikus inferior ile lumbar sempatik zincir ve efferent parasempatik innervasyonu ise sakral 2-4 kaynaklı nervus erigentesler tarafından sağlanır. Penisin somatik afferent innervasyonu nervus pudendus ile olur. Penisin motor siniri de pudental sinirdir ve iskiokavernoz ve bulbokavernoz lifleri innerve eder. Parasempatik sinir sistemi penisin majör uyarıcı sinyalini sağlar ve penisin damar sisteminde vazodilatasyon ve ereksiyon yapar (10).

### **2.3.Ereksiyon Hemodinamiği**

Ereksiyon sürecinde sinusoidal genişleme, arteriyal kan akımı artışı ve venöz dönüşün azalması üç ana basamaktır (11). Penil erektil dokuda, erektil süreçte özellikle kavernöz düz kas, arter ve arteriol duvarı düz kasları anahtar rol oynar. Dinlenme durumunda bu kaslar, sempatik sistemin ve endotelyumdan salıverilen vazokonstriktör maddelerin etkisiyle, sadece beslenmeyi sağlayacak kadar az miktarda kan akımına izin verecek şekilde kasılı halde bulunurlar. Seksüel stimülasyon kavernoza sinir uçlarından nörotransmitter salıverilmesini başlatır. Nörotransmitter salıverilmesi sonucunda kavernöz düz kasta, arter ve arteriyolarda dilatasyon oluşur. Kan genişleyen

kavernozal sinüzoidlerde tutulur. Subtunical venöz pleksuslar kompresyona uğrar ve venöz dönüş azalır. Parsiyel oksijen basıncı ve intrakavernozal basınç artar (12). Sempatik sistemin tekrar aktif hale gelmesi ile düz kaslarda kasılma, arteriyal kan akımının azalması ve venöz dönüşün artması ile süreç geri döner penis dinlenme durumundaki flasid halini geri alır (13).

## **2.4.Ereksiyonun Fazları**

Ereksiyon ve detümesans yedi faza ayrılarak incelenir

- **Faz 0; Flask evre**

Penis flask halde iken sempatik etki baskındır. Kavernöz düz kas ile terminal arterioller kontraktektir. Kavernöz arterden gelen kan akımı minimaldir (14).

- **Faz 1; Latent veya dolum evresi**

Seksüel stimülasyon sonrası parasempatik aktivite baskın hale gelir ve sistemik kan basıncında herhangi bir değişme olmadan internal pudental arter ve kavernöz arterde kan akımı artar.

- **Faz 2; Tümesans**

Relakse olmuş trabeküler kas ve artmış kan volümü ile sinüzoidler genişleyerek subtunikuler pleksusu tunika albuginaya doğru sıkıştırır. Bu olayın sonucu olarak venöz akım azalır (veno-oklüziv mekanizma) ve intrakavernöz basınç artmaya başlar (15).

- **Faz 3; Tam ereksiyon**

Penis erektil hale gelir. İnternal pudental arterdeki akım dolum fazına oranla azalmıştır.

- **Faz 4; Rijid ereksiyon**

İntrakavernozal basınç artışı sistolik basıncı iyice aşar, bu artışın nedeni iskiokavernöz veya bulbokavernöz kasların istemli veya refleks kontraksiyonlarıdır. Bu olay rijid ereksiyona yol açar.

- **Faz 5; İnisyal detümesans**

Sempatik sistemde artan aktivite helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar. Bunun sonucu olarak da intrakavernöz basınçta hafif bir artma görülür.

- **Faz 6; Yavaş detümesans**

İntrakavernöz basınçta orta derecede bir azalma vardır ve venöz dönüş kanallarının açılımına ve arteriyel akımın azalmasına işaret eder.

- **Faz 7; Hızlı detümesans**

İntrakavernöz basınç hızla düşer ve veno-oklüziv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akım stimülasyon öncesi haline döner ve penis flask hale geri döner.

## **2.5.Patofizyoloji ve Eretil Disfonksiyona Neden Olan Faktörler**

Ereksiyonun oluşması için arteriollerin ve kavernöz cismin düz kaslarında relaksasyon olması, penise gelen kan akımının artması, kanın penis içinde hapsedilmesi gerekmektedir. Bu sistemin sağlıklı çalışması için sağlam arteriyel sistemin gerekliliği yanında nöral ve hormonal sistemlerin de sağlam olması gereklidir. Ayrıca kavernoza düz kaslarda uygun relaksasyonun sağlanması uygun nörotransmitter salınımına, bu uyarının modülasyonu için gerekli hücre içi ikincil haberci mekanizmanın yeterliliğine bağlıdır. Penil ereksiyonunda bir başka önemli bileşen olan kanın penis içinde hapsedilmesi yani veno-oklüziv mekanizmanın sağlıklı bir şekilde çalışması hem

intrakavernozal basınç artışının yeterli olmasına hem de sağlam bir tunikal yapının varlığına ihtiyaç gösterir.

Eretil disfonksiyona yol açan nedenler psikojenik ve organik olarak iki gruba ayrılabilir.

### **2.5.1.Psikojeneik Nedenler**

Seksüel davranış ve penil ereksiyon hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteks tarafından kontrol edilir. Stimülatör ve inhibitör mesajlar spinal ereksiyon merkezine ereksiyonu hızlandırmak için iletilir. Mekanizma psikojeneik disfonksiyonda ereksiyon inhibisyonunu açıklar. Bu mekanizmalar spinal ereksiyon merkezine beyin tarafından uygulanan normal suprasakral inhibisyonun abartılı olarak ifade edilebilecek kadar fazla olması ve artan sempatik tonusun periferel katekolamin seviyelerini yükseltmesi olarak özetlenebilir. Bu şekilde penil düz kas tonusu artar ve böylece ereksiyon için gerekli olan relaksasyonu önler (16).

Eretil Disfonksiyonun psikojenik nedenleri Uluslararası İmpotans Araştırma Derneği tarafından önerilen sınıflamaya göre aşağıdaki şekildedir (17).

## **I. Jeneralize Tip**

### **A. Jeneralize cevapsızlık**

- Seksüel uyarılmanın primer yokluğu
- Seksüel uyarılmada aşlanmaya bağlı düşme

### **B. Jeneralize inhibisyon**

- Kronik seksüel mahremiyet hastalığı

## **II. Durumsal Tip**

### **A. Partnerle ilişkili**

- İlişkiye özel uyarılma yokluğu
- Seksüel obje tercihine bağlı uyarılma yokluğu
- Partner anlaşmazlığına ya da tehdidine bağlı yüksek santral inhibisyon

### **B. Performansla ilişkili**

- Diğer seksüel disfonksiyonlarla birliktelik (örnek:hızlı ejakülasyon)
- Durumsal performans anksiyetesi (yetersizlik korkusu)

### **C. Psikolojik stres ya da denge ile ilişkili**

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

## **2.5.2. Organik Nedenler**

### **2.5.2.1 Nörolojik Nedenler**

Ereksiyon nörovasküler bir olaydır. Herhangi nedenle beynin, medulla spinalisin, kavernöz ve pudental sinirlerin, terminal arteriol ve düz kas reseptörlerinin etkilenmesi ereksiyon disfonksiyonuna sebep olabilir. Parkinson ve infarkt gibi patolojik olayların bu bölgeleri etkilemeleri sıklıkla erektil disfonksiyonla birliktedir. Parkinsonizmde dopaminerjik yolun bozukluğu erektil disfonksiyona neden olabilir (18). Alkolizm, vitamin eksikliği, diabetes mellitus (DM) kavernöz sinir terminallerini etkiler ve nörotransmitterlerde yetmezliğe neden olur. Diabetiklerde nöropati ve endotele bağlı gevşeme, NO yetersiz salınımına neden olur (19).

### **2.5.2.2. Hormonal Nedenler**

Eretil fonksiyonu etkileyen sistemlerden bir tanesi de endokrin sistemdir. Androjenler erkek genital sisteminin büyüme ve gelişmesine yardım ederken aynı zamanda seksüel davranış ve libidoyu da etkilerler. Androjenin ereksiyon fizyolojisindeki moleküler etkilerini açıklamak için yapılan çalışmalarda NO metabolizması üzerine etkileri ortaya konmuştur (20,21).

Hiperprolaktinemi seksüel fonksiyonu etkileyen bir başka durumdur. Hiperprolaktinemide GnRH inhibisyonuna bağlı testosteron düzeyinin azalması ereksiyon bozukluğuna yol açan neden olabilir (22).

Yine benzer şekilde hipotiroidide de testosteron düzeyinin düşmesi ve prolaktin yüksekliği, hipertiroidide ise östrojen düzeyinde görülen yükselme eretil disfonksiyona yol açabilir.

Diabetes mellitus çok değişik mekanizmalarla eretil disfonksiyona yol açabilir. Diabetin etkileri vasküler, nörolojik, endotelyal ve psikojenik kaynaklı olabilir (19,23,24).

### **2.5.2.3. Arteriyel Nedenler**

Hipogastrik, kavernoöz ve helisin arterlerin aterosklerotik ya da travmatik oklüziv hastalıklarında perfüzyon basıncı düşer ve sinuzoidal boşluklara gelen arteriyel akım azalabilir. Arteriyel nedenli eretil disfonksiyonu olan olgularda penil perfüzyon azalması sıklıkla generalize aterosklerotik olayın bir komponentidir.

Arteriyel yetmezlik ile ilgili sık görülen risk faktörleri hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, DM, künt perineal ya da pelvik travma ve pelvik radyasyondur (25,26).

### **2.5.2.4. Kavernoza ve Venöz Nedenler**

Veno-oklüziv mekanizma ereksiyon için son derece önemli mekanizmalardan birisidir. Bu sistemdeki herhangi bir patoloji kanın penis içinde hapsedilmesini bozarak eretil disfonksiyon yaratabilir. Bu olay çeşitli durumlarda ortaya çıkabilir.

- Korpus kavernoza drene eden geniş venöz yapıların varlığı
- Dejeneratif değişiklikler (ileri yaş, diabet) ya da tunika albuginea'ya travma (penil fraktür) subtunikal ve emisser venlerin yetersiz kompresyonu
- Trabeküler düz kas ve endotelin fibroelastik komponentlerinde yapısal değişiklik
- Yetersiz trabeküler düz kas relaksasyonu yetersiz sinüzoidal genişleme ve subtunikal venüllerin yetersiz kompresyonu (27).
- Edinilmiş venöz şantlar (priapizmin cerrahi tedavisi).

### **2.5.3.Kronik Kullanımı Eretil Disfonksiyon Yapan İlaçlar**

- Diüretikler: Tiazidler, spironalaktan
- Antihipertansifler: Metildopa, beta blokörler, klonidin, reserpin, guanitidin, verapamil
- Kardiaklar: Klofibrat, gemfibrozil, digoksin
- Tranklizanlar: Fenotiyazinler, MAO inhibitörleri, lityum
- Hipnotikler: Prozac, barbituratlar
- Reseptör blokörleri: Simetidin, ranitidin
- Hormonlar: Östrojen, progesteron, kortikostreoidler
- Sitotoksinler: Metotreksat, siklofosamid
- Antikolinergikler: Disopromyde, antikonvulzanlar
- Çeşitli: Metoklopropamide, baklofen, tütün, alkol, amfetaminler, nonstreoidal antiinflamatuvarlar. karbonik asid anhidaz inhibitörleri

## **2.6.Nitrik Oksid**

### **2.6.1. Genel Özellikleri**

Nitrik oksid (NO) lipofilik özellikte, yüksüz bir gazdır. Serbest radikal özelliği vardır. Bu nedenle oldukça reaktif bir moleküldür. Yarı ömrü çok kısadır (6-10 saniye).

Hemoglobin (Hb)'e olan affinitesi yüksektir. Oksijen varlığında bile NO'nun, Hb'e afinitesi, oksijenden yaklaşık 3000 kat fazladır (28). NO hücre membranlarından rahatça geçebilir. Nitrik oksid ayrıca daha yüksek nitrojen oksitlerine okside olarak glutatyon ve sistein gibi sulfidril grupları içeren bileşikler ile nitrosatları oluşturabilir.



Nitrik oksid metallere, oksijen radikalleri ile ve ribonükleotid redüktazın yapısındaki radikallerle de tepkimeye girebilir (29). Nitrik oksid metalloproteinlerdeki metallere ile de kompleksler oluşturabilir.

Nitrik oksitin vücuttaki sentezi nitrik oksit sentaz (NOS) enzim ve bu enzimin izoformları sayesinde gerçekleşir. Nitrik oksit sentaz, kompleks bir enzimdir ve L- arjinin, moleküler oksijen ve NADPH üzerinden, NO, sitrülün ve NADP<sup>+</sup> oluşmasını sağlar. Bu tepkimenin gerçekleşmesi için kofaktör ve divalan katyona ihtiyaç vardır.

Kofaktörler; flavin mononükleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD), Hem, kalmodulin, tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>), divalan katyonlar; kalsiyum ve "Hem" demiridir. Bütün NOS izoformlarında bu kofaktörler için bağlanma bölgeleri vardır. Trombositlerde de yapısal formda NOS enzimi bulunduğu ve NO sentez edebildikleri gösterilmiştir (30).

Araştırmalar NOS'ların uyarılması sırasında gelişen olayların enzimin çeşitli izoformları arasında farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.

Yapısal izoformlar (eNOS) başlıca endotel hücrelerinde, nöronlarda ve bazı epiteliyal hücrelerde bulunur. Yapısal izoformlarda enzim hücrede devamlı bulunur ve uyarılmayla geçici olarak ve düşük miktarlarda NO yapılıır. Yapısal NOS içeren hücrelerde, NO yapımını başlatan olay sitozolik Ca<sup>++</sup> artışıdır. Artan Ca<sup>++</sup>; kalsiyum bağlayıcı protein olan kalmoduline bağlanır, Ca-Kalmodulin kompleksi NOS'a bağlanır ve NOS aktive olur (28,31,32).

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

Endotoksin ile IL-1, TNF $\alpha$  ve migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi sitokinler hücreyi spesifik olarak uyararak, iNOS'ı kodlayan genin ekspresyonuyla NOS sentezine neden olurlar (33). Glukokortikoidler ve TGF $\beta$ , IL-3, gibi çeşitli sitokinler iNOS'ın indüklenmesini inhibe edebilirler (32,34). İndüklenebilir NOS, eNOS'dan farklı olarak kalmoduline sıkıca bağlanır.

### 2.6.2. Nitrik Oksid Sentetaz İnhibitörleri

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 (28,32,35). Nitro-arginin (NNA) kovalent bağ oluşturarak NOS proteinini değiştirmeden irreversible inhibisyon yapar (30).

L-nitro monometil arginin (L-NMMA) NOS inhibitörlerinin prototipidir ve bir arjinin analogudur. NG –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 (30). Nitrik oksidin indüklenmesinin yol açtığı vasküler relaksasyon, vasokonstriktör ajanlara yanıtızlık ve cGMP'de yükselme deksametason ile önlenmektedir.

### 2.6.3. 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. Bu güne kadar birçok çalışma ile gösterilmiş, antiinflamatuvar, antiaterojenik etki, hücre adezyonu, nörotransmisyon, bronkodilatasyon, beyin gelişimi ve öğrenme, immün regülasyon, tümörisid ve bakterisid etki, sitotoksiste, trombosit agregasyonunu önleme, nötrofil adezyonunu önleme gibi daha birçok etkileri bulunmaktadır. Nitrik oksit cGMP aktivasyonuna neden olarak damar düz kaslarında gevşeme ve damar direncinde azalmaya neden olur (36). Akciğerlerde düz kaslarda bronkodilatasyona yol açar (28,30,33). Nitrik oksit eksikliğinde hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patofizyolojik durumlar ortaya çıkabilir (28,37).

NO'nun bir başka önemi penil ereksiyona üzerine olan etkisidir. cGMP yapımının artması sonucu kavernoöz düz kasların gevşemesine neden olarak penil ereksiyona neden olmakta ve penil ereksiyonun ana nörotransmitteri kabul edilmektedir (19,38).

## **2.7.Beta ( $\beta$ ) Adrenoseptörler**

İnsan penis dokusunda, korpus kavernozumun gevşemesine aracılık eden  $\beta$  adrenoseptörlerin varlığı saptanmıştır (39,40,41).  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin üç ana tipi vardır: bunlar  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 ve  $\beta$ -3 adrenerjik reseptörlerdir. Bunlardan sonra varlığı kesin olmayan atipik  $\beta$ -4 adrenerjik reseptörler (kalpte stimülasyona katkıda bulunur) tanımlanmıştır. Radyoligant bağlama çalışmaları ile insan korpus kavernozum dokusunda  $\beta$  adrenoseptörlerin  $\beta$ -2 alt tipinde olduğu gösterilmiştir (40,42). Bununla birlikte otonom sinirlerin elektriksel uyarısı ile oluşan nörojenik inhibitör cevap beta adrenoseptör antagonistleri tarafından etkilenmiştir (27,43). İnsanlarda,  $\beta$  adrenoseptör agonistlerinin intrakavernozaal injeksiyonu tümesense neden olmuş fakat tam ereksiyon oluşturmamıştır (44).

### **2.7.1.Beta Adrenerjik Reseptör Blokörleri**

Bu ilaçlar  $\beta$  adrenerjik reseptörleri reversibl bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun veya tonusunun ya da  $\beta$  adrenerjik reseptör agonisti ilaçların, çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler. Bu ilaçlar kalpte  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin etkinliğini azalttıkları veya kaldırdıkları için, kalpte inhibitör etki yaparlar. Damarlardaki  $\beta$  adrenerjik reseptör aracılığı ile sempatoadrenal sistem genelde vazodilatör etki yapar. Damarlarda bu reseptörler yanında  $\alpha$  adrenerjik reseptörler de vardır.  $\beta$  adrenerjik reseptörler bloke edilince vazodilatör etkinlik ortadan kalktığı için alfa adrenerjik reseptör aracılı vazokonstriksiyon güçlenir (45).

### **2.7.2.Beta Adrenerjik Reseptör Blokörlerinin Temel Farmakolojik Özellikleri**

Bu ilaçların tıpta yaygın olarak kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanımları nedeniyle çok sayıda örnekleri geliştirilmiştir. Bunlar arasındaki temel fark veya benzerlikler aşağıda sıralanmıştır (45).

### **2.7.2.1. Selektiflik (seçicilik):**

Halen tedavide kullanılan  $\beta$  adrenerjik reseptör blokörlerinin çoğu  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 adrenerjik reseptörlere karşı aynı dercede yüksek afinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı dercede bloke ederler. Bunlara selektif olmayan ilaçlar denir. Buna karşılık başta bisoprolol olmak üzere atenolol, asebutilol, metoprolol, nebivolol ve seliprolol ise  $\beta$ -1 reseptörlere karşı,  $\beta$ -2 reseptörlere oranla daha yüksek afinite gösterirler. Yani  $\beta$ -1 reseptörler üzerinde göreceli bir selektif etki gösterirler. Bunların  $\beta$ -1 reseptörleri bloke etme güçleri  $\beta$ -2 reseptörleri bloke etme güçlerinden daha fazladır (45).

### **2.7.2.2. İntirinsik Sempatomimetik Etkinlik (İSE) :**

Bazı  $\beta$  blokör ilaçlar parsiyel agonisttirler: yani  $\beta$  adrenerjik reseptörleri duruma göre bloke veya aktive ederler. Bu tip  $\beta$  adrenerjik reseptör blokörünün etkisi İSE'ye, çeşitli organlardaki sempatik tonusa ve kanda dolaşan adrenalin ve noradrenalin düzeyine bağlıdır. Kalpte ve diğer organlarda sempatoadrenal etkinlik yüksekse blokör etkinlik üstün gelir. Sempatoadrenal tonus düşükse sempatomimetik etkinlik görülür. İSE'si en yüksek olan  $\beta$  adrenerjik reseptör blokörü pindololdür (45).

### **2.7.2.3. Ters (invers) Agonizma:**

$\beta$  blokörlerin reseptör proteinine bağlanarak herhangi bir etki oluşturmaksızın sadece agonistlerin bağlanmasını engelledikleri ve etkilerini böyle gösterdikleri düşüncesi, bu ilaçlardan bazılarının reseptör üzerinde, ortamda agonist olmaksızın etki oluşturmalarının gözlenmesi ile değişmiştir. Metoprolol, bisoprolol, timolol, ICI118551 gibi antagonistlerin invers agonist oldukları gösterilmiştir (45).

### **2.7.2.4. Lipofilite**

Başta propanolol olmak üzere  $\beta$  blokör ilaçların çoğu fazla lipofildir (45).

### **2.7.2.5.Membran stabilizasyonu:**

Propanolol ve diğerk bazı  $\beta$  adrenerjik reseptör blokörleri eksitabl hücrelerin sitoplazma membranındaki sodyum kanallarını bloke ederler. Böylece membran depolarizasyona karşı stabilize ederler (45).

### **2.7.2.6.Melez (hibrit) etkinlik:**

$\beta$  adrenerjik reseptör blokör etkilerine ilave olarak, kalp damar hastalıklarının tedavisi bakımından yararlı olan diğerk tür etkileri de olan  $\beta$  adrenerjik reseptör blokörleri tasarlanıp geliştirilmiştir. Bunlardan seliprololün  $\beta$ -2 adrenerjik reseptör agonisti olmasına bağılı vazodilatör ve bronkodilatör etkileri yanında  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptör blokörü etkisi vardır. Karvedilolün  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör blokörü antioksidan ve hafif kalsiyum kanal blokörü etkinliğı vardır. Labetolol  $\beta$  reseptörler yanında  $\alpha$  reseptörleri de bloke eder. Nebivolol, damar endotelinde nitrik oksit sentazı stimüle ederek NO salıverilmesini artırır ve bu nedenle vazodilatör etkinlik gösterir.  $\beta$  reseptör blokörü bir ilacın sayılan ilave etkileri onun hipertansiyon tedavisindeki değerini artırır. Ancak bu beklentinin kronik uygulamada geręekleşme ve sürdürölme derecesi klinik denemelerle  $\beta$  reseptör blokörü ilaçlardan sadece karvedilol için gösterilmiştir (45).

### **2.8.Nebivolol**

Nebivolol, hem NO salınımının modölasyonu yoluyla vazodilatör etki, hem de  $\beta$ 1-adrenoseptör antagonisti etkisiyle, çift etki mekanizmalı bir antihipertansif ajandır. Nebivolol diğerk beta blokör ilaçlardan farklı olmak üzere nitrik oksit aracılıklı gevşeme etkisi yaparlar. Nebivolol'ün, damar tonusu regüle etmekte kilit rol oynayan endotelyum türevi NO'in aktivasyonu yoluyla doğrudan vazodilatör etki gösterdiğı saptanmıştır (6,7,46). Ortaya çıkan bu gevşeme etkisi NOS inhibitörü L-nitro monometil arginin (L-NMMA) ile inhibe edilmesi bu gevşemenin nitrik oksit aracılıklı olduğunu kanıtlamaktadır.

Nebivolol'ün tavşan ve sıçanların solunum preparatları üzerinde yapılmış invitro çalışmalarda yüksek düzeyde  $\beta$ 1-adrenoseptör afinite/seçiciliğinin olduğu bulunmuştur (47,48). Diğerk in-vitro çalışmalarda da nebivolol'ün, bisoprolol, seliprolol, karvedilol'den daha seçici olduğu gözlenmiştir (49). Bir başka çalışmada

bronşlarda  $\beta_2$ -blokajı nedeniyle oluşan ve spesifik hava yolu 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 (50,51)

## BÖLÜM III

### GEREÇ VE YÖNTEM

Deneylerde 4-6 aylık 3-3.5 kg ağırlığında 8 adet albino erkek tavşan kullanıldı. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi hayvan etik kuruluna onaya alındı (onay no:217). Tavşanlar normal laboratuvar koşullarında standart laboratuvar hayvan yemi ile beslenmiş, tavşanlar kulak veninden xylazin(10 mg/kg) ve ketamin (50 mg/kg) ile anesteziye edildikten sonra penis, korpus kavernozumlarının iskiüma tutunduğu seviyeden kesilerek izole edildi. Daha sonra genel anestezi bitmeden 200mg/kg iv pentotal sodyum ile tavşan ötanazi yapıldı. Doku önceden 37 °C'ye ısıtılmış ve %5 CO<sub>2</sub> % 95 O<sub>2</sub> karışımı ile havalandırılan krebs solusyonu bulunan petrilere konulup, petrilere epidermal doku, bağ dokusu, korpus spongiozum ve üretra dikkatli olarak penis dokusundan uzaklaştırıldı. Korpus kavernozum longitudinal eşit boyuttaki (2-2-15) mm dört şeritte kesildi ve her şeritte ayrı olarak çalışıldı. Dokular krebs solusyonu içeren 10 ml' lik organ banyosuna bir ucu organ askısına, diğer ucu izometrik kasılmaları kayıt etmek için Grass izometrik kuvvet transdesürüne (FT03,Grass Instruments, Quincy,MA,ABD) bağlı olacak şekilde yerleştirildi. İzometrik düz kas kasılmaları ve gevşemeleri transdüserler aracılığı ile Grass marka kayıt sisteminde (79 E, Grass Instruments, Quincy, MA, ABD) kayıt edildi.

#### 3.1.Deney Protokolü

Dokulara deneylerin başlangıcında 2 g ön gerilim uygulandı ve 15 dk da bir yıkanarak bir saat süre ile dengelenmeye bırakıldı. Spontan tonusun oluşması nedeniyle bozulan gerilimi dinlenme süreci boyunca tekrar 2g'a ayarlandı. İzole korpus kavernozum şeritleri organ banyosuna 124 mM konsantrasyonda ilave edilen KCl ile depolarize edildi. Yıkanan korpus kavernozum şeritleri kasıcı, gevşetici ilaçların konsantrasyona bağlı etkilerine ve elektriksel alan uyarısına bağlı etkiyi değerlendirmek için dinlenmeye bırakıldı. Dokular, her 10 dk da bir yıkandı. İzole korpus kavernozum şeritlerinde sinüzoid endotelin sağlamlığı submaksimal fenilefrinle (10<sup>-5</sup> M) kastırılmış şeritlerde tek doz karbakol'le (10<sup>-6</sup> M) test edildi. Submaksimal fenilefrinle (10<sup>-5</sup> M) kastırılmış şeritlerde tek doz papaverinle (10<sup>-4</sup>M) korpus kavernozum şeritlerinde

gevşeme yanıtları alındı. Submaksimal fenilefrinle ( $10^{-5}M$ ) kastırılmış şeritlerde non selektif beta agonist isoproterenol ve selektif beta-3 agonisti BRL 37344 kümülatif gevşeme yanıtları alındı. Gevşeme yanıtları fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinde % gevşeme olarak grafiklendi.

Dinlenme periyodunun ardından yapılan ön deneylerde Elektriksel Alan Uyarısı (EAU) için dokulara uygun parametreler belirlendi. EAU için dokular iki platin elektrod arasına vertikal olarak ve elektrodalara değmeyecek şekilde asıldı. Elektriksel stimülasyon için Grass S48 Stimülatör kullanılmıştır. Fenilefrin ile kastırılmış dokularda 120 s. aralıkla 10 s. süre ile 50 V, 1 ms parametrelerinde ve 1-64 Hz'de gevşeme yanıtları alındı.

EAU aracılı gevşeme yanıtları, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin etkisini ortadan kaldırmak için bütün gruplarda sempatik sinir sonlanmalarından noradrenalin salıverilmesini inhibe eden guanetidin ( $10^{-5}M$ ), parasempatik sinir sisteminin etkisini ortadan kaldırmak için non selektif muskarinik reseptör antagonisti olan atropin( $10^{-6} M$ ) varlığında alındı. Guanetidin ve atropin organ banyosuna dokular fenilefrin ile kasılmadan 30 dk. önce eklendi.

Korpus kavernozum şeritlerinde EAU yanıtları elde edildikten sonra ortama beta blokörler; propranolol ( $10 \mu M$ ) (selektif olmayan  $\beta$ -blokör), ICI118,551 ( $3 \mu M$ ) (selektif  $\beta_2$ ), Nebivolol ( $0.1 \mu M$ ) ( $\beta_1$ -blokör ve vazodilatör), CGP 20712A ( $3 \mu M$ ) ( $\beta_1$  blokör) eklendi ve beta blokörlerin EAU aracılı NO bağımlı NANK gevşemeleri üzerine olan etkisine bakıldı. Elde edilen gevşeme yanıtlarının hepsi fenilefrinin ( $10^{-5} M$ ) oluşturduğu kasılmaların % olarak grafiklendi.

### **3.2.Deney Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirmesi**

Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak verildi. Gruplardan elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığını değerlendirmek için Mann Whitney U testi, ikiden çok grup için Kuruskal Wallis varyans analizi kullanıldı ve  $p<0.05$  ise ortalamalar arası fark anlamlı kabul edildi.



### **3.3.Deneyde Kullanılan Maddeler**

Nebivolol, ICI118,551, propranolol, CGP 20712A, Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), L-arginine, Guanetidin, Atropin, İzoproterenol, BRL 37344, papaverin, karbakol

## BÖLÜM IV

### BULGULAR

#### 4.1.KCl Kasılma Yanıtları

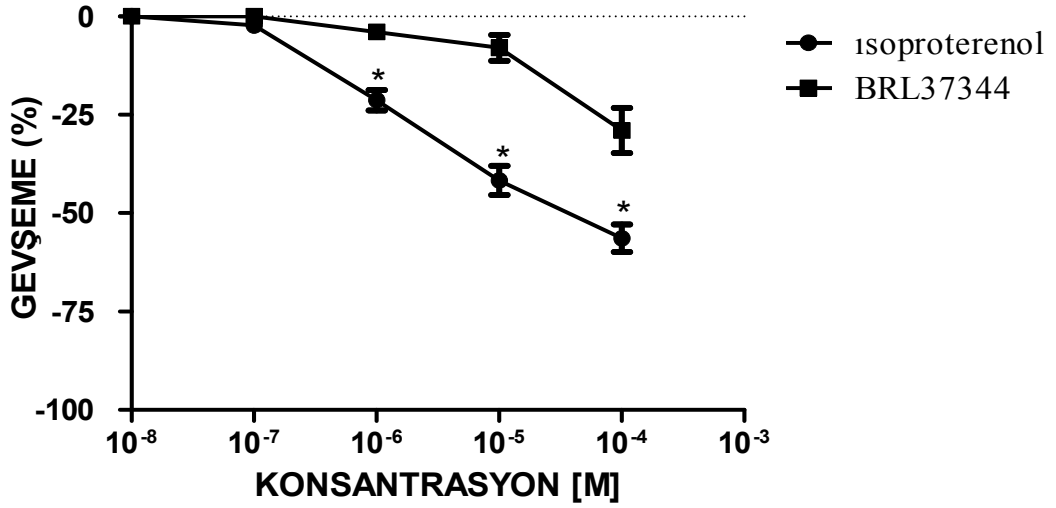
Bütün dokularda 124 mM KCl ile kasılma yanıtları elde edildi. Bu bizim daha önceki deney sonuçlarımıza uymakta idi.

#### 4.2. Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda ( $10^{-5}M$ ) fenilefrinle kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaşıldıktan sonra papaverin ( $10^{-4}M$ ) ve karbakol ( $10^{-6}M$ ) tek doz verildi. Papaverinle %100 , karbakolle ise %95 gevşeme yanıtı alındı. Bu bizim daha önceki deney sonuçlarımıza uymakta idi.

#### 4.2.1.İzoproterenol ve BRL 37344 Gevşeme Yanıtları

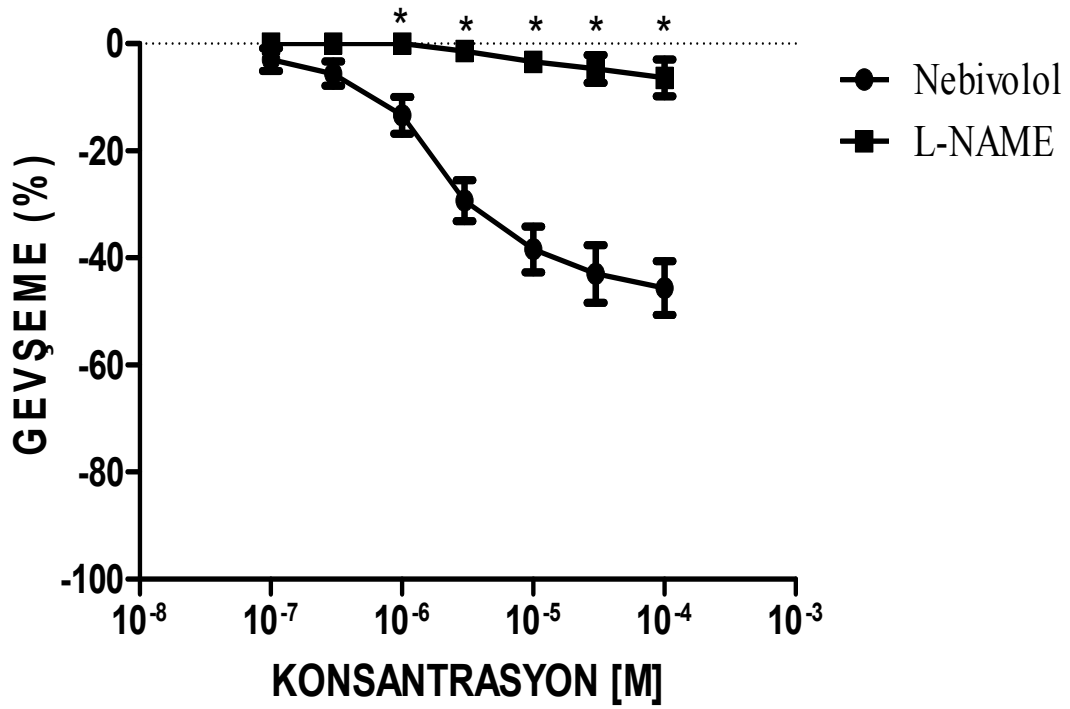
İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda ( $10^{-5}M$ ) fenilefrinle kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaşıldıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda izoproterenol ( $10^{-8}$ - $10^{-4}M$ ) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. Yine fenilefrinle kasılmış dokularda BRL37344 ( $10^{-8}$ - $10^{-4}M$ ) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı. İzoprotrenol gevşemeleri BRL37344 'ün oluşturduğu gevşemelerden daha fazla idi. BRL37344  $10^{-6}$  M konsantrasyondan itibaren istatistiksel olarak anlamlı şekilde gevşeme yaptı. ( $P < 0.05$ ) (Çizelge 4.1).



**Çizelge.4.1.** 10<sup>-5</sup> M Fenilefrinle kastırılmış izole tavşan korpus kavernozum şeritlerinde izoprotrenolol ve BRL 37344 yanıt eğrileri

#### 4.2.2.Nebivolol Gevşeme Yanıtları

İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda (10<sup>-5</sup>M ) fenilefrinle kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaştıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda nebivolol (10<sup>-7</sup>-10<sup>4</sup>M) gevşeme yanıtları alındı. L-NAME'in (10<sup>-4</sup>M) ortama uygulanması dokularda tonus artışına ve gevşeme yanıtlarını da belirgin şekilde azalmaya neden oldu. (P< 0.05) (Çizelge 4.2)



**Çizelge.4.2.** İzole korpus kavernozum şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda ( $10^{-4}$  M) fenilefrinle kasıldıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M) nebivolol gevşeme yanıtları ve ortama L-NAME ( $10^{-4}$  M) uygulandıktan sonraki gevşeme yanıtları

İLAÇLAR	PD <sub>2</sub>	E <sub>MAX</sub>
İZOPROTERENOL	5,54±0,8	56,4±3,5
BRL	5,45±0,1	29,0±5,7
NEBİVOLOL	5,64±0,12	45,6±5,0

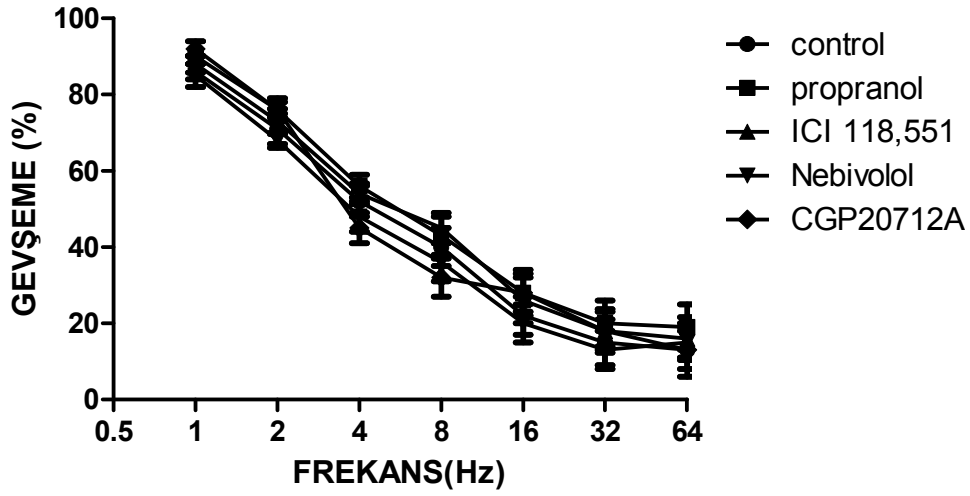
**Tablo 4.1.** İzoproterenol, BRL ve Nebivololün E<sub>MAX</sub> ve PD<sub>2</sub> değerleri

#### 4.2.3. Elektriksel Alan Uyarısı Aracılı Gevşeme Yanıtları

EAU aracılı gevşeme yanıtları, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin etkisini ortadan kaldırmak için bütün gruplarda sempatik sinir sonlanmalarından noradrenalin salıverilmesini inhibe eden guanetidin ( $10^{-5}$ M), non selektif muskarinik reseptör antagonisti olan atropin ( $10^{-6}$ M) varlığında alınmıştır. Guanetidin ve atropin organ

banyosuna dokular fenilefrin ile kasılmadan 30 dk. önce eklendi. EAU 1-64 Hz bağı olarak gevşeme oluşturdu.

Korpus kavernozum şeritlerinde EAU yanıtları elde edildikten sonra ortama beta blokörler, propranolol (10  $\mu$ M) (selektif olmayan  $\beta$ -blokör), ICI 118,551 (3 $\mu$ M) (selektif  $\beta_2$ ), Nebivolol (0.1  $\mu$ M) ( $\beta_1$ -blokör ve vazodilatör), CGP 20712A (3  $\mu$ M) ( $\beta_1$  blokör) eklenmiş ve  $\beta$  blokörlerin EAU aracılı NO bağımlı NANK gevşemelerini anlamlı olarak değıştirmedeğı görüldü ( $p>0.05$ ). (Çizelge 4.3)



**Çizelge.4.3** İzole korpus kavernozum şeritlerinde EAU ile oluşturulan gevşemeler üzerine, Propranolol, ICI 118,551, Nebivolol, ve CGP 20712A'nın etkileri

## BÖLÜM V

### TARTIŞMA

Korpus kavernozum penis düz kas tonusunu kontrol eden adrenerjik, kolinerjik ve NANK olmak üzere üç nöroefektör sistem vardır. Ereksiyon nöral, hormonal, vasküler ve yapısal faktörlerle düzenlenen karmaşık bir durumdur.

Penil ereksiyonda olaylar zinciri; dokunsal, kokusal, işitsel ve serebral uyarıları içeren çeşitli uyarıların santral integrasyonu ile düzenlenir (52,53). ED memnuniyet verici cinsel performans için penil ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanma ile ED oranı artar. Erektile disfonksiyon diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, koroner arter hastalığı, sigara içme ve depresyonla ilişkilidir. 70 yaş üzerinde ED prevalansı %25 olarak rapor edilmiştir (54).

Bu çalışmada; sağlıklı tavşanların penis korpus kavernozum düz kasında adrenerjik  $\beta$  agonist ve  $\beta$  antagonist ilaçların etkileri in vitro olarak araştırılmıştır. Beta blokör ilaçlar genellikle hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardır. Antihipertansif tedavide kullanılan beta blokör ilaçların erektil disfonksiyonun önemli nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar,  $\beta$  blokörlere bağlı erektil disfonksiyonun doz bağımlı olduğunu ve yeni jenerasyon beta blokörlerde daha az sıklıkla görüldüğünü göstermektedir (55,56).

Deneylere başlamadan önce potasyum klorür ile kasılma yanıtları alınmıştır. Yüksek derişimdeki potasyuma bağlı olarak hücre depolarize olur. Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından kalsiyum girişine bağlı reseptör aracılı olmayan kasılma meydana gelir. Potasyum klorür yanıtları korpus kavernozum penis düz kasının kasılma fonksiyonunun normal olduğunu göstermektedir.

Papaverin selektif olmayan bir şekilde siklik nükleotid fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır. Kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini azaltır ve düz kaslarda gevşemeye neden olur (57).

Çalışmamızda endotelden bağımsız gevşeme yapan papaverin ile korpus kavernozum düz kasında tam bir gevşeme yanıtı alınmıştır. Bu gevşeme yanıtları daha

önceki çalışmalarla uyumludur. Korpus kavernozum düz kasının papaverinle tam gevşemesi, düz kasın gevşeme fonksiyonunun normal olduğunu göstermektedir.

Karbakol, korpus kavernozum penis düz kasında bulunan muskarinik reseptörleri uyararak endotelden nitrik oksit salgısını artırır ve düz kasta nitrik oksit aracılı gevşemeye neden olur (58).

Çalışmamızda, fenilefrinle kastırılmış tavşan korpus kavernozum şeritlerinde karbakol ile konsantrasyon bağımlı gevşemeler elde edilmiştir. Karbakole bağlı gevşeme yanıtları endotel tabakasının ve NO sentezinin normal olduğunu göstermektedir.

Korpus kavernozumda adrenerjik  $\alpha$ -reseptör aktivasyonu ile kasılma,  $\beta$ -reseptör aktivasyonu ile gevşeme meydana gelmektedir (40,41,59). Adrenerjik  $\alpha$  adrenoseptörlerin uyarılması erektil aktivitenin baskılanmasına neden olur (60).

Beta adrenoseptörler aracılığı ile korpus kavernozumda olan gevşeme cevapları çok az çalışılmıştır. Beta adrenoseptör alt tiplerinin bu yanıtlardaki rolü çelişkilidir. Önceki çalışmalarda, izoprotenolol ve salbutamolün insan kavernozaal preparatlarda gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu gevşemeler nonselektif beta blokör propranolol tarafından engellenmesine karşın  $\beta_1$  blokör butoksamin ile önlenememiştir (43).

İnsanlarda ve köpeklerde yapılan araştırmalarda korpus kavernozum peniste  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  reseptör subtipleri olduğunu iddia etmişlerdir. Recio ve arkadaşları atlardaki korporal gevşemelere ağırlıklı olarak  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörlerin aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir (59).

Tavşan korpus kavernozumunda,  $\beta_2$  adrenoseptör agonistleri metaproterenol, ritodrin ve fenoterol tarafından oluşturulan gevşemelerin, nonselektif NO sentaz inhibitörü L-NAME tarafından belirgin bir şekilde inhibe edildiği ve L-arginin infüzyonu ile tamamiyle geriye döndürüldüğü gözlenmiştir. Bu sonuçlar tavşan korpus kavernozumunda  $\beta_2$  uyarıya bağlı gevşemelerin NO/cGMP yolağı aracılığı ile olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir.

Selektif  $\beta_2$  adrenoseptör agonistlerinin aksine isoproterenol ile oluşan gevşemeler L-NAME tarafından önlenememiştir. İzoproterenol, korpus kavernozum düz kasında NO-bağımsız mekanizmalarla gevşeme yapıyor gibi görünmektedir (61).

Çalışmamızda nonselektif beta reseptör agonisti isoproterenol ve  $\beta_3$  reseptör agonisti BRL37344 konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu. Bu gevşemeler L-NAME varlığında değişmedi.  $\beta_3$  reseptör agonisti BRL37344'e bağlı gevşemeler

tavşan korpus kavernozumunda adrenerjik  $\beta_3$  reseptörlerin varlığını ve NO-bağımsız gevşeme yaptığını düşündürmektedir.

Beta blokör ilaçların erektil fonksiyonları olumsuz etkilediği bildirilmiştir (62). Atenol ve karvedilol'un aylık cinsel ilişki sayını anlamlı olarak düşürdüğü gözlemlenmiştir (63,64). Nebivolol ile yapılan 44 hasta içeren bir çalışmada erektil fonksiyonun anlamlı olarak düzeldiği ileri sürülmüştür (65).

Endotelden, L-arjininden NOS enziminin sentezlenen ve guanilat siklazı aktive eden nitrik oksit, intraselüler cGMP artışı ile korpus kavernozumda gevşemeye neden olur (66).

Adrenerjik  $\beta_1$  reseptörleri bloke eden nebivolol'un NO sistemi aktivasyonu ile arter ve venlerde dilatasyon yaptığı bilinmektedir (6,46), NO aracılı vazodilatasyon nebivolol ile elde edilmesine karşın alprenolol, nadolol, propranolol, karvedilol, seliprolol gibi diğer  $\beta$ -blokörler ile sağlanamamaktadır (7).

Son yıllarda yapılan bir çalışma da nebivolol'un hipertansif hastalarda endotelyuma bağlı L-arjinin / NO yolu aktivasyonu ile direnç gösteren damarlarda gevşeme ve kan akımı artışına neden olduğunu gösterilmiştir (67).

Kardiyoselektif beta blokörler nebivolol ve metoprolol ile yapılan bir çalışmada hipertansif erkeklerde erektil disfonksiyon üzerine farklı etkiler gözlemlenmiştir. Benzer antihipertansif etkinlikleri olmasına karşın nebivolol cinsel yaşam kalitesi açısından metoprolol'e göre daha yararlı bulunmuştur (68).

Baumhake ve arkadaşları son zamanlarda yayımlanan bir çalışmada, farelerde metoprolol ve nebivolol'un endotelial fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili ilginç sonuçlar bulmuşlardır. 10mg/kg/gün nebivolol ve 90 mg/kg/gün metoprolol, farelerde aort dokusunda benzer etki yapmalarına karşın nebivolol, penis korpus kavernozum endotelial fonksiyonu üzerinde daha olumlu etki yapmıştır. Bu pozitif etkinin korpus kavernozumdaki oksidatif stresin muhtemelen azaltılması sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (69).

Nebivolol'un vazodilatör mekanizması üzerindeki ilk çalışmalar izole hayvan damar düz kaslarında gerçekleştirilmiş ve endotelial NO üretimine bağlı olduğunu gösterilmiştir (7). Erektile disfonksiyonlu ve disfonksiyonsuz hipertansiyonlu hastalarda erektil fonksiyon üzerine nebivolol'un etkisinin araştırıldığı bazı çalışmalarda nebivolol'un yararlı etkileri gözlemlenmiştir (70,71).

Bu çalışmada fenilefrin ile kastırılmış izole korpus kavernozum şeritlerinde nebivolol konsantrasyonuna bağlı gevşemelere neden oldu. Nebivolol'e bağımlı



gevşeme yanıtları L-NAME tarafından önemli ölçüde önlenmiştir. Bu sonuçlar nebivolol'e bağımlı gevşemelerin endotelden nitrik oksit sentez ve/veya salıverilmesini artırmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Guanetidin ve atropin eklenmiş ortamda elektriksel alan uyarısı ile oluşan korporal düz kas gevşemesinin ortama tetrodotoksin eklenmesi ile tamamen kaybolması, bu gevşeme yanıtlarının sinirsel uyarıya bağlı presinaptik uca kalsiyum girişi ile ilgili olduğu, L-NAME eklenmesi ile azalması ve L-arjinin ilavesi ile tekrar geri dönmesi bu gevşemenin adrenerjik ve kolinerjik olmayan gevşeme olduğunu göstermektedir (72).

Tavşan korpus kavernozum dokusunda Ignarro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada adrenerjik ve kolinerjik blokaj yapılmış dokuda EAU aracılı oluşan gevşemeler NOS inhibitörleri NG-nitro-L-arjinin, NG- amino-L-arjinin NO tutucusu oksidatif hemoglobin ve çözünür guanilat siklaz inhibitörü metilen mavisi ile inhibe olduğu ve bu inhibisyonun L-arjinin ile geri döndüğü bildirilmiştir (4).

Bu çalışmada beta blokörlerin EAU aracılı, NANK gevşeme yanıtları üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Nebivolol, propranol,  $\beta_1$  reseptör blokörü CGP20712A ve  $\beta_2$  reseptör blokörü ICI 118,551, EAU aracılı NANK gevşeme yanıtlarını etkilememiştir.

Bu sonuçlara bakıldığında nebivololün EAU üzerine etkilerinin olmaması fakat fenilefrinle kastırılmış dokuda gevşeme oluşturması postsinaptik bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak; periferik damar direncini azaltan ve vazodilatör etkiye sahip bir beta blokör olan nebivolol, hipertansiyon, ateroskleroz, diabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi erektil disfonksiyonun görülebileceği durumlarda diğer beta blokörlere tercih edilebilir.

## BÖLÜM VI

### KAYNAKLAR

- [1] Anderson KE (2001). Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Review* 53(3):417-50
- [2] Anderson KE, Stief CG. (1997). Neurotransmission and the contraction and relaxation of penile erectile tissues. *World J Urol.* 15(1): 14-20
- [3] Toda N, Ayajiki K, Okamura T, (2005). Nitric oxide and penile erectile function. *pharmacol ther.* 106 (2) : 233-66.
- [4] Ignaro L J, Bush PA , Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Raifer J. (1990) . Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biopsi Res Commun.* Jul 31 ; 170(2) :843-50
- [5] Bansal S. (1998). Sexual dysfunction in hypertensive men. *Hypertension* 12:1.
- [6] Bowman AC, Chen CPL-H, Ford GA. (1994). Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* ; 38: 199-204.
- [7] Gao J, Nagao T, Bond RA, et al. (1991). Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*; 17: 964-969.
- [8] Kadri, A, , Bedük, Y. ve Arıkan, N. Prof Dr. Yaşar Bedük, Prof Dr Nihat Arıkan. (2007). *Temel Üroloji.* Ankara, s:17-19
- [9] Tellaloğlu, S. ve Kadioğlu A.(2000). *Erkek Seksüel Disfonksiyonu Androloji Serisi 1:İstanbul.* s:33-37
- [10] Steers WD . (2000) .Neural pathways and central sites involved in penile erection neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 24(5):507-516
- [11] Ari G, Vardi Y, Hoffman A, Finberg JP (1996). Possible role for endothelins in penile erection. *Eur J Pharmacol.* 20;307(1):69-74.
- [12] Dean RC, Lue TF.(2005). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.*32(4):379-395.
- [13] Minhas S, Cartledge J, Eardley I. (2000). The role of prostoglandins Leukot Essent Fatty Acids. *62(3)*137-146.
- [14] Wagner G, Gerstenberg T, Levin Rj.(1989). Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: a new diagnostic method? *J Urol*,142: 723-725.
- [15] Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, Kim JJ, Goldstein I, Frohrib D.(1991) . Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. *Am j Physiol*,260:H1590-1595.
- [16] Steers WD. (1990). Neural control of penile erection. *Semin Urol*,8:66-70
- [17] Lizza EF, Rosen RC. (1999). 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.
- [18] Wermuth L, Stenager E (1992).Sexual aspect of Parkinsons disease. *Semin Neurol*,125-127.

- [19] Saenz de Tejada, Goldstein I, Azadzi K, (1989). et al: Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N. Engl J Med*, 320:1025-1030.
- [20] Chamness SL, Ricker DD, Crone JK, et al (1995). The effect of androgen on nitric oxide reductase synthase in the male reproductive tract of rat. *Fertil Steril*, 63:1101-1107
- [21] Matsumoto A, Arai Y, Urano A, Hyodos S. (1994): Androgen regulates gene expression of cytoskeletal proteins in adult rat motor neurons. *Horm. Behav*, 28:357-366.
- [22] Leonard MP, Nickel CJ, Morales A (1989). Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol*, 142:992-4.
- [23] Hirshkowitz M, Karacan I, Rando KC et al (1990). Diabetes, erectile dysfunction and sleep related erections and sleep related erections. *Sleep*, 13: 53-68.
- [24] Michal V, Ruzbarsky V (1980). Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes. In Zоргotti AW, Rossi G (eds): *Vascular Impotence: Proceedings of the first international Conference on corpus cavernosum revascularization*. Springfield IL, Charles C Thomas, p 113-119.
- [25] Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al (1990): Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. *Radiology*, 174:1043-1048.
- [26] Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, et al (1984). Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *JAMA*, 251:903-910
- [27] Chirist GJ, Maayani S, Valcic M, Melman A. (1990). Pharmacologic studies of human erectile tissue: characteristic of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *J Pharmacol*, 101:375-381
- [28] Nathan C (1992). Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Faseb J*; 6:3051-3064.
- [29] Veszelovsky E, Holford NH, Thomsen LL, et al (1995). 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.
- [30] Stefanovic-Racic MS, Stadler J, Evans CH. (1993). Nitric oxide and arthritis. *Arthritis Rheum*; 36:1036-1044.
- [31] Stamler JS, Singel DJ, Loscaizo J. (1992). Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*; 258:1898-1902..
- [32] O'Donnell C, Liew E. (1994). Immunological aspects of nitric oxide. *The Biochemist*; 16:19-22.
- [33] Assreuy J, Cunha FQ, Uew FY, Moncada S. (1993). Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol*; 108:833-837.

- [34] Vallance P, Leone A, Calver A, et al. (1992). Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet*;339:572-575.
- [35] Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA(1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*;43:109-142.
- [36] Vanhoutte PM. (1995). Endothelium vasculaire et tonus vasomoteur. *Rev Med Liege* 50:418-442.
- [37] Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. (1989). Biosynthesis of nitric oxide from Larginine. A pathway for the regulation of cell function and communication.
- [38] Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, et al (1993). The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection. *J Urol*;149:872-877.
- [39] Imagava A. Kimura K. et al. (1991). Effect of moxislyte on isolated human penis corpus cavernosum. *Life Sci.* 44:619-623.
- [40] Hedlund H. Andersson K.E. (1995). Comparison of the responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum artery. 5: 82-88
- [41] Corati C.J.,Goldie R.G. (1985). Warton A. et. al. Pharmacology of the erectile tissue of canine penis. *Pharmacol Res Comm* 17:951-966
- [42] Dhabuwala C.B., Ramakrishna V.R., Erson G.F. (1985). Beta adrenergic receptors in human cavernos tissue. *J. Urol* 133:721-723.
- [43] Adaikan P.G. Karim S.M.M. (1981). Adreceptors in the human penis. *J. Auton. Pharmacol* 1:199-203.
- [44] Brindley G.S. (1986). Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. *Br. J. Pharmacol.* 87:495-500.
- [45] Kayaalp O. (2009). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 1.cilt 2009 ANKARA . s454-466.
- [46] Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE. et al. (1995). Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: Evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*;274:1067-1071.
- [47] Pauwels PJ, Gommeren W, Van Lommen G. et al. (1998). The receptor binding profile of the new antihypertensive agent nebivolol and its stereoisomers compared with various  $\beta$ -adrenergic blockers. *Mol Pharmacol*;34:843-851.
- [48] Luyten WHML, Pauwels PJ, Moereels H. et al. (1991). Comparative study of the binding properties of cloned human  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2- adrenergic receptors expressed in *Escherichia coli*. *Drug Invest*;3:3-11.
- [49] Bristow MR, Roden RL, Lowes BD. et al. (1998). The role of third generation betablocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol*;21:3-13.
- [50] Van Bortel LM, de Hoon JN, Kool MJ, et al. (1997). Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol*;51:379-384.

- [51] Judy .W.M. (2009). Nebivolol: A third-generation beta blocker for Hypertension. *Clinical Therapeutics*//Volume 31.,Number 3. p:447-66
- [52] Kendirci M, [Tanriverdi O](#), [Troost L](#), [Hellstrom WJ](#). (2006). Management of sildenafil treatment failures. [Curr Opin Urol](#). NIH Nov;16(6):449-59.
- [53] NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. [JAMA](#). 1993 Jul 7;270(1):83-90.
- [54] Andersson KE, [Wagner G](#) (1995). Physiology of penile erection. [Physiol Rev](#). Jan;75(1):191-236.
- [55] Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension . *Lancet* (1981). 2:539–543.
- [56] Mann KV, Belzer EG, Thiebaut HJ, et al. (1982). Sexual dysfunction with betablocker therapy: more common than we think? *J Sex Disab*.5:67–77.
- [57] Miller M.A. Morgan R.J, Thompson C.S., Mikhailidis D.P, Jeremy J.Y (1995). Effects of papaverine and vaso intestinal poly peptide on penile and vascular Camp and CGMP in control and diabetic animals on invitro study. *Int.j. impot. Res*. 7: 91-100.
- [58] Chirist G.j. (2000). Gap junction and ion channels relevance to erectile dysfunction *int.j. impot. Res*.12:15-25.
- [59] Recio P, López PG, Fernández JL, Garcia-Sacristán A.J .(1997). Pharmacological characterization of adrenoceptors in horse corpus cavernosum penis. *Auton Pharmacol*. Jun;17(3):191-8.
- [60] Andersson KE et al. (2000). Sympathetic pathways and adrenergic innervation of the penis. *Int J Impot Res*. ([Int J Impot Res](#). Mar;12(S1):S5-S12).
- [61] Teixeira CE, Baracat JS, Zanesco A, Antunes E, De Nucci G.(2004). [Atypical beta-adrenoceptor subtypes mediate relaxations of rabbit corpus cavernosum](#). *J Pharmacol Exp Ther*. 309(2):587-93.)
- [62] Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. (2002). B-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 288:351–357.
- [63] Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. (2001). Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens*. 14:27–31.
- [64] Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. (1998). Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hyperten*. Oct;11(10):1244-7.
- [65] Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. (2006). Beneficial effect of b-blockers switch to nebivolol on erectile function in hypertensive patients. *Asian J Androl* . Mar;8(2):177-82.
- [66] Burnett AL. (1997). [Nitric oxide in the penis: physiology and pathology](#). *J Urol*. Jan;157(1):320-4
- [67] Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, et al (1999). The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Brj Clin Pharmacol*;48:460-463.

- [68] Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RHG. (2007). Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED STUDY): Benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 34:327-31.
- [69] Baumhakel M, Schlimmer N, Buyukafsar K, Arian O, Bohm M. (2008). Nebivolol, but not metoprolol, improves endothelial function of the corpus cavernosum in apolipoprotein e-knockout mice. *J Pharmacol Exp Therap.* 325:818-23.
- [70] Weber MA (2005). [The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease.](#) *Am J Hypertens.* Dec;18(12 Pt 2):169S-176S. Review. brixius (2001,2007)
- [71] Cordero A, Martinez BM, Mazon P, Facilla L, Gonzalez VB. (2010). Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovascular Therapeutics* 28 :15-22.
- [72] Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF. (1985). [Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta.](#) *J Pharmacol Exp Ther.* Mar;232(3):708-16