

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA METİLGLİOKSAL UYGULAMASIYLA
İNDÜKLENEN EREKTİL DİSFONKSİYONA
PRAVASTATİN TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Öğrenci

Emel BAKIRCI

YÜKSEK LİSANS

2018-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA METİLGLİOKSAL UYGULAMASIYLA
İNDÜKLENEN EREKTİL DİSFONKSİYONA
PRAVASTATİN TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Öğrenci

Emel BAKIRCI

YÜKSEK LİSANS

DANIŞMAN

Doç. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2016-1956 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2018-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu alışma jürimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıbbi Farmakoloji Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 21 / 06 /2018

İmza

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Gül ÖZBEY
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Őukriye YEŐİLOT
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstitü Müdürü

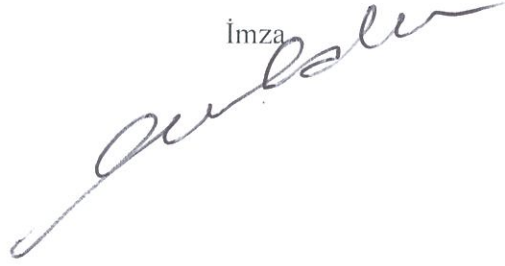
ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrenci

Emel BAKIRCI

İmza



Tez Danışmanı

Doç. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL

İmza



TEŐEKKÜR

Bu çalıőmanın yűrűtűlmesi sırasında yoęun çalıőmaları arasında bana gűsterdięi sabır, saęladıęı çalıőma ortamı ve manevi desteęi için danıőman hocam Doç. Dr. Selvinaz TAŐATARGİL'e, çalıőmalarım sırasında verdikleri űmit ve destekleri için Akdeniz Ŭniversitesi Saęlık Bilimleri Enstitűsű personeline, Akdeniz Ŭniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında gűrevli asistan arkadaşlarıma, aileme ve biricik kızım Burçe'ye, yoęun iő ortamı sűrecinde bana izin veren ve destek olan Atatűrk Devlet Hastanesi yűnetici bűyűklerime, eęitim hayatımda vermiő olduęum uzun bir aradan sonra benim yetiőmeme ve çalıőmalarıma destek veren Akdeniz Ŭniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalındaki tűm hocalarıma ve tűm kolaylıkları gűsteren bűlűm baőkanımız Prof. Dr. Sadi S. ŐZDEM hocama teőekkűr ederim.



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı sıçanlarda kronik metilglioksal uygulaması ile bozulan korpus kavernozum fonksiyonları üzerine pravastatin tedavisinin etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Erkek sıçanlar kontrol grubu, metilglioksal (75 mg/kg/gün, içme suyunda, 12 hafta süreyle) grubu ve pravastatin (10 mg/kg/gün pravastatin, içme suyuna MGO ile birlikte) grubu sıçanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Korpus kavernozum dokusunda endotel-bağımlı, endotel bağımsız ve nörojenik gevşemeler her 3 grupta sırasıyla asetilkolin, sodyum nitroprusside ve elektriksel alan stimülasyonu (2–32 Hz) ile değerlendirildi. Ayrıca, endotel bağımlı ve nöronal gevşemelerde nitrik oksidin rolünü belirlemek için deneyler N-Nitro-L-arginin metil ester hidroklorid (L-NAME) varlığında tekrarlandı.

Bulgular: Metilglioksal uygulanan sıçanlarda, nitrik oksit-aracılı endotel bağımlı ve nörojenik korpus kavernozum gevşemelerinin kontrollere göre anlamlı olarak bozulduğu saptandı. Bu sıçanların korpus kavernozum dokusunda asetilkolin ve elektriksel alan stimülasyonu ile azalan gevşeme yanıtları pravastatin tedavisi ile anlamlı olarak düzeldi. Ayrıca dokulara L-NAME inkübasyonu yapılması endotelial ve nöronal gevşeme yanıtları arasındaki farkın ortadan kalkmasına neden oldu.

Sonuç: Pravastatin, metilglioksal uygulanan sıçanlarda bozulan endotelial ve nöronal aracılı korpus kavernozum gevşemelerini olasılıkla NO yolağını düzenleyerek düzeltmektedir.

Anahtar kelimeler: Metilglioksal, pravastatin, korpus kavernozum.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of pravastatin treatment on diminished corpus cavernosum function associated with chronic methylglyoxal administration.

Methods: Male rats were divided into three groups as control group rats, methylglyoxal (75 mg/kg/d in drinking water for 12 weeks) group rats, Pravastatin (10 mg/kg/d pravastatin 12 weeks concomitant with methylglyoxal) group rats. Endothelium-dependent, endothelium-independent and neurogenic corpus cavernosum relaxation were evaluated by acetylcholine, Sodium nitroprusside and electrical field stimulation (2–32 Hz), respectively. Also, in order to investigate the role of NO in endothelium-dependent and neurogenic relaxation experiments were done in the presence of N-Nitro-L-arginin metylester (L-NAME).

Results: In methylglyoxal administrated rats, endothelium-dependent and neurogenic corpus cavernosum relaxation, were significantly impaired as compared to control rats. The diminished relaxation in response to acetylcholine or electrical field stimulation in methylglyoxal administrated rats were significantly improved by pravastatin treatment. Furthermore, incubation of L-NAME in tissues caused the difference between endothelial and neuronal relaxation responses to disappear.

Conclusion: Pravastatin improves diminished endothelium-dependent and neurogenic corpus cavernosum relaxations in methylglyoxal administrated rats probably by regulating NO pathway.

Key Words: Methylglyoxal, pravastatin, corpus cavernosum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erektile Disfonksiyonun Karakterizasyonu	3
2.1.1. Psikolojik Faktörler	3
2.1.2. Endokrin Faktörler	4
2.1.3. Endokrin Dışı Faktörler	4
2.2. Korpus Kavernozumun Yapısı	5
2.3. Penil Ereksiyonun Mekanizması	6
2.3.1. Nitrik Oksit ve Erektile Disfonksiyon	7
2.4. Kavernoöz Dokuda AGE'nin Etkisi	9
2.4.1. AGE Oluşum Basamakları	9
2.4.2. Kardiyovasküler Sistemi ve Özellikle de Korpus Kavernozumunu Etkileyen AGE Aracılı Olası Mekanizmalar	12
2.5. AGE Oluşumu ve AGE ile İlgili Hasarın Önlenmesinde Farklı Stratejiler	16
2.5.1. Beslenme Şeklinin Düzenlenmesi	16
2.5.2. Korpus Kavernozumda AGE Oluşumunu Etkileyen Nutrasötikler ve Gıda Maddeleri	17
2.5.3. Egzersiz	19
2.5.4. Terapötik stratejiler	19
2.6. Statinler	23
2.6.1. Statinlerin Pleiotropik Etkileri	23
2.6.2. Statin Pleiotropisinin Mekanizmaları	24
2.6.3. Statinler ve Erektile Disfonksiyon	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Tezde Kullanılan Kimyasallar	30
3.1.1. Hayvanlarda Anestezi Oluşturmak için Kullanılan Kimyasal Maddeler	30

3.1.2. Hayvanlarda Erektile Disfonksiyon Oluşturmak için Kullanılan Kimyasal Madde	30
3.1.3. Hayvanlarda Erektile Disfonksiyonu Düzeltip Düzeltmediği Test Edilen Kimyasal Madde	30
3.1.4. Organ Banyosunda İn Vitro Deney Ortamı Oluşturmak için Gerekli Krebs Solüsyonunu Hazırlamada Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
3.1.5. Korpus Kavernozum Dokularında Kasılma ve Gevşeme Yanıtlarını Uyarmak için Gerekli Kimyasal Maddeler	30
3.1.6. Gevşetici Etkinin Mekanizmalarını Aydınlatmak için Kullanılan Kimyasal Madde	30
3.1.7. Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Koşulları Sağlamak için Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
3.2. Tezde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	31
3.2.1. Korpus Kavernozum Dokusunu İzole Edip Organ Banyosuna Asmak için Kullanılan Cihaz ve Malzeme	31
3.2.2. Korpus Kavernozum Dokusunda Fonksiyonel Yanıtları Elde Etmek için İzole Dokuların Asıldığı Düzenek	31
3.2.3. Korpus Kavernozum Dokusunda Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Yanıtları Uyarmak için Kullanılan Cihaz	31
3.2.4. Korpus Kavernozum Dokusunda Elde Edilen Fonksiyonel Yanıtları Kaydetmek İçin Kullanılan Düzenek	31
3.3. Deneysel Model	31
3.4. İn Vitro Fonksiyonel Analizler	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
4.1. İzole korpus kavernozumda NO aracılı Endotele Bağımlı Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkileri	34
4.2. L-NAME İnkübasyonu Yapılmış İzole Korpus Kavernozum Dokusunda ACh ile Oluşan Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkisi	34
4.3. Korpus kavernozumda Endotelden Bağımsız Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkisi	35
4.4. EFS ile İndüklenen Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkisi	36
4.5. L-NAME İnkübasyonu Yapılmış İzole Korpus Kavernozum Dokusunda EFS ile İndüklenen Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkisi	37

5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	77



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Seksüel stimülasyon sonrasında oluşan ereksiyonun moleküler metabolizması	6
Şekil 2.2: AGE'nin sentezinin sistematik mekanizması	10
Şekil 2.3: Kolesterol biyosentezi ve izoprenoid ara ürünleri oluşumu	25
Şekil 3.1: Sıçan penisinden izole edilen korpus kavernozum dokusunun hazırlanışı ve izole organ banyosunun görüntüleri	32
Şekil 4.1: Korpus kavernozumda NO aracılı endotele bağlı gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Pravastatin'in etkisi	34
Şekil 4.2. Kontrol, MGO ve Pravastatin grubu sıçanların korpus kavernozumunda ACh ile indüklenen gevşeme yanıtlarına L-NAME'nin etkisi	35
Şekil 4.3: Korpus kavernozumda endotelden bağımsız gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Pravastatin'in etkisi	36
Şekil 4.4: Korpus kavernozumda EFS ile indüklenen gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Pravastatin'in etkisi	37
Şekil 4.5: L-NAME inkübasyonu yapılmış izole korpus kavernozum dokusunda EFS ile indüklenen gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Pravastatin'in etkisi	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACh	: Asetilkolin
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AMPK	: 5' Adenozin Monofosfat Aktive Edici Protein Kinaz
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
Ark.	: Arkadaşları
CARE	: Cholesterol and Recurrent Events
cGMP	: Siklik Guonazin Monofosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
ED	: Erektile Disfonksiyon
EFS	: Elektriksel Alan Stimülasyonu
EMAS	: European Male Aging Study
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
ET-1	: Endotelin -1
FPP	: Farnezil Pirofosfat
GC	: Guanilat Siklaz
GGPP	: Geranilgeranil Pirofosfat
GTP	: Guanozin Trifosfat
GTPaz	: Guanozin Trifosfataz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HMG-KoA	: 3- Hidroksi-3- Metil Glutaril Koenzim A
hs-CRP	: High-Sensitivity C-Reactive Protein
ICAM-1	: Hücre İçi Adezyon Molekülü -1
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IIEF-5	: International Index of Erectile Function Score
IL-1	: İnterlökin -1
IL-1β	: İnterlökin -1 β
IL-6	: İnterlökin -6

iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
L-NAME	: N-Nitro L-Arginin Metil Ester Hidroklorid
MAPK	: Mitojen ile Aktive Edilen Protein Kinaz
MGO	: Metilglioksal
MMAS	: Massachusetts Male Aging Study
NADPH	: Nikotinamid Dinükleotit Fosfat Hidrojen
NANK	: Non Adrenerjik Non Kolinerejik
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PDE-5	: Fosfodiesteraz Tip 5
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PPAR γ	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör- gama
PRINCE	: Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation
RAGE	: AGE Reseptörü
ROCK	: Rho ile İlişkili Protein Kinaz
ROS	: Reaktif Oksijen Türevleri
sGC	: Solubl Guanilat Siklaz
SNP	: Sodyum Nitroprussid
SOD	: Süperoksit Dismutaz
STZ	: Streptozotosin
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü -1
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VSMC	: Vasküler Düz Kas Hücresi

1. GİRİŞ

Penil ereksiyon, kavernoöz düz kasların ve arteriyollerin gevşemesi sonucu korpus kavernozumda basıncın yükselmesiyle ortaya çıkmakta, nitrik oksid (NO)'in endotelden ve parasempatik sinir terminallerinden salınan, korporal düz kası gevşeterek penil vasküler tonusu düzenleyen ve böylece penil ereksiyonda rol oynayan temel nörotransmitter olduğu bilinmektedir (Nicolosi ve ark., 2005). Penil dokuda endotel ve sinir fonksiyonunun azalmasına neden olan çeşitli koşullar arteriyel yetmezlik ve korpus kavernozum gevşemesinde bozulma ve bunun sonucu erektil disfonksiyon (ED) gelişmesiyle sonuçlanmaktadır (Malavige ve Levy, 2009).

Korpus kavernozum disfonksiyonunun en önemli nedenlerinden biri olan diyabet, ED etiolojisinde yer alan patolojik koşulların başında gelmektedir (Guay ve Traish, 2011) ve diyabetik ED bu hastalarda diyabetik nefropati ve retinopatiden çok daha sık karşılaşılan bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır (Thorve ve ark., 2011). Hiperglisemi ve metilglioksal (MGO) düzeylerinde artış diyabetik hastalarda görülen iki temel durumdur ve her ikisinin de birbirinden bağımsız olarak endotel hücrelerinde uzun süreli zararlı etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir (Okado ve ark., 1996; Ho ve ark., 2000). MGO çeşitli biyokimyasal süreçler sırasında oluşan reaktif bir alfa-dikarbonil bileşiği olup, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücrelerini de (Schalkwijk ve ark., 2006; Wu, 2006) içeren birçok hücrede glikoliz sürecinde spontan olarak sentezlenmekte ve proteinlerin arginin, sistein ve lizin rezidülerine bağlanarak ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler)'nin oluşumuna neden olmaktadır (Ahmed ve ark., 1997; Oya ve ark., 1999). MGO maruziyetinin tek başına, hiperglisemi olmaksızın, diyabet-benzeri komplikasyonları oluşturabileceği bildirilmiştir (Berlanga ve ark., 2005). MGO; temel olarak AGE'lerin artışına neden olarak diyabetik komplikasyonların patogenezinde rol oynamaktadır. *İn vivo* olarak yüksek düzeyde MGO maruziyetinin normoglisemik koşullarda mikrovasküler hasar ve diğer diyabet benzeri komplikasyonların oluşumuyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. AGE miktarının artmasının erektil fonksiyonlar üzerine de olumsuz etkiler oluşturduğu bilinmektedir (Monnier ve ark., 1992; Neves, 2013). Diyabet gibi hiperglisemik koşullar dışında hiperlipidemi, hipertansiyon, yaşlanma ve oksidatif stres gibi sık görülen diğer klinik durumlarda da MGO ve onun oluşturduğu AGE'lerin arttığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2005; McNulty ve ark., 2007; Susic, 2007; Wang ve ark.,

2007; Semba ve ark., 2010; Gaens ve ark., 2013). İnsanlar çeşitli klinik durumlarda artan endojen AGE'ler dışında, besinlerle de yüksek miktarlarda ekzojen AGE'ye maruz kalabilmektedir (30) (Tan ve ark., 2008). Tüm bu sonuçlar MGO maruziyetinin gittikçe artmakta olduğunu ve çeşitli klinik durumlarda artan MGO'nun ED gelişiminde önemli bir ortak mekanizma olabileceğini telkin etmektedir. Bu nedenle MGO aracılı zararlı etkileri önleme potansiyeline sahip olan bileşikler erektil disfonksiyonun düzeltilmesinde yararlı olabilme potansiyeline sahip bileşikler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Statinler kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimA (HMG-KoA) redüktazı bloke ederek HMG-KoA'nın mevalonik asid ve kolesterole dönüşümünü engelleyen ve hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlardır (Liao ve Laufs, 2005). Daha önceki çalışmalar statinlerin klinik yararının lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak oluşan ve pleiotropik etkiler olarak tanımlanan birtakım özellikleri aracılığıyla da ortaya çıkabileceğini göstermiştir (Davignon, 2004). Bu pleiotropik etkiler arasında endotelial NO biyoyararlanımının artırılması, vasküler düz kas proliferasyonunun önlenmesi, anti-inflamatuvar/antioksidan etkiler gibi vasküler hasarı önleyici birçok etki bulunmaktadır (Kavalipati ve ark., 2015). Hidrofilik bir statin olan pravastatinin endotel bağımlı gevşemeler üzerine olan etkilerinin belirgin olduğu ve aynı zamanda diyabetik hastalarda böbrek fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir (Jorge ve ark., 1997; Hanai ve ark., 2015). Diğer yandan statinlerin erektil fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve ereksiyon bozukluğuna neden olduğunu söyleyen veriler ile birlikte düzeltici etkinin gösterildiği çalışmalar da literatürde yer almaktadır (Mastalir ve ark., 2011; Gokce ve ark., 2012; Trivedi ve ark., 2013; Cui ve ark., 2014; Kostis ve Dobrzynski, 2014). Biriken kanıtlar ışığında hiperglisemiden bağımsız olarak MGO ile oluşan erektil disfonksiyonda pravastatinin koruyucu etkisinin olup olmadığı konusu ise bilinmemektedir. Tez projesine konu olan bu çalışmanın amacı MGO uygulamasıyla erektil disfonksiyon oluşturulmuş sıçanlarda pravastatinin lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak endotel ve düz kas fonksiyonlarında düzelmeye oluşturup oluşturmayacağını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

ED, tatmin edici bir seksüel aktivite için gerekli ereksiyonu ortaya çıkarma ve sürdürmede yetersizlik olarak olarak tanımlanan, dünya çapında milyonlarca erkeği etkileyen ve giderek artma eğiliminde olan bir hastalıktır (Ayta ve ark., 1999). ED ile ilgili yapılmış iki temel çalışmadan birincisi olan MMAS çalışmasında (Feldman ve ark., 1994; Corona ve ark., 2010) 40-70 yaş arasındaki erkeklerde ılımlı ve orta derecede ED prevalansının %52 olduğu bildirilmiştir. Çok merkezli geniş kapsamlı bir Avrupa çalışması olan EMAS çalışmasında ise ED prevalansının farklı yaş alt gruplarına bağlı olarak (40-79 yaş arası) %6-64 arasında olduğu, ortalama prevalansın %30 olarak saptandığı bildirilmiştir (Yafi ve ark., 2016).

2005'te yapılan bir Avrupa değerlendirmesinde yaşlanma ile birlikte diyabet ve hipertansiyonun ED gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (Ponholzer ve ark., 2005). Diyabetin en sık görülen üçüncü komplikasyonu olan ED, diyabetik erkeklerin %35 ila %90'nda bulunmakta (Malavige ve Levy, 2009) ve diyabetik erkekler diyabetik olmayanlara göre 1,9-4 kat daha fazla ED'dan şikayet etmektedir (Lewis, 2001). Günümüze kadar yapılan epidemiyolojik çalışmaların verileri ED'nin hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, ateroskleroz gibi komorbid koşullarla birlikte görülebildiğini (Laumann ve ark., 1999; Burchardt ve ark., 2000; Hellstrom ve Bivalacqua, 2000) ve alkolizm, ilaç kullanımı (beta bloker, diüretik, antidepresan gibi) gibi nedenlerin de etiyoloji de rol oynayabileceğini (Bivalacqua ve ark., 2000; Lue, 2000) telkin etmektedir.

2.1. Eretil Disfonksiyonun Karakterizasyonu

ED; psikolojik, nörolojik, hormonal ve vasküler patolojilerin veya bunların kombinasyonunun neden olduğu bir durum olarak sınıflandırılabilir (Lue, 2000).

2.1.1. Psikolojik Faktörler

Stres, depresyon, anksiyete, şizofreni ve seksüel uyarılabilirlik eksikliği gibi psikolojik faktörler ereksiyonun oluşmasını zorlaştırmakta (anti-erektile noradrenalin salınımına bağlı olarak), ayrıca libidoyu etkileyebilen Alzheimer hastalığı, inme, Parkinson hastalığı veya beyin travması gibi hastalıklar da ED'ye neden olabilmektedir.

2.1.2. Endokrin Faktörler

Adrenokortikotropik hormon, oksitosin, prolaktin, testosteron başta olmak üzere androjenler erektil fonksiyonun modülasyonunda rol oynamaktadır (Lue, 2000). Ereksiyonun oluşması belli bir testosteron düzeyini gerektirdiğinden hipogonadizm ve yaşlanmayla birlikte testosteron düzeyinin azalması da ED gelişimine katkıda bulunmaktadır (Shabsigh ve ark., 2006).

Androjenler penis gelişimi ve fizyolojisinin düzenlenmesinde önemli hormonlardır. Hayvan çalışmalarında kastrasyon yapılmasının (testosteron düzeylerinin azalması) intrakavernoz basınçta hızlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiş, bu azalma nöronal nitrik oksid sentaz (nNOS) düzeylerinde azalmayla ilişkilendirilmiştir (Lugg ve ark., 1996; Mills ve ark., 1998). Bununla birlikte hipogonadizm ve kastrasyon modellerinde testosteron replasmanının nNOS üzerindeki etkisi değişkenlik göstermiştir (Traish ve ark., 1999). Tüm bu nedenlerle androjenlerin erektil yanıtları çeşitli mekanizmalarla modüle ettiği düşünülmektedir.

2.1.3. Endokrin Dışı Faktörler

Nörojenik nedenler

Spinal kord hasarı sakral bölgeye giden nöral yolları kesintiye uğratarak ereksiyonun oluşum sürecini bozmaktadır (Steers, 2000). Bununla birlikte radikal pelvik cerrahi (radikal prostotektomi gibi), multipl skleroz, Parkinson hastalığı ve diyabet gibi klinik durumların oluşturduğu sinir iletim defekti sonucunda da nörojenik ED ortaya çıkmaktadır (Brackett ve ark., 2010). Sinir hasarının NO salınmasını azaltarak düz kas gevşemesini bozduğu bilinmekte (Brackett ve ark., 2010) ayrıca apoptozisle ortaya çıkan yapısal değişiklikler de düz kasta kollajenizasyonu bozmaktadır (Leungwattanakij ve ark., 2003; Ferrini ve ark., 2006; Mulhall ve ark., 2008; Ferrini ve ark., 2009).

Vasküler Nedenler

Endotel disfonksiyonu ve vasküler hastalıklar kan akımını azaltıp arteriyel yetmezliğe neden olarak ED'ye yol açmaktadır (Wei ve ark., 1994; Bacon ve ark., 2006; Francis ve ark., 2007; Kupelian ve ark., 2010). Vaskülojenik ED organik erektil disfonksiyon nedenleri içerisinde en sık rastlanandır. Gerçekten de ED altta yatan vasküler bozukluğun bir sonucu olarak görülebilmekte, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi

(ateroskleroz, koroner arter hastalığı) ile birlikte ortaya çıkan endotelial disfonksiyon vaskülojenik ED riskini arttırmaktadır (Gratzke ve ark., 2010). Bunların dışında tunika albuginea dejenerasyonu, travma, endotel/düz kas disfonksiyonuna bağlı olarak korpus kavernozum sinüzoidlerinden venöz akımın blokajındaki yetmezlik de ED'na katkıda bulunabilmektedir (Rajfer ve ark., 1988).

İyatrogenik Nedenler

En sık görülen iyatrojenik ED nedeni radikal pelvik cerrahidir ve ameliyat prosedürü sırasında gelişen kavernöz sinir hasarı sonucunda ortaya çıkmaktadır (Tal ve ark., 2009). Bunun dışında hipertansiyon tedavisinde kullanılan tiazid grubu diüretikler ve beta-blokörler, psikoterapötikler, anti-androjenler, anti-ülser ilaçlar, opioidler ve digoksin kullanımının da ED ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Francis ve ark., 2007).

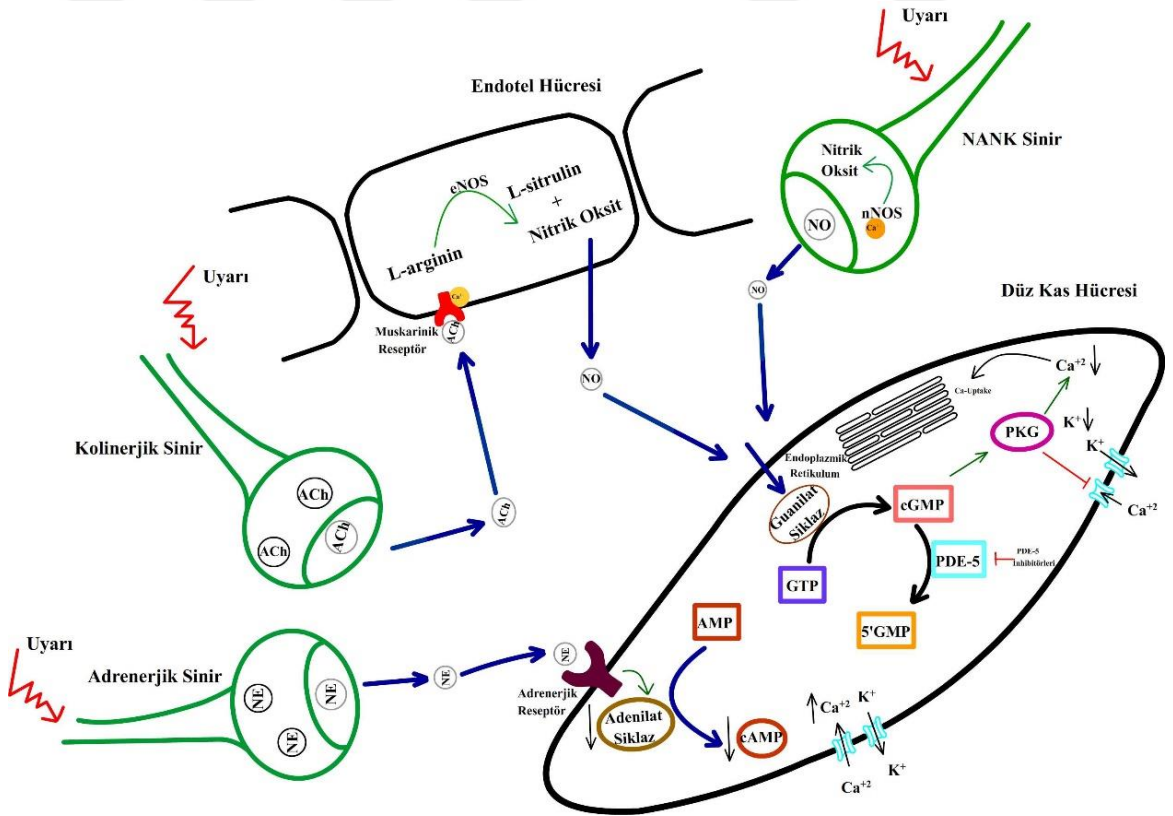
2.2. Korpus Kavernozumun Yapısı

Oldukça vaskülarize yapıda bir organ olan peniste, bir septum ile bölünmüş olan iki korpus kavernozum erektil dokuyu oluşturmakta, penis boyunca uzanan bu yapının volümü ereksiyon sırasında (kanla dolduğunda) belirgin olarak artmaktadır (Neves, 2013). Süngere benzeyen yapıdaki korpus kavernozum iç içe geçmiş sinüzoidal alanlardan oluşmakta, endotel hücreleri ile döşenmiş olan sinüzoidler, temelde düz kas ve bağ dokudan (kollajen lifler ve fibroblastlar) oluşan trabeküller ile birbirinden ayrılmaktadır. Anatomik ve fizyolojik olarak homoloji göstermesine karşın sıçan kavernöz dokusunun histolojik organizasyonunun özellikle de bağ doku içeriği açısından insanlarınkinden farklı olduğu bilinmektedir. Mikroskop ile yapılan morfolometrik analizlerde genç insanlardan elde edilen korpus kavernozumlarında bağ doku içeriğinin yaklaşık % 30 (Tomada ve ark., 2008), genç erişkin sıçanlarda ise bu oranın %40 ve üzerinde olduğu (Cordeiro ve ark., 2008), diğer yandan düz kas hücresi oranının da insanlarda daha fazla olduğu (%50 ve %22) saptanmıştır. Sıçan ve insan korpus kavernozumları arasında gözlenen bir diğer önemli fark da fusiform düz kas hücrelerinin organizasyonudur ve kemirgenlerde bu hücreler endotel hücrelerinin etrafında bulunurken insanlarda trabeküllerin içinde dağılmış olan uzun kontraktif liflerde organize olacak şekilde bulunmaktadır.

Bu farklılıklar dışında penil ereksiyonun moleküler mekanizması her iki türde de benzer olduğundan kemirgenler insanlardaki erektil fonksiyonları etkileyen faktörleri çalışmak için uygun türler olarak bilinmektedir (Neves, 2013).

2.3. Penil Ereksiyonun Mekanizması

Ereksiyon; psikolojik, nörolojik, endokrin, vasküler ve lokal anatomik sistemi içeren çeşitli sistemlerin integrasyonunu gerektiren kompleks bir olaydır (Neves, 2013). Seksüel uyarı yüksek kortikal merkezlerde aktive edilmekte ve daha sonra hipotalamusun medial pre-optik ve paraventricüler nükleusunun uyarılması ile devam etmektedir. Bu uyarılar parasempatik sinir sistemini içeren kompleks bir nöronal ağ ile aşağı doğru iletilmekte ve sonunda sakral alandaki sinir sonlanmalarını aktive etmektedir. Bu nörolojik aktivasyonla birlikte nNOS aracılığıyla non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinirlerde oluşan bir nörotransmitter olan NO salınmaktadır (Şekil 2.1). Ayrıca parasempatik uyarı ile kolinerjik sinirlerden salınan ACh endotelde endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) aracılığıyla NO oluşturmakta, salınan NO ve birlikte gerçekleşen adrenerjik tonus inhibisyonu ereksiyona neden olmaktadır (Şekil 2.1). nNOS tarafından üretilen NO'nun penil ereksiyonu başlattığı ve eNOS aracılığıyla üretilen NO'nun ise normal bir seksüel performans için ereksiyonun sürdürülmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Burnett ve ark., 1996). Bununla birlikte, son zamanlarda nNOS'un tüm ereksiyon süreci boyunca NO'nun sentezine katkıda bulunduğu da bildirilmiştir (Hurt ve ark., 2012).



Şekil 2.1: Seksüel stimülasyon sonrasında oluşan ereksiyonun moleküler mekanizması

2.3.1. Nitrik Oksit ve Eretil Disfonksiyon

Eretil yanıtarda temel rol oynayan vazoaaktif nörotransmitterin endotel ve NANK nöronlardan salınan NO olduğu bilinmektedir (Lue, 2000; Maggi ve ark., 2000; Burnett, 2006). Nitrik oksid sentaz (NOS), L-Arginin'in NO ve L-Sitrülin'e dönüşümünden sorumlu olan enzimdir ve nöronal dokuda (nNOS aracılı), endotelde (eNOS aracılı) ve erkek ürogenital/pelvik yapıların epitelinde bulunmaktadır (Burnett ve ark., 1995; Gonzalez ve ark., 2001). NANK liflerden ve endotelden salınan NO düz kas hücre membranından kolaylıkla geçerek solubl guanilat siklazı (sGC)'ı aktive etmekte ve hücre içinde siklik guonazin monofosfat (cGMP) oluşumu arttırmaktadır (Şekil 2.1). cGMP bağımlı bir protein kinaz aktive olduğunda düz kas hücre membranında potasyum kanalları aracılı hiperpolarizasyon gerçekleşmekte ve hücre içi depolara (endoplazmik retikulum) kalsiyum up-take'i artmaktadır. Ayrıca hiperpolarizasyon membrandaki kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini azaltmakta, tüm bu olayların sonucunda düz kas hücrelerinde gevşeme yanıtı ortaya çıkmaktadır. Bu gevşeme yanıtı arter ve arteriyolleri genişleterek korporal sinüzoidlere kan akımını arttırmaktadır. Bu artış tunika albuginea ve periferik sinüzoidlerin arasında bulunan subtunikal venöz pleksusu baskı altına alarak penisten venöz akımı azaltmaktadır. Parsiyel oksijen basıncı 35mm Hg'dan (flaccid non-erektel faz) 90mmHg'ye yükselmekte, intrakavernöz basınç ise yaklaşık 100 mmHg (full-erektel faz)'ye ulaşmaktadır (Dean ve Lue, 2005). cGMP'ye spesifik bir fosfodiesteraz (PDE-5), cGMP'nin GTP (guanozin trifosfat)'ye parçalanmasını sağlamakta ve membran hiperpolarizasyonunu sonlandırmakta böylece vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini zayıflatmaktadır.

NO, erektel disfonksiyonun komorbidite ve etiyolojisinde rol oynayan faktörlerin çoğunda etkilenen temel faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Neves, 2013). Endotelyal disfonksiyon, NO oluşumunda azalma ve oksidasyonunda artma sonucunda oluşmakta, bu disfonksiyon nedeniyle penis kavernöz sinüzoidleri doldurmak için yeterli oranda perfüze olamamakta ve ereksiyon ortaya çıkamamaktadır. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonla ilişkili ED'da endotelyal NO bağımlı vazodilatasyon kaybının önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Gratzke ve ark., 2010). Endotelyal yapısal ve fonksiyonel değişiklikler minör düzeyde bile olsa penisin sinüzoidal küçük damarlarını etkileyerek ED gelişmesine neden olabilmektedir (Burchardt ve ark., 2000). ED formları içinde en sık

görülen vaskülojenik ED; direkt penil arterlerin vasküler hastalığından, korporal veno-oklüziv yetmezlikten veya NO biyoyararlanımındaki bozulmaya bağlı olarak (üretimin azalması veya yıkımın artması) endotel bağımlı sinüzoidal gevşemelerin bozulmuş olmasından kaynaklanabilmektedir (Goldstein, 2003; Guay, 2007; Shamloul ve Ghanem, 2013).

ROS oluşumuna bağlı olarak NO biyoyararlanımının azalması özellikle tip 1 diyabetik koşullarda ED oluşumunda önemli rol oynamakta ve yapılan çalışmalar ROS blokajının NO-aracılı vazodilatasyonda bozulmayı önlediğini göstermektedir (Bivalacqua ve ark., 2005). NO ile ED arasındaki diğer önemli bir bağlantı ise NANK sinir hasarı veya nNOS aracılı NO salınmasının bozulmasıdır. Daha önceki çalışmalarda tip 1 diyabetik hayvanlarda elektriksel alan stimülasyonuna (EFS) yanıt olarak oluşan korpus kavernozum gevşemesinin bozulduğu, bunun da NANK sinir hasarına işaret ettiği gösterilmiştir (Gratzke ve ark., 2010). Benzer şekilde tip 2 diyabetik hayvan modellerinde de penil nNOS düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (Vernet ve ark., 1995).

Artan kanıtlar AGE'in üretimi ve birikiminin hiperglisemiden bağımsız olarak diyabetes mellitusta mikro ve makrovasküler komplikasyonların başlaması ve ilerlemesinde rol oynadığını telkin etmektedir (Beckman ve ark., 2002; Goh ve Cooper, 2008; Yan ve ark., 2008). Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastaların serum MGO ve AGE düzeylerinin sağlıklı kişilere göre belirgin olarak yüksek olduğu (2-4 kat) bildirilmiştir (Rodrigues ve ark., 2013). Bununla birlikte, kronik MGO maruziyetinin sıçanlarda tip 2 diyabetin komplikasyonlarını ortaya çıkardığı da gösterilmiştir (Dhar ve ark., 2011). Diyabet dışında hipertansiyon ve yaşlanma ile de düzeyi artan MGO, AGE'nin temel prekürsörüdür ve MGO'dan AGE'nin irreversibl formlarının oluşumunun diyabetle ilişkili komplikasyonların ortaya çıkmasından sorumlu olduğu bilinmektedir (Rodrigues ve ark., 2013).

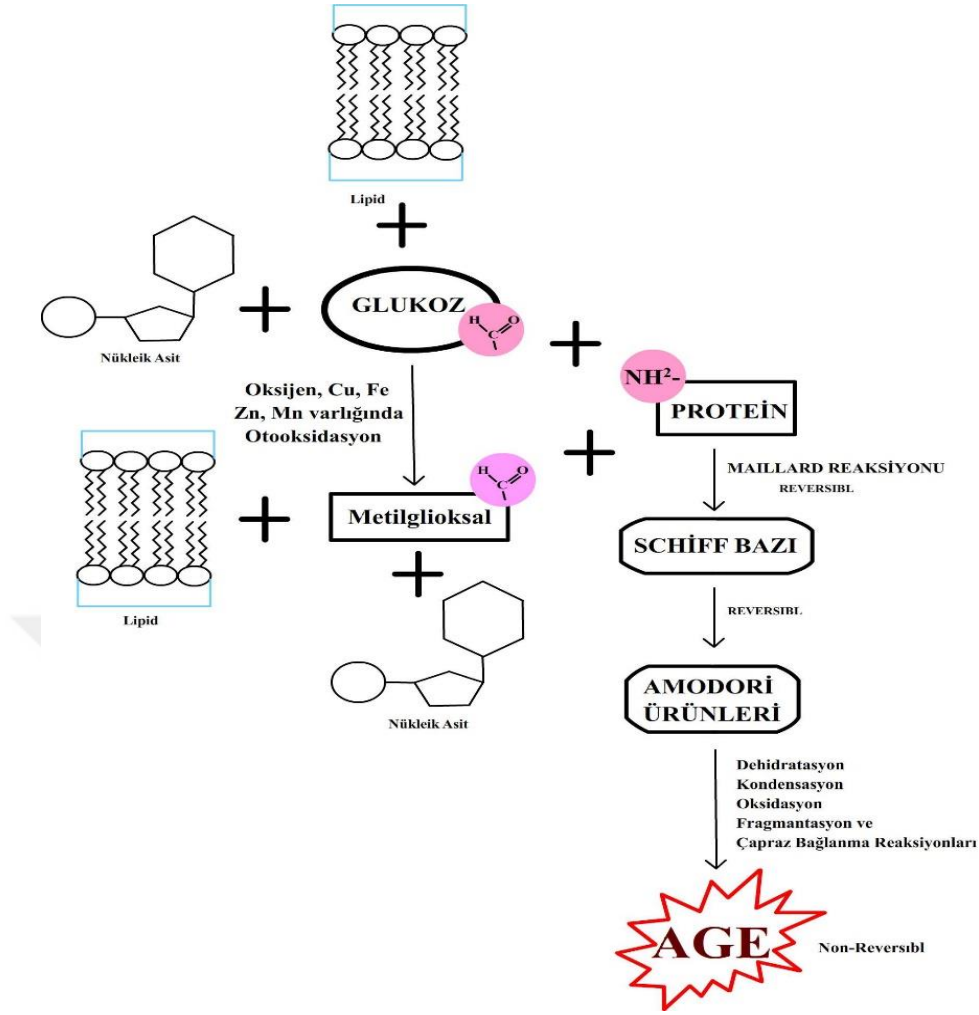
MGO oldukça reaktif bir glikasyon ürünüdür ve endojen olarak oluşabildiği gibi bazı ekzojen kaynaklardan da alınabilmektedir (Turk, 2010). Endojen olarak hücrelerde glikolitik yolağın ve lipid peroksidasyon yolağının bir ürünü olarak oluşan MGO aminoasitlerle reaksiyona girerek AGE'leri oluşturmaktadır. Günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda MGO'nun AGE oluşumunu arttırdığı, aynı zamanda bazı proteinlerle etkileşerek temel enzimleri inhibe ettiği ve diyabetik komplikasyonları

kötüleştirdiği bildirilmiştir (Giacco ve Brownlee, 2010). *In vivo* çalışmalarda sıçanlara kronik MGO uygulamasının diyabet benzeri mikrovasküler değişikliklerin oluşumunu uyardığı gösterilmiş (Price ve Knight, 2007; Rabbani ve Thornalley, 2012), *in vitro* çalışmalarda ise vasküler düz kas hücrelerine MGO inkübasyonunun oksidatif stres oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (Negre-Salvayre ve ark., 2009). MGO dolaşımdaki AGE'nin ekzojen kaynağını oluşturmakta, oluşan AGE'ler biyolojik sistemlerdeki hücrel anti-oksidan mekanizmalar tarafından bir dereceye kadar etkisizleştirilmeye çalışılmaktadır (Subramanian ve Nagarajan, 2017). AGE prekürsörü olması yanında MGO, dokularda ve kanda uzun ömürlü proteinleri hedefleyerek onların biyolojik fonksiyonunu da bozmaktadır (Vistoli ve ark., 2013). AGE oluşumu ve birikimindeki artışın hücrel disfonksiyona neden olarak nefropati, kalp hastalıkları, hipertansiyon ve erektil disfonksiyon gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Seftel ve ark., 1997; Brownlee, 2001; Cartledge ve ark., 2001; Jakus ve Rietbrock, 2004; Ramasamy ve ark., 2012). Ayrıca AGE'nin penil doku düzeylerinin diyabetik erkeklerde non-diyabetik erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (Seftel ve ark., 1997).

2.4. Kavernöz Dokuda AGE'nin Etkisi

2.4.1. AGE Oluşum Basamakları

Proteinler vücutta Maillard reaksiyonu (*Maillard, 1912*) adı verilen non-enzimatik glikozilasyonla (ya da glikasyon) reversibl modifikasyonlara maruz kalırlar. Bu modifikasyonlar amino asitlerin (lizin, arjinin gibi) serbest amino grupları veya proteinlerin terminal amino grupları ile şekerlerin (glukoz, früktoz, riboz ve diğerleri) okso grupları arasında gerçekleşmekte, başlangıçta Schiff bazları ve daha sonra Amadori ve Heyns (Ahmed ve Thornalley, 2007) bileşikleri üretilmektedir (Sırasıyla şekerlerdeki alfa-hidroksil aldehidler (D-glukoz) ve alfa-keeton (D-fruktoz) ile reaksiyon sonucu) (Şekil 2.2). Başlangıçtaki glikasyon reaksiyonlarını takip eden dehidratasyon, kondensasyon, fragmentasyon ve çapraz bağlanma reaksiyonlarının sonucunda ise AGE'ler ortaya çıkmaktadır. Schiff bazlarının ve Amadori ürünlerinin degradasyonu oldukça reaktif karbonil bileşikleri olan glioksal ve MGO'in (Rabbani ve Thornalley, 2012) oluşumuna neden olmaktadır. Bu bileşikler aynı zamanda glikoliz ve glukoz otooksidasyonu sırasında katalitik metaller (Cu, Fe, Mn ve Zn gibi) ve oksijen varlığında da oluşmaktadır (Sell ve Monnier, 2012). Oluşan karbonil bileşiklerinin bu grubu glikooksidasyon ürünlerini oluşturmak üzere proteinlerle direkt olarak reaksiyona girebilmektedir (Lyons ve Jenkins, 1997; Degenhardt ve ark., 1998).



Şekil 2.2: AGE sentezinin basamakları.

MGO yaşlanma ve diyabette AGE'lerin oluşumu için oldukça reaktif bir prekürsör olarak rol oynamaktadır (Brownlee, 2001; Xue ve ark., 2011). İndirgenmiş şekerlere maruz kalmış lipidler ve nükleik asitler de glikasyon ve glikooksidasyon reaksiyonlarına girerek AGE'leri oluşturabilmektedir. Böylece AGE'ler kimyasal olarak heterojen bir bileşikler grubu olarak karşımıza çıkmakta ve oluşumu Schiff bazlarından farklı olarak non-reversibl olarak gerçekleşmektedir (Sell ve Monnier, 2012). Maillard reaksiyonunun stabil son ürünleri olan AGE'lerin dışında dolaşımda diyet kaynaklı AGE'ler (He ve ark., 1999) ve detoksifiye edici enzimlerin aktivitesi sonucunda oluşan ve glikotoksinler (oldukça reaktiftirler) olarak adlandırılan AGE peptidler de doku ve plazma komponentleri ile reaksiyona girerek yeni AGE eklentileri oluşturabilmektedir (Bucala ve ark., 1994; He ve ark., 1999; Jakus ve Rietbrock, 2004). AGE'ler bir kere oluştuktan sonra doku bozulması sürecini kolaylaştırmakta ve hedef proteinlerin etkisini değiştirebilmektedir.

Kandaki glukozla proteinlerin glikatif, glikooksidatif ve karbonil modifikasyonlara uğradığı göz önüne alındığında diyabet AGE oluşumunun oldukça yoğun olduğu bir durum olarak karşımıza çıkmakta, HbA ile glukoz arasındaki reaksiyon bir Amadori ürünü olan HbA1c oluşumuna neden olmakta ve sonuç olarak irreversibl Hb-AGE son ürünü birikmektedir (Makita ve ark., 1992). Bu nedenle diyabetle ile AGE oluşumu arasında paralellik bulunmaktadır (Peyroux ve Sternberg, 2006).

Diyabete dışında kronolojik yaşlanmada da AGE, ROS ve MGO (AGE'lerin prekürsörü) oluşumu artmaktadır (Miklós ve ark., 2010). Doku, organ, hücreler ve tüm vücutta değişikliklere neden olan ve multifaktöriyel bir süreç olarak tanımlanan yaşlanmada özellikle kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında bu moleküllerin rolü olduğu bilinmektedir. Karbonillenmiş proteinler, MGO ve AGE oluşumunun yaşlanmanın ve yaşla ilişkili hastalıkların moleküler temelinde rol oynadığı bilindiğinden (Baraibar ve ark., 2012) MGO ve AGE'lerin etkisini ortadan kaldıran tedavi stratejileri yaşla ilişkili birçok hastalığın önlenmesinde denenmektedir.

AGE'ler heterojen bileşiklerdir ve endojen olarak oluşabildiği gibi ekzojen olarak da alınabilmektedir (Neves, 2013). Yiyeceklerin özellikle yüksek ısıya maruz kalması sırasında önemli oranda reaktif AGE prekürsörleri (hızla AGE oluşturan MGO) oluşmaktadır. Gıda maddelerinin doğal lezzetini arttırmak için yapılan kavurma ve karamelize etme gibi işlemler (kahve ve kolada olduğu gibi), gıdaların fırında ya da yağda maruz kaldığı yüksek ısı ekzojen MGO oluşumuna ve bu gıdaların tüketilmesi de AGE düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (Goldberg ve ark., 2004). Gerçekten de son 50 yılda batı tipi diyetle şeker ve lipid içeriği ile birlikte AGE içeriğinin de belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Bu bağlamda AGE tüketimi ile yüksek AGE serum düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Semba ve ark., 2012). Ekzojen AGE'lerin yiyecekler dışındaki diğer bir kaynağı ise tütün dumanıdır. (Cerami ve ark., 1997). Tütün dumanı, *in vivo* ve *in vitro* olarak AGE'ye dönüşebilen oldukça reaktif glikasyon ürünleri (MGO) içermektedir. Yapılan çalışmalarda günde bir paketten fazla sigara içen kişilerde serum AGE düzeylerinin sigara içmeyenlerle kıyaslandığında belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir.

Dolaşımdaki diyet kaynaklı ya da ekzojen AGE'lerin inflamatuvar bir marker olan hs-CRP'nin kandaki düzeyleri ile (Uribarri ve ark., 2007) ve aynı zamanda insanlarda

vasküler kompliyans ile (Uribarri ve ark., 2005) korele olduğu ve olasılıkla ED başlamasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, düşük AGE alımı ya da AGE aracılı hasarın önlenmesi vasküler bozukluktan kaçınmak için yeni bir stratejiyi ortaya koymakta, uzun vadeli uygulaması zor olsa da ateroskleroz ve ED'nun önlenmesinde bu yaklaşımın faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2.4.2. Kardiyovasküler Sistemi ve Özellikle de Korpus Kavernozumunu Etkileyen AGE Aracılı Olası Mekanizmalar

AGE'ler birçok mekanizma ile ED'na katkıda bulunmaktadır. Bunlar arasında; erektil dokunun esneyebilme yeteneğinin fiziksel olarak azalması, oksidatif hücre hasarının ortaya çıkması, NO'in azalması ve böylece kavernöz düz kas gevşemesinin bozulması gibi çeşitli mekanizmalar yer almaktadır (Cartledge ve ark., 2001).

1) AGE'ler, ekstrasellüler matriks proteinlerinin bağ dokuda birikimi (kısmen kollajen çapraz bağlanmasındaki artma ile disfonksiyonel kalp ve erektil doku için belirleyicidir) ve intersellüler adezyonun bozulmasını sağlayacak şekilde protein modifikasyonuna neden olmaktadır (Neves, 2013):

AGE'ler kollajen ile kovalent bağ oluşturmakta, vasküler duvarın kalınlaşmasına ve elastisitesinin azalmasına neden olmakta, bu da kavernöz doku disfonksiyonuna önemli oranda katkıda bulunmaktadır. Kollajen dışında elastin de AGE'ler ile modifiye edilebilmekte fakat kollajene kıyasla bu ekstrasellüler matriks proteininde lizin rezidüleri daha az miktarda bulunduğundan glikasyon daha düşük oranda meydana gelmektedir. Buna karşın daha önceden insan dermal dokusunda yapılan çalışmalarda elastinin glikatif modifikasyonunun arterlerin elastik liflerinde hasara neden olduğu gösterilmiştir (Mizutari ve ark., 1997; Baumann, 2012). AGE modifiye proteinler aynı zamanda hücreler arası etkileşimi de değiştirmekte, matriks moleküllerinin glikasyon ile hasarlanması hücreler arasındaki bağlantının bozulmasına katkıda bulunmaktadır (Haitoglou ve ark., 1992).

2) Glikatif modifikasyonlar LDL içeriğinde ve tuzaklanmasında değişikliğe neden olmaktadır (Neves, 2013):

Ekstrasellüler matriks proteinlerinin modifikasyonu lipoproteinler gibi makromoleküllerin damar duvarında tuzaklanmasına katkıda bulunmaktadır. AGE modifiye proteinlerin parçalanmasındaki bozulma ile birlikte bu durum diyabetik

vasküler hastalık (Thomas ve ark., 2005) ve aterom (Knott ve ark., 2003) oluşumunu karakterize eden perivasküler amorf hyalinize materyalin birikimine neden olmaktadır. Böylece AGE'ler diyabetik olmayan hastaların aterosklerotik plaklarında da saptanabilmektedir (Harja ve ark., 2008).

3) AGE'ler subendotelyal alanda depolanarak monositlerin endotelyal tabaka boyunca migrasyonuna (monositler için kemotaktik) ve daha sonra bu hücrelerden inflamatuvar moleküllerin salınmasına olanak sağlamaktadır (Kirstein ve ark., 1990):

Yapılan çalışmalarda AGE'lerin insan umbilikal hücre kültürlerinde TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör- α) ve IL-1 β (İnterlökin -1 β) gibi pro-inflamatuvar mediyatörlerin üretimini uyardığı, bu sitokinlerdeki artışın vasküler düz kas hücre proliferasyonu oluşturduğu gösterilmiştir (Nam ve ark., 2015). Monosit, endotel hücresi ve düz kas hücrelerinin birlikte kültüre edildiği ortamlarda AGE'lerin hücreler arası etkileşimin artmasında sinerjistik bir etki gösterdiği ve inflamatuvar sitokinlerin artan ekspresyonunun düz kas hücre proliferasyonunu tetiklediği bildirilmiştir (Nam ve ark., 2011). Düz kas hücre proliferasyonu aynı zamanda AGE modifiye proteinlerle (özellikle defibronektin) tetiklenmiş infiltrate monositlerden salınan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) tarafından da desteklenmektedir (Kirstein ve ark., 1990; Kirstein ve ark., 1992; Correa-Giannella ve ark., 2012). PDGF reseptörünün beta zinciri de AGE'lerin hedefinde bulunmakta ve AGE eklentileri reseptörün mitojenik sinyalini değiştirmektedir. Gerçekten de dolaşımdaki glioksal ve MGO'in PDGF reseptör sinyalinde disfonksiyona neden olarak aterosklerotik plak oluşumuna duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (Cantero ve ark., 2007; Nass ve ark., 2010). AGE oluşumu ile ortaya çıkan protein modifikasyonlarının adipositlerdeki IGF-1 reseptör transaktivasyonuna da katkıda bulunduğu (Yang ve ark., 2013) gösterilmiş fakat günümüze kadar endotel ve düz kas hücrelerinde böyle bir etki bildirilmemiştir.

4) Artan serum AGE'leri vasküler oksidatif stresin önemli bir kaynağı olan NADPH oksidaz (Nikotinamid Dinükleotit Fosfat Hidrojen Oksidaz) ekspresyon ve aktivitesini artırarak (Christ ve ark., 2002) ve antioksidan enzimlerin (SOD-superoksit dismutaz gibi) ekspresyonunu azaltarak oksidatif strese katkıda bulunmakta ve NO biyoyararlanımını bozmaktadır (Forbes ve ark., 2001; Su ve ark., 2008):

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 2 saat süreyle MGO inkübasyonu yapılan fare korpus kavernozum dokusunda oksidatif stresin arttığı ve NO bağımlı gevşemelerin bozulduğu gösterilmiştir (Boydens ve ark., 2016). NO miktarının AGE'ler tarafından direkt olarak azaltıldığı ve böylece AGE düzeylerinin endotel bağımlı vazodilatasyonun derecesi ile negatif yönde ilişkili olduğu da daha önceki çalışmalarda saptanmıştır (Bucala ve ark., 1991; Sena ve ark., 2012).

5) Ek olarak AGE'lerin eNOS'daki serin rezidülerinin fosforilasyonu aracılığıyla eNOS aktivitesini azaltabileceği de yapılan *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (Xu ve ark., 2005; Lai ve ark., 2010). AGE'ler aynı zamanda NO sentezini engelleyen eNOS uncoupling'ine neden olarak eNOS mRNA ekspresyonunu azaltmakta (Su ve ark., 2008), dahası endotel hücrelerde güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in (ET-1) ekspresyonunu artırarak da NO fonksiyonlarını antagonize edebilmektedir (Quehenberger ve ark., 2000).

Tüm bu nedenlerle AGE bileşiklerinin üretim ve birikiminin artması ED riskinin artması ile ilişkili olabilir. Bununla uyumlu olarak yapılan çalışmalarda hem diyabetik hem de yaşlı hastaların korpus kavernozumunda floresans çapraz bağlı AGE olan Pentosidin'in düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Jiaan ve ark., 1995; Seftel ve ark., 1997). İlginç olarak, diyabetik hastaların kavernoöz dokusunda gözlemlenen AGE düzeylerinin serumdakinden belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüş ve bu da erektil dokunun özellikle de kavernoöz kollajen liflerin AGE birikimi ve onun olumsuz sonuçları için öncelikli doku olabileceğini telkin etmiştir (Seftel ve ark., 1997; Cirino ve ark., 2006). Ek olarak, sıçanlarda korpus kavernozumun endotel ve sinirlerinde PDGF ve reseptörlerinin yapısal olarak eksprese edildiği ve ilerlemiş aterosklerozun sonucu olarak ortaya çıkan hipoksinin bu ekspresyonu belirgin olarak arttırdığı bildirilmiştir (Aversa ve ark., 2001). PDGF ve reseptörünün AGE bağlanması hedefi olabileceği düşünüldüğünde, AGE'lerin diyabet ve yaşlanmaya bağlı ED'nin başlangıcında da rol alabilme olasılığı bulunmaktadır (Cartledge ve ark., 2001).

AGE etkilerinin çoğu immunglobulin süperailisinin bir üyesi olan RAGE'lerin (AGE Reseptörü) aktivasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. RAGE'ler AGE'lerin en iyi karakterize edilmiş temel hücre reseptörüdür ve AGE'ler tarafından başlatılan inflamatuvar sinyalleri birçok mekanizma ile güçlendirirler (Ramasamy ve ark., 2012).

RAGE'nin normal fizyolojideki rolü tam olarak anlaşılammakla birlikte endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, mononükleer fagositler (Ahmed, 2005), nöronlar ve lökositler gibi az sayıda hücre tipinde inflamasyonun olmadığı koşullarda düşük düzeyde (yapısal olarak) bulunmaktadır. Bununla birlikte, diyabet, dislipidemi, yaşlanma ve inflamasyon (Peyroux ve Sternberg, 2006) gibi spesifik koşullarla ilişkili AGE oluşumuna yanıt olarak ekspresyonunda belirgin bir artış saptanmaktadır (Hallam ve ark., 2010). Özellikle yaşlı kemirgenlerin vasküler dokusunda genç olanlara göre belirgin bir RAGE ekspresyon artışı olduğu gösterilmiştir. AGE/RAGE bağlanmasının özellikle de aterosklerotik süreçlerle ilişkili çeşitli sinyal yollarında rol oynaması olasıdır ve RAGE'nin aterosklerotik plaktaki ekspresyonu diyabetik kişilerde diyabetik olmayanlara göre daha yüksek düzeydedir (Mahajan ve ark., 2009). Aterosklerotik süreçte RAGE ekspresyonu daha çok endotel hücrelerinde daha az oranda ise monosit/makrofaj ve düz kas hücrelerinde saptanmaktadır (Haitoglou ve ark., 1992). ApoE ve LDL reseptör geni silinmiş farede AGE aracılı oluşan aterosklerozda RAGE gen delesyonunun kan glukoz ve lipid düzeylerine müdahale olmaksızın aterosklerotik lezyonda ve vasküler inflamasyonda belirgin azalma oluşturduğu gösterilmiştir (Haitoglou ve ark., 1992; Sun ve ark., 2009). Bu bulgular ateroskleroz oluşum mekanizmasının RAGE aracılı yollarla sıkı bir şekilde bağlantılı olduğunu ve AGE'lerin kronik vasküler komplikasyonların yalnızca bir markeri değil aynı zamanda bir mediyatörü olduğunu açıkça kanıtlamaktadır.

AGE'lerin serbest oksijen radikallerinin sentezini arttırdığı ve RAGE aracılı sinyalin oksidatif strese önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Lal ve ark., 2002). Dahası, RAGE kısmen NADPH oksidaz aktivasyonu aracılığıyla ROS üretimine neden olmaktadır (Wautier ve ark., 2001). AGE'nin reseptörü olan RAGE'ye bağlanması ile NADPH oksidaz, p21ras, mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPKs), hücre dışı sinyal ile regüle edilen kinaz 1/2, p38, Cdc42 ve Rac gibi GTPazların hücre içi sinyal yollarını uyarması nükleer faktör kappa B (NF κ B)'yi aktive etmektedir (Ding ve Keller, 2005). NF κ B'nin aktivasyonu ise inflamatuvar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve çeşitli mediyatörlerin ekspresyonuna neden olmaktadır (Lapolla ve ark., 2005).

AGE'ler RAGE aracılı down-stream yollar aracılığıyla aynı zamanda endotelin makromoleküllere geçirgenliğini arttırmakta, damar duvarına monositlerin migrasyonuna aracılık etmekte, intravasküler lipid birikimine neden olmakta,

endotelial progenitor hücrelerin apoptozisini kolaylaştırmakta ve migrasyonunu inhibe etmektedir (94) (Barlovic ve ark., 2011). RAGE, inflamasyon, apoptozis, stres yanıtı gibi birçok temel biyolojik sürecin düzenlenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin güçlü bir up-regülatörüdür. NF- κ B, ET-1, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), TGF-beta (transforme edici büyüme faktörü- β), proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α gibi) ve adezyon moleküllerinin (VCAM-1: vasküler hücre adezyon molekülü -1 ve ICAM-1: hücre içi adezyon molekülü -1 gibi) gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. NF- κ B aktivasyonunun azaltılması veya inhibisyonu miyokard hastalıklarının hafifletilmesi ve birçok kardiyovasküler hastalıkta tedavi hedefi olarak karşımıza çıkmaktadır (Hall ve ark., 2006). Gerçekten de, AGE/RAGE birleşmesi NF- κ B aktivasyonu yaparak inflamatuvar yanıtı önemli oranda arttırmakta ve bu da AGE üretiminin ve kısır döngünün giderek arttığı bir mikro çevre oluşmasına, vasküler hasarın ortaya çıkmasına önemli oranda katkıda bulunmaktadır. Yaşlı sıçanların korpus kavernozumunda kas orijinli köpük hücrelerinin (Neves ve ark., 2008) gözlenmesi penis damarlarındaki aterosklerozun ilerlemesinde AGE/RAGE bağlanmasının rolünü desteklemekte, çünkü hücre içi AGE birikimi aterosklerotik plak içindeki bu fenotipik dönüşümü RAGE aktivasyonu aracılığıyla kolaylaştırmaktadır (Higashi ve ark., 1997).

AGE'ler ED'da olası bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmakta, bu nedenle oluşumu, birikimi ve AGE aracılı yolları bloke eden nutrisyonel ve terapötik stratejiler günümüzde halen araştırılmaktadır.

2.5. AGE Oluşumu ve AGE ile İlgili Hasarın Önlenmesinde Farklı Stratejiler

2.5.1. Beslenme Şeklinin Düzenlenmesi

Yiyeceklerin özellikle yüksek ısıya maruz kalması ile önemli oranda reaktif AGE prekürsörleri (MGO gibi) oluşmakta (Neves, 2013) ve AGE tüketimi ile serum AGE düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır (Semba ve ark., 2012). Bu nedenle, düşük AGE alımı vasküler bozukluktan kaçınmak için yeni bir stratejiyi ortaya koymakta, uzun vadeli uygulaması zor olsa da ateroskleroz ve ED'nun önlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bununla uyumlu olarak daha önceki çalışmalarda enerji kısıtlamasının (içeriği değiştirmeden alınan total kaloriyi azaltmak, alımı istenilen miktarın %60-75'ine indirmek) obez insanlarda kısa bir

sürede serum AGE düzeyini belirgin olarak azalttığı (Gugliucci ve ark., 2009), hem uzun hem kısa süreli uygulamanın sıçanların korpus kavernozumunda yüksek yağlı diyetle oluşan bağ doku birikimini geri çevirdiği gösterilmiştir (Tomada ve ark., 2012; Tomada ve ark., 2013). Kollajenle çapraz bağlı AGE'lerin yokluğu bağ dokudaki kavernöz fibröz kollajen depozitlerinin oranını azaltabilir (Sakata ve ark., 1998; Woods ve ark., 2012). Daha önceki bir çalışmada maymunlarda uzun süreli enerji kısıtlamasının derideki kollajen AGE düzeylerini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (Sell ve ark., 2003). Bununla birlikte, glikasyonla modifiye edilmiş kollajenin kavernöz bağ doku organizasyonuna katkısı tam olarak anlaşılammış ve ileri araştırmalara gereksinim duyulmuştur.

2.5.2. Korpus Kavernozumda AGE Oluşumunu Etkileyen Nutrasötikler ve Gıda Maddeleri

Polifenoller

Polifenoller güçlü serbest radikal süpürücü kapasitesi olan bileşikler sınıfını oluşturmaktadır (Neves, 2013). İnsan ve farelerde polifenollerden zengin doğal yiyeceklerin tüketimi oksidatif stresi ve aterosklerotik lezyon gelişimini belirgin olarak inhibe etmektedir. Kavernöz dokuda yapılan çalışmalarda polifenolden zengin yiyeceklerin hem arterojenik ED'da erektil fonksiyonu düzelttiği hem de patolojik olmayan koşullarda erektil fonksiyonları iyileştirdiği ve ayrıca iskemi ile oluşan fibrozisi önlediği gösterilmiştir (Azadzo ve ark., 2005). Sıçan ve tavşanlara nar ekstresinin kronik olarak uygulanmasının olasılıkla NO biyoyararlanımını artırarak intrakavernöz kan akımı ve düz kas gevşemesini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (Azadzo ve ark., 2005; Ha ve ark., 2012). Ayrıca ılımlı/orta düzeyde ED'nu olan 53 erkekte yapılan bir kohort çalışmasında bu ekstraktın tüketiminin ereksiyonda düzelme eğilimi yarattığı fakat sonuçlarda istatistiksel anlamlılık elde edilemediği bildirilmiştir (Forest ve ark., 2007). Çeşitli kanıtlar bitki kaynaklı polifenollerin tüketiminin hem endotel hücrelerinde NO üretimini indüklediği hem de iNOS (inflamasyon ve infeksiyon aracılığıyla indüklenebilen NOS izoformu) aktivasyonunu baskıladığını desteklemektedir (Achike ve Kwan, 2003). Bu bulgularla uyumlu olarak polifenollerden zengin olan kırmızı şarap veya yeşil çayın 6 aylık tüketiminin yaşlı sıçanların kavernöz dokusunda aterosklerotik progresyonu zayıflattığı ve kavernöz doku vaskülarizasyonun sürdürülmesi için önemli olan mekanizmaları aktive ettiği gösterilmiştir (Neves ve ark., 2008; Neves ve ark., 2010).

Kurkumin de yaygın olarak çalışılmış ve son zamanlarda anti-aging etkisi tanımlanmış olan bir bileşiktir (Lima ve ark., 2011; Shen ve ark., 2013). Endotel hücre kültürüne kurkumin eklenmesi MGO'nun direkt etki ile tuzaklanmasına ve hücre içi düzeyinin azalmasına neden olmakta ve böylece AGE etkileri inhibe edilmektedir (Hu ve ark., 2012). Kemirgenlerden izole edilen hepatik stellat hücrelerde bu maddenin oksidatif stresi azaltarak ve RAGE gen ekspresyonunu inhibe ederek AGE'nin etkilerini elimine ettiği gösterilmiştir (Lin ve ark., 2012). Benzer bir mekanizma da tavşan kondrosit kültüründe gözlenmiş, bu hücrelerde AGE ile uyarılan TNF- α ekspresyonu bu madde ile belirgin olarak azalmış ve NF-kB aktivasyonu baskılanmıştır (Yang ve ark., 2013). Başka bir çalışmada STZ (streptozotosin) diyabetik sıçanlara 8 hafta oral olarak kurkumin uygulanması AGE oluşumunu ve kollajen çapraz bağlanmasını azaltmıştır (Sajithlal ve ark., 1998). Ayrıca son zamanlarda bir sıçan diyabet modelinde suda çözünen kurkumin uygulamasının eNOS ve nNOS ekspresyonunu arttırıp, iNOS ve inflamatuvar genlerini baskılayarak erektil fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir (Abdel Aziz ve ark., 2012).

Bununla birlikte resveratrolün de vasküler düz kas hücrelerinde AGE ile oluşan proliferasyon ve kollajen sentez aktivitesini inhibe ettiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Mizutani ve ark., 2000).

L-Karnitin

Kırmızı et ve süt ürünlerinde bulunan L-karnitin, lipidlerin parçalanması sırasında yağ asitlerinin sitozolden mitokondriye taşınması için gereklidir (Neves, 2013). L-karnitin yüksek früktoz diyeti uygulanmış hayvanlarda kanda MGO ve glikozile hemoglobin düzeylerinin azalması, deride ve kuyruk tendonunda kollajen çapraz bağlanmasının azalması ile ilişkili anti-glikatif etkileri gösterilmiştir (Rajasekar ve Anuradha, 2007). L-karnitinin derivelerinin oral olarak uygulanmasının nokturnal penil tümesansı ve uluslararası ED skor indeksini (IIEF-5) belirgin olarak düzelttiği gösterilmiştir (Cavallini ve ark., 2004). Ayrıca 54 ED hastasını içeren bir çalışmada Propiyonil-L-karnitin ile niasin ve L-argininin birlikte uygulanmasının erektil fonksiyonları olumlu olarak etkilediği de bildirilmiştir (Gianfrilli ve ark., 2012). L-karnitin deriveleri aynı zamanda ED tedavisinde ilk sıra ilaçlar olan PDE-5 inhibitörlerinin etkisini arttırmakta ve bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi ve diyabetle ilişkili ED tedavisinde umut vadetmektedir (Gentile ve ark., 2004; Cavallini ve ark., 2005; Gentile ve ark., 2009). PDE5 (Fosfodiesteraz 5) inhibitörü

monoterapisine refrakter olan ED'lu hastalarda L-karnitin eklenmesinin özellikle endotel fonksiyonları üzerinde belirgin bir düzelme oluşturduğu gösterilmiştir (Morano ve ark., 2007).

Alfa Lipoik Asid

Alfa lipoik asid glukoz varlığında AGE ürünlerinin oluşumunu önleyip ve endotel hücrelerinde AGE aracılı oluşan inflamatuvar yanıtı bloke ettiğinden özellikle diyabetle ilişkili ED tedavisinde umut vadetmektedir (Bierhaus ve ark., 1997). Bir çalışmada alfa lipoik asid ve gama linoleik asidin sinerjistik olarak etkileşerek diyabetik sıçanların korpus kavernozumda hem endotel bağımlı hem de NO aracılı nöronal gevşemeleri düzelttiği bildirilmiştir (Keegan ve ark., 2001) .

2.5.3. Egzersiz

Hayvan modellerinde düzenli egzersizin eNOS aktivitesini, NO sentezini, endotel bağımlı vazodilatasyonu desteklediği ve hiperkolesterolemik ApoE geni silinmiş farelerde aterogenezin gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir (Niebauer ve ark., 2003). Egzersiz son zamanlarda ED'dan korunmak için farmakolojik olmayan önemli bir yöntem olarak tanımlanmış ve mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte ortaya çıkan vasküler korumada AGE azaltıcı etkinin rol oynayabileceği düşünülmüştür (Esposito ve ark., 2004). Gerçekten de son zamanlarda obez Zucker sıçanlarda aerobik egzersizin plazma AGE düzeyini azalttığı (Boor ve ark., 2009) ve tip II diyabetli (Choi ve ark., 2012) ve yaşlı (Choi ve ark., 2012) hastalarda ise vasküler fonksiyonlarda düzelmeye neden olduğu saptanmıştır.

AGE ile oluşan hasarı kontrol etmek için gıda maddeleri, nutrasötikler ve egzersiz dışında çeşitli ilaçlar ve medikal ürünler de hayvan modellerinde test edilmiştir.

2.5.4. Terapötik stratejiler

Metal İyonların Şelatörleri

AGE ara ürünlerinin oluşumu metal iyonlarının varlığında kolaylaşmakta ve şelatörler de bu metallerin proteinlere bağlanmasını engelleyerek AGE inhibitör etki göstermektedir (Neves, 2013). Bu sınıf ajanlar *in vitro* AGE oluşumunu inhibe edebilmekte ve deneysel diyabet modellerinde plazma lipid veya glukoz konsantrasyonlarından bağımsız olarak kardiyovasküler fonksiyonu düzeltmektedir (Lu ve ark., 2010). Bu bulgularla uyumlu olarak bir metal şelatörü olan penisilaminin

tavşan korpus kavernozumunda endotele bağımlı gevşemelerde hiperkolesterolemi ile oluşan bozulmayı geri çevirdiği gösterilmiştir (Koupparis ve ark., 2006). Ayrıca başka bir hayvan çalışmasında trienten'in diyabetik hayvanlarda hem aort hem de korpus kavernozumunda endotel bağılı gevşemeleri düzelttiği gösterilmiştir (Keegan ve ark., 1999). Bu kanıtlar metal katalize edici oksidasyonun *in vivo* AGE oluşumu ve AGE aracılı hasara önemli bir katkı sağladığını da güçlü bir şekilde desteklemektedir (Gur ve ark., 2009).

Aminoguanidin

Aminoguanidin, erken glikozilasyon ürünleri ile reaksiyona girerek onlardan AGE oluşumuna ilerlemeyen non-reaktif bileşikler oluşturarak Maillard reaksiyonunu bloke edebilen bir bileşiktir (Vlassara ve ark., 1994). Aynı zamanda AGE oluşumuna karşı katalaz aktivitesini inhibe ederek, peroksinitrit radikallerini süpürerek ve metal şelatör etki göstererek de ek koruma sağlayabilmektedir (Szabo ve ark., 1997; Ihm ve ark., 1999; Price ve ark., 2001). Gerçekten de bu bileşiğin diyabetik sıçanların arteriyal duvarında AGE oluşumunu ve kollajen çapraz bağlanmasını önlediği, yaşlı sıçanlarda ise daha az belirgin bir etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Brownlee ve ark., 1986; Sell ve ark., 2001; Thornalley, 2003). Aminoguanidinin aynı zamanda nNOS ve eNOS aracılı NO sentezinin aktivatörü, iNOS aktivitesinin ise güçlü ve seçici bir inhibitörü olduğu bilinmektedir (Griffiths ve ark., 1993; Misko ve ark., 1993). Aminoguanidinin kavernoöz düz kas gevşemesini direkt etkilemediği non-diyabetik kontrol sıçanların korpus kavernozum striplerinde gösterilmiş, erektil fonksiyon üzerindeki koruyucu etkisinin kavernoöz AGE düzeyinin azalması aracılı ile olduğu ise STZ-diyabetik sıçan modellerinde kanıtlanmıştır (Cartledge ve ark., 2001; Usta ve ark., 2003; Usta ve ark., 2004). Ne yazık ki bu ajanla tedavi edilen hayvanlarda yüksek oranda renal ve pankreatik tümörlere rastlandığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Ek olarak, aminoguanidin uzun süreli uygulanması B6 vitamininin ciddi eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir.

Alagebrium

AGE'lerin çapraz bağlarını kırarak dokularda AGE ürünlerini azaltan ilaçlar arasında en yaygın olarak çalışılanlardan biri alagebrium (fenil-4,5-dimetiltiazolyum bromide)'dur. Son zamanlardaki çalışmalar alagebriumun aminoguanidine benzer şekilde dokularda AGE oluşumu ile etkileştiğini güçlü bir şekilde ortaya koymuştur (Thomas ve ark., 2005). Ayrıca, deneysel diyabet modellerinde AGE ürünlerinin

inhibisyonundan farklı bir mekanizma ile vasküler AGE birikimini azaltabildiği (Thomas ve ark., 2005) ve diyabetik ApoE geni silinmiş farelerde ateroskleroz gelişimini zayıflatabildiği de gösterilmiştir (Forbes ve ark., 2004). Erektile dokuda yapılan çalışmalarda ise, diyabetik erektil disfonksiyonun hayvan modellerinde 6 haftalık tedavinin hem serum hem de kavernoöz dokuda AGE düzeylerini azalttığı ve disfonksiyonu geri çevirdiği gösterilmiştir (Usta ve ark., 2006). Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarında alagebriyum ve sildenafil kombinasyonunun (Gurbuz ve ark., 2012) AGE, iNOS, inflamatuvar markerler ve apoptozisi azalttığı ve intrakavernoöz basıncı arttırdığı bildirilmiştir.

Anti-diyabetikler: Metformin ve Pioglitazon

Oral bir biguanid olan metforminin yan etkilerinden birisi vücut ağırlığında azalmaya neden olmasıdır (Paolisso ve ark., 1998; Wiernsperger ve Bailey, 1999; Seifarth ve ark., 2013). Ağırlık kaybının obezite kaynaklı erektil disfonksiyonda olumlu etkileri dikkate alındığında (Esposito ve ark., 2004) ilacın bu özelliği ED'dan şikayet eden obez erkeklerde ön plana çıkmaktadır. Metformin kan glukoz düzeyini azaltarak MGO düzeylerini azaltmakta ve bu da AGE oluşumunda azalmaya neden olmaktadır (Beisswenger ve ark., 1999; Beisswenger ve Ruggiero-Lopez, 2003). Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda oksidatif ve nitrozatif stresi azaltmakta (Chakraborty ve ark., 2011) ve bu özellikleri ile metformin ED tedavisinde güçlü bir aday olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek yağlı diyetle oluşturulan obezitenin deneysel hayvan modellerinde metforminle 4 haftalık tedavinin kavernoöz dokuda 5' adenozin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK) yolağını aktive ederek eNOS ve nNOS düzeylerini düzelttiği gösterilmiştir (Kim ve ark., 2007). Son zamanlarda yapılan randomize pilot bir çalışmada insülin direnci olan ögonadal non-diyabetik erkeklerde sildenafil tedavisine metformin eklenmesinin etkisi araştırılmış ve metforminin hem insülin direncini hem de erektil fonksiyonu düzelttiği bildirilmiştir (Rey-Valzacchi ve ark., 2012).

Pioglitazon tiazolidindion grubu bir bileşik olup metformine benzer şekilde diyabet tedavisinde kullanılmakta, periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırmakta ve glikasyon/AGE oluşumunu inhibe etmektedir (Rahbar ve ark., 2000). Pioglitazonun hem tip 2 diyabet hem de yaşlı hayvan modellerinde ED'nu hafiflettiği (Kovanecz ve ark., 2006; Kovanecz ve ark., 2007) ve sildenafille zayıf yanıt veren hastalarda yanıtı arttırdığı gösterilmiştir (Gholamine ve ark., 2008).

PDE5 inhibitörleri

PDE5 kavernoöz dokuda bulunan temel fosfodiesteraz izoenzim formudur (Neves, 2013). Bu katabolik enzim cGMP'ye oldukça selektif olup, NO sinyal yolağında rol oynayan cGMP'yi parçalayarak ereksiyondan sonra penisin detümesansında rol oynamaktadır. PDE5 inhibitörleri birçok klinisyen tarafından ED tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak kabul edilmektedir. İlginç olarak bu sınıf ilaçlar lokal NO salımına neden olan seksüel bir stimülasyonun varlığında etki göstermekte, bu durumda PDE5 inhibisyonu kavernoöz dokuda cGMP düzeylerinde sürekli bir artışa neden olmakta ve bu artış ereksiyonun devamını sağlamaktadır. Vardenafil, sildenafil, ve taladafil ED tedavisinde en sık kullanılan PDE5 inhibitörleridir. İlginç olarak vardenafilin cGMP koruyucu etkisinin yanında endotel hücre kültürlerinde AGE ile oluşan ROS üretimini ve RAGE ekspresyonunu baskıladığı da gösterilmiştir (Ishibashi ve ark., 2011).

Anti-Hipertansif İlaçlar

AGE/RAGE aksının esansiyel hipertansiyonda direkt etkisi gözlenmese de bu kişilerde vasküler yapıda AGE'lerin biriktiği ve bunun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Baumann, 2012). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) başta olmak üzere hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların bazıları temelde geçiş metallerinin şelasyonu aracılığı ile kısmen de AGE oluşumdaki oksidatif basamaklarını bloke ederek anti-AGE aktivite göstermektedir (Peyroux ve Sternberg, 2006). Ek olarak bir ACE inhibitörü olan perindoprilin insanlarda AGE birikimini azalttığı bilinmektedir (Forbes ve ark., 2005). Gerçekten de çeşitli çalışmalarda ACE inhibitörleri ve ARB'lerin ED'nun kontrolünde AGE ile etkileşerek olumlu sonuçlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Ramipril ve telmisartan ApoE geni silinmiş aterosklerotik fare modelinde test edilmiş, kavernoöz ve aortik dokuda oksidatif stresi azaltarak endotel fonksiyonunu belirgin olarak düzelttiği bildirilmiştir (Schlimmer ve ark., 2011). Diğer yandan, yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada (1549 hasta) ise aynı anti-hipertansif ilaçların ED'u belirgin olarak düzeltmediği gösterilmiştir (Bohm ve ark., 2010). Bu nedenle anti-hipertansif bileşiklerin ED tedavisinde faydalı olup olmayacağını saptamak için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Günümüze kadar elde edilen kanıtlar, yaşlılarda ve diyabetik hastalarda oluşan ED'nun sık görülen kardiyovasküler hastalıkların erken göstergesi olduğunu telkin etmektedir (Neves, 2013). Bu koşullarda ortaya çıkan ED'un olasılıkla AGE aracılı erektil doku hasarından kaynaklandığı düşünülmekte, bu nedenle AGE/RAGE aksı ED'un tedavisinde potansiyel bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik hastalarda AGE oluşum ve hasarının azaltılmasında alınması gereken ilk önlem kan glukoz düzeyinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi ve yaşam boyu AGE'den fakir beslenmedir. Bununla birlikte AGE'leri hedefleyen yeni tedaviler endotel disfonksiyonu ve ED ile mücadelede umut vadetmektedir. Yaşlılık ve diyabetle ilişkili ED'nun tedavisinde faydalı olabilecek olası stratejiler (nutrisyonel modülasyon, polifenoller, şelatörler, ilaçlar vs.) araştırılmakta, bazı bileşik ve stratejilerle hayvan modellerinde başarılı sonuçlar elde edilirken klinik veriler hayvan çalışmalarından elde edilen olumlu sonuçları her zaman desteklememektedir. Bu nedenle kavernöz dokuda AGE birikimi ve aktivitesini önleyen en iyi seçenek halen bilinmemekte ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

2.6. Statinler

Statinler kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan HMG-KoA redüktazı bloke ederek HMG-KoA'nın mevalonik asid ve kolesterole dönüşümünü engelleyen ilaçlardır (Liao ve Laufs, 2005). HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe eden statinlerden biri olan mevastatin ilk olarak 1976 yılında *Penicillium citrinium* adlı mantardan izole edilmiş fakat hepatotoksik etkisi nedeniyle ileri çalışmalara devam edilememiştir. 1979'da *Aspergillus terreus*'tan izole edilen güçlü bir HMG-KoA redüktaz enzim inhibitörü olan lovastatin klinik kullanıma giren ilk statindir. İlerleyen yıllarda pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, serivastatin, pitavastatin ve rosuvastatin gibi karaciğer hücreleri başta olmak üzere tüm hücrelerde kolesterol sentezini inhibe edebilen daha yeni statinler geliştirilmiştir. Fizikokimyasal yapıları ve farmakokinetik özellikleri farklı olmasına karşın tüm statinlerin biyolojik aktiviteleri benzerdir ve insanlarda oral olarak uygulandıklarında doza ve seçilen statine bağlı olarak LDL kolesterol düzeyini yaklaşık %20-55 oranında düşürebilirler (Bakker-Arkema ve ark., 1996; Jones ve ark., 1998).

2.6.1. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Günümüze kadar biriken kanıtlar, kardiyovasküler hastalıklarda statinlerle gözlenen tüm yararlı etkilerin yalnızca lipid düşürücü özellikten kaynaklanmadığını, bu etkiden

bağımsız birtakım özelliklerin de klinik sonuçlara katkıda bulunabileceğini telkin etmektedir (Buchwald ve ark., 1990; Shepherd ve ark., 1995; Schwartz ve ark., 2001; Sever ve ark., 2003; Liao ve Laufs, 2005; Fichtlscherer ve ark., 2006).

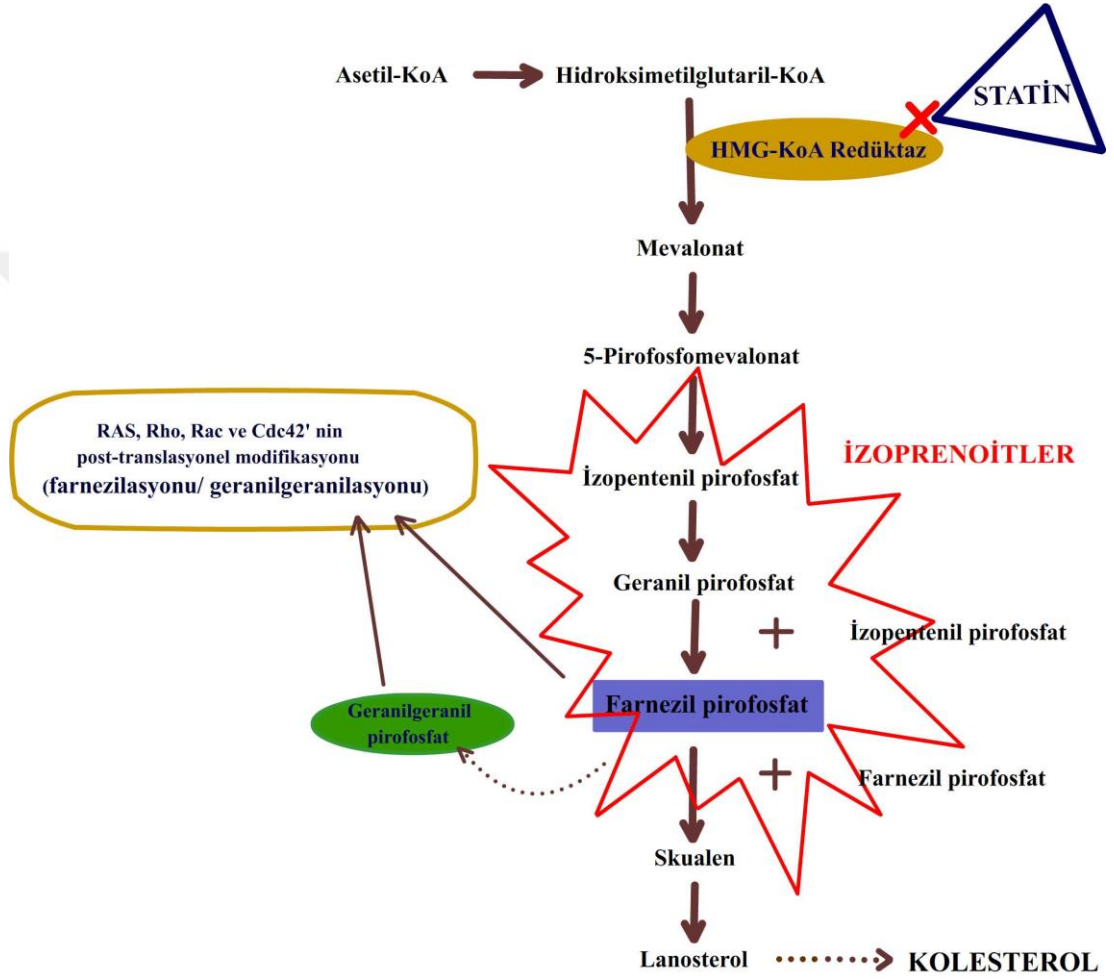
Pleiotropi, Yunanca pleion (çok) ve trepein (etkili olmak) kelimelerinden gelmektedir (Kavalipati ve ark., 2015). Günümüzde statin pleiotropisi, statinlerin oluşturduğu çoklu farmakolojik etkiyi tanımlamak için kullanılmaktadır (Liao ve Laufs, 2005). Statinlerin, antiagregan, antioksidan, anti-inflamatuvar, antiproliferatif etkileri ve plak stabilize edici etkileri gibi kolesterol bağımsız özellikleri pleiotropik etkileri arasında yer almaktadır.

Tüm statinler hepatik HMG-KoA redüktazı çeşitli derecelerde inhibe ederken statinler arasında lipofilite, yarı ömür ve potens açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır (Illingworth ve Tobert, 2001). Örneğin yeni ve güçlü statinlerden biri olan rosuvastatin nispeten hidrofildir ve mevastatin, fluvastatin, simvastatin, cerivastatin, ve atorvastatin ile kıyaslandığında HMG-KoA redüktazın katalitik bölgesi ile daha fazla sayıda bağlanma kapasitesine sahiptir (Istvan ve Deisenhofer, 2001; McTaggart ve ark., 2001). Lipofilik statinlerin hidrofilik statinlerle kıyaslandığında hücre membranına daha iyi penetre olması ve daha belirgin pleiotropik etkiler ortaya çıkarması beklenebilir. Oysaki, hidrofilik statinlerin lipofilik olanlara benzer pleiotropik etkiler sergilediği bilinmektedir. Son yıllardaki kanıtlar kolesterol düşürücü etkiden bağımsız bu etkilerin hepatik HMG-KoA redüktazın inhibisyonu aracılığıyla olduğunu ve dolaşımdaki izoproneid düzeylerindeki azalmanın hem lipofilik hem de hidrofilik statinlerle ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Corsini ve ark., 1999). Bu nedenle, pravastatin ve rosuvastatin gibi hidrofilik statinlerin vasküler duvar hücrelerine doğrudan girmeden vasküler sistemde yararlı etkiler ortaya çıkarması olasıdır. Hem hidrofilik (non-hepatik hücrelere penetrasyonu zayıf) ve hem de lipofilik statinlerin (penetrasyonu daha iyi) karaciğer ve periferik dokulardaki etkileriyle pleiotropik olumlu özellikler sergilediği bilinmektedir (Liao ve Laufs, 2005).

2.6.2. Statin Pleiotropisinin Mekanizmaları

Statinler HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek HMG-KoA'dan mevalonat oluşumunu bloke ederler (Yeganeh ve ark., 2014). Mevalonat yalnızca kolesterolün değil aynı zamanda hücresel süreçlerin normal fonksiyonu için gerekli çeşitli anahtar

moleküllerin de prekürsörüdür. Mevalonat; farnezil pirofosfat (FPP), geranilgeranil pirofosfat (GGPP), izopentenil pirofosfat gibi izoprenoid ara ürünlerin oluşumu için gereklidir (Şekil 2.3). Bu izoprenoid ara ürünler, small GTP bağlayıcı protein Ras ve benzeri proteinler (small GTPazlar olan Rho, Rab, Rac, Cdc42) gibi çeşitli hücre içi sinyal proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonu ve aktivasyonu için önemli lipid eklentileri olarak görev yaparlar (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Kolesterol biyosentezi ve izoprenoid ara ürünlerin oluşumu.

Post-translasyonel izoprenilasyon yani bu proteinlere izoprenoid zincirlerin eklenmesi proteinlerin hücre içi lokalizasyonunu etkiler. Tipik olarak, non-izoprenile GTPazlar sitozolde kalırken bunlara FPP ve GGPP gibi lipid eklentilerinin eklenmesi hücre membranına tutunmasına olanak verir ve bu durum GTPaz ile ilişkili sinyal transdüksiyonuna katkıda bulunur. Ras ve Rho proteinleri izoprenillendiğinde aktif duruma geçerler (Yeganeh ve ark., 2014; Kavalipati ve ark., 2015) ve böylece çeşitli hücre fonksiyonlar ortaya çıkarılır. Örneğin Rho ile ilişkili protein kinazların

(ROCK) aktivasyonu vasküler düz kas hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını, migrasyonunu ve adezyonunu uyarır. Statinler Rho izoprenilasyonunu inhibe ederek inaktif Rho'nun sitoplazmada birikmesine neden olurlar. Dolayısıyla Rho'nun ve onun downstream hedefi olan Rho-kinazın inhibisyonu statinlerin vasküler duvardaki pleiotropik etkilerinin bazılarını aracılık eden en olası mekanizma olarak karşımıza çıkar.

Statinler ve Endotel Fonksiyonu

Vasküler endotel, vasküler duvarın kontraktıl durumunu düzenleyen önemli bir otokrin ve parakrin yapıdır (Zhou ve Liao, 2009). Endotel disfonksiyonunun en önemli özelliği endotel kaynaklı NO sentezinin, salınmasının veya aktivitesinin bozulmuş olmasıdır. Endotelyal NO'in vasküler gevşemeye aracılık ettiği, trombosit agregasyonunu, vasküler düz kas proliferasyonunu, endotel-lökosit etkileşmesini önlediği gösterilmiştir. NO üretimi/aktivitesinin azalması veya süperoksit anyonları tarafından NO'in inaktivasyonu NO biyoyararlanımını kısıtlar ve çeşitli kardiyovasküler patolojilerin oluşumuna neden olur.

Yapılan çalışmalarda statin kullanan hiperlipidemik hastalarda ACh ile oluşan koroner akım ve ön kol kan akımındaki artmanın kolesterol düzeylerinde azalmadan daha erken dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir (Anderson ve ark., 1995). Çeşitli statinlerin endotel hücre kültürlerinde Rho izoprenilasyonunu önleyerek eNOS ekspresyon ve aktivitesini düzelttiği gösterilmiştir (Laufs ve ark., 1997; Liao ve Laufs, 2005). İzoprenoid ara ürünlerden biri olan GGPP, Rho proteinlerini izoprenilleyerek onun membrana translokasyonunu sağlamakta ve bu durum eNOS mRNA'sının yarı ömrünü kısaltarak ekspresyonunu negatif yönde etkilemektedir (Laufs ve Liao, 1998). Statinlerin endotel kültür hücrelerinde bu izoprenoid ara ürünlerin oluşumunu bloke ederek eNOS mRNA stabilitesini düzelttiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, statinlerin endotel hücre kültürlerinde kaveolin-1 ile eNOS'un birleşmesini inhibe ederek eNOS fonksiyonu üzerindeki olumlu etki oluşturduğu da bilinmektedir (Feron ve ark., 2001; Zhou ve Liao, 2009). Diğer yandan statinlerle endotel hücre kültürlerinde Akt aktivitesinin arttığı ve böylece eNOS fosforilasyon ve aktivitesini arttırıcı yönde etki oluştuğu gösterilmiştir (Kureishi ve ark., 2000). Statinlerin endotel fonksiyonlarını düzeltici etkisinde diğer bir potansiyel mekanizma da onların antioksidan etkilere sahip olması (Liao ve Laufs, 2005) ve güçlü bir vazokonstriktör

ve mitojen olan ET-1'in ekspresyonunu azaltmasıdır (Essig ve ark., 1998; Hernandez-Perera ve ark., 1998).

Statinler ve Vasküler Düz Kas Fonksiyonu

Vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) proliferasyon ve migrasyonu vasküler proliferatif hastalıkların oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Zhou ve Liao, 2009). Aort düz kas hücre kültürlerinde düz kas hücre proliferasyonunu uyaran proaterojenik bir sitokin olan IL-18 ile yapılan çalışmalarda, statinlerin VSMC proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Lovastatin fibroblastlarda ve VSMC'de hücre siklusunun G1 fazından S fazına ilerlemesini durdurmuş, GGPP eklenmesi ile bu durum tersine dönmüş fakat kolesterolün eklenmesi ise herhangi bir değişiklik oluşmamıştır. Bu çalışmanın bulguları statinlerin izoprenoid bağımlı bir yolla hücre proliferasyonunu inhibe edebileceğini göstermiştir (Vogt ve ark., 1996). GTP bağlayan small proteinlerden Rho ve Ras'ın posttranslasyonel modifikasyonu hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçişini düzenlemekte, bu proteinler statinlerin direkt anti-proliferatif vasküler etkileri için olası hedefler olarak düşünülmektedir (Zhou ve Liao, 2009).

Daha önceki çalışmalarda NADPH oksidaz aktivitesinin artmasına bağlı olarak oluşan süperoksit ve hidrojen peroksit gibi oksidatif stres ürünlerinin hücre proliferasyonunu uyarabildiği gösterilmiş, statinlerin de NADPH oksidaz aktivitesi için gerekli olan p21 rac proteininin izoprenilasyonunu önleyerek sıçanlarda ROS üretimini azalttığı bildirilmiştir (Delbosc ve ark., 2002).

Statinler ve Vasküler İnflamasyon

Monosit ve makrofajlardan salınan inflamatuvar sitokinler endotel fonksiyonunu, düz kas proliferasyonunu ve trombozu düzenlemektedir (Kavalipati ve ark., 2015). Statinlerin normokolesterolemik hayvanlarda endotelial NO üretimini artırarak iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında oluşan endotel-lökosit etkileşmesini azalttığı gösterilmiştir (Scalia ve ark., 2001). Statinlerin kolesterol bağımsız bu etkilerinin eNOS geni silinmiş farelerde oluşmaması anti-inflamatuvar vasküler koruyucu etkilerin eNOS aracılığıyla ortaya çıktığını doğrulamaktadır.

IL-6 başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak karaciğer tarafından oluşturulan, oldukça duyarlı bir akut faz reaktanı olan hs-CRP inflamasyonun klinik

bir markeridir ve düşük düzeyde sistemik bir inflamasyonun varlığını yansıtmaktadır (Liao ve Laufs, 2005). İnsan endotel hücrelerinde CRP, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve eNOS ekspresyonunu azaltarak inflamasyon ve endotel disfonksiyonun oluşumunu kolaylaştırır.

Statin tedavisinin hiperkolesterolemik ve normokolesterolemik hastalarda hs-CRP düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. CARE çalışmasında miyokard infarktüsü geçirmiş hastalara pravastatin tedavisi 5 yıl süre ile uygulanmış ve plazma hs-CRP düzeyleri belirgin olarak azalırken bu süre içinde koroner olay rekürrensine rastlanmamıştır (Ridker ve ark., 1999). Ayrıca PRINCE Çalışması ile primer ve sekonder önleme tedavisi yapılan hastalarda statin tedavisinin serum hs-CRP düzeylerini belirgin olarak azalttığı doğrulanmıştır (Albert ve ark., 2001).

Özet olarak statinler lipid düşürücü özelliklerinin dışında endotel fonksiyonunun korunması, vasküler düz kas proliferasyonunun ve vasküler inflamasyonun azaltılması gibi birçok pleiotropik etki oluşturmaktadır. Bu etkilerin çoğunun izoprenoid sentezinin inhibe edilmesiyle ilişkili olduğu bilinmekle birlikte klinik iyileşmede bu pleiotropik etkilerden hangisinin ne oranda katkısının olduğu tam olarak anlaşılamamıştır.

2.6.3. Statinler ve Eretil Disfonksiyon

Daha önceki çalışmalar statinlerin korpus kavernozumdaki yararlı etkilerinin lipid düşürücü etkiden bağımsız olduğunu göstermiştir (Davignon, 2004). Örneğin bir prelinik çalışmada rosuvastatinin diyabetik farelerde aort ve korpus kavernozumda bozulmuş olan NO aracılı nöronal ve vasküler fonksiyonları kolesterol düşürücü etkiden bağımsız olarak düzelttiği gösterilmiştir (Nangle ve ark., 2003). Diğer bir prelinik çalışmalarda ise pravastatin tedavisinin yaşlı sıçanların korpus kavernozumunda bozulmuş olan NO yanıtlarını düzelttiği bildirilmiştir (Dalaklioglu ve ark., 2014). Bununla birlikte, statinlerle yapılan erektil disfonksiyon klinik çalışmalarının verileri çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Son zamanlarda yapılan bir klinik çalışma atorvastatinin erektil fonksiyonları düzelttiğini göstermiş (Gokce ve ark., 2012), simvastatinle yapılan çalışmaların sonuçları ise bu verileri desteklememiştir (Mastalir ve ark., 2011; Trivedi ve ark., 2013).

Literatürde statinlerin AGE sinyal yolağı ile etkileşmesini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Serivastatinin *in vitro* koşullarda AGE ile oluşan anjiyogenezi inhibe ettiği (Okamoto ve ark., 2002), simvastatinin ise AGE oluşumunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (Yoon ve ark., 2009; Feng ve ark., 2011). Ayrıca *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar atorvastatinin CRP ile indüklenen RAGE ekspresyon ve aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (Mahajan ve ark., 2010). En sık kullanılan statinlerden birisi olan atorvastatinin tip 2 diyabetli hastalarda dolaşımdaki AGE düzeylerini azalttığı da daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Jinnouchi ve ark., 2006). Her ne kadar statinlerin AGE düzeyi ile etkileştiği ve *in vitro* koşullarda vasküler iyileşmeye neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olsa da korpus kavernozum dokusunda AGE ile oluşan hasara karşı koruyucu etki gösterip göstermeyeceği ile ilgili literatür verisi bulunmamaktadır.

Bu nedenle bu tez projesine konu olan bu araştırmada, hidrofilik bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü olan pravastatinin lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak MGO ile oluşan korpus kavernozum disfonksiyonunu düzeltip düzeltmeyeceği ve varsa düzelmenin NO yolağı ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Tezde Kullanılan Kimyasallar

3.1.1. Hayvanlarda Anestezi Oluşturmak için Kullanılan Kimyasal Maddeler

Ketamin (Ketasol, rp-Richter Pharma ag, Avusturya), Ksilazin (Xylazınbıo %2 50 ml, Bioveta, Çek Cumhuriyeti)

3.1.2. Hayvanlarda Erektıl Disfonksiyon Oluşturmak için Kullanılan Kimyasal Madde

Metilglioksal (0000078988 Sigma, ABD)

3.1.3. Hayvanlarda Erektıl Disfonksiyonu Düzeltip Düzeltmediği Test Edilen Kimyasal Madde

Pravastatin sodyum (10010343 Cayman Chemical, ABD)

3.1.4. Organ Banyosunda *İn Vitro* Deney Ortamı Oluşturmak için Gerekli Krebs Solüsyonunu Hazırlamada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sodyum klorid (27810295 VWR Prolabo Chemicals, Belçika), Potasyum klorid (1049361000 Emsure, Almanya), Sodyum hidrojen karbonat (9691031000 Isolab Chemicals, Almanya), Potasyum fosfat (04243 Sigma Aldrich, ABD), Magnezyum sülfat (11596 Alfa Aesar, Almanya), Kalsiyum klorid dihidrat (9090261000 Isolab Chemicals, Almanya), D-Glukoz (9270130500 Isolab Chemicals, Almanya)

3.1.5. Korpus Kavernozum Dokularında Kasılma ve Gevşeme Yanıtlarını Uyarmak için Gerekli Kimyasal Maddeler

R-(-)-fenilefrin hidroklorid (P0398 TCI, Japonya), Asetilkolin klorid (L02168 Alfa Aesar, Almanya), Sodyum Nitroprussid (SNP) Dihidrat (71780 Fluka, İsviçre)

3.1.6. Gevşetici Etkinin Mekanizmalarını Aydınlatmak için Kullanılan Kimyasal Madde

N-Nitro-L-arginin metil ester hidroklorid (L-NAME), N5751 Sigma, ABD)

3.1.7. Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Koşulları Sağlamak için Kullanılan Kimyasal Maddeler

Atropin (A-0257 Sigma, ABD), Guanethidin (G-8395 Sigma, ABD)

3.2. Tezde Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

3.2.1. Korpus Kavernozum Dokusunu İzole Edip Organ Banyosuna Asmak için Kullanılan Cihaz ve Malzeme

Diseksiyon mikroskobu (Cail Zeiss- 455043-0000 Stemi 2000-C, Almanya), 6/0 İpek iplik (039081 Doğsan, Türkiye)

3.2.2. Korpus Kavernozum Dokusunda Fonksiyonel Yanıtları Elde Etmek için İzole Dokuların Asıldığı Düzenek

İzole organ banyosu düzeneği (Commat Ltd., Ankara/ Türkiye),

3.2.3. Korpus Kavernozum Dokusunda Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Yanıtları Uyarmak için Kullanılan Cihaz

May STPT 03 Research Stimulatör (Commat Ltd., Ankara/ Türkiye)

3.2.4. Korpus Kavernozum Dokusunda Elde Edilen Fonksiyonel Yanıtları Kaydetmek İçin Kullanılan Düzenek

Bilgisayar bilgi işletim sistemi-MP36 (Commat Ltd., Ankara/ Türkiye), İzometrik güç transduseri (FDT-5 A, 10 g Commat Ltd., Ankara/ Türkiye)

3.3. Deneysel Model

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Komitesi'nden onay alınarak yapılmıştır. Çalışmamızda yaklaşık 250 gr ağırlığında toplam 30 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Herbiri 10 adet sıçandan (n=10 her bir grup için) oluşan aşağıdaki 3 grup oluşturulmuştur;

Kontrol grubu: 12 hafta süreyle her gün içme suyu alan grup,

MGO grubu: 12 hafta süreyle içme suyunda 75 mg/kg/gün MGO uygulanan grup,

Pravastatin grubu: 12 hafta süreyle içme suyunda 75 mg/kg/gün MGO + 10mg/kg/gün Pravastatin sodyum uygulanan grup.

Çalışmada kullanılacak olan MGO ve Pravastatin dozları literatüre uygun olarak seçilmiştir (Sena ve ark., 2012; Dalaklioglu ve ark., 2014). Ayrıca Pravastatin dozu daha önceki çalışmalarda denenmiş ve kan lipid düzeylerini etkilemediği bildirilmiş olan doz olarak belirlenmiş ve seçilmiştir (10mg/kg/gün) (Coelho-Filho ve ark., 2001; Fontaine ve ark., 2002).

3.4. *In Vitro* Fonksiyonel Analizler

Tedavi süresinin sonunda tüm gruplardaki sıçanların (n=10, her grup için) penisleri korpus kavernozumun alt pubik kemiğe bağlanma seviyesinden tunika albuginea korunarak dikkatli bir şekilde çıkarıldı ve bekletilmeden %95 O₂ ve %5 CO₂ karışımı ile sürekli gazlanan +4 °C deki Krebs içeren petri kutusuna alındı (Şekil 3.1). Mikroskop altında korpus spongiosum ve üretra çıkarıldıktan sonra korpus kavernozum dokusu dikkatli bir şekilde tunika albuginea'dan ayrıldı. Daha sonra doku longitudinal olarak ikiye bölünerek bir hayvandan herbiri 2 mm x 2 mm x 10 mm boyutunda 2 adet şerit elde edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Sıçan penisinden izole edilen korpus kavernozum dokusunun hazırlanışı ve izole organ banyosunun görüntüleri.

In vitro fonksiyonel çalışmalar gerçekleştirmek için elde edilen bu şeritlerin iki ucu 6/0 ipek iplikle bağlanıp bir ucu organ banyosu haznesi içindeki halkaya diğer ucu ise transduser'e tutturulacak şekilde yerleştirildi (Şekil 3.1). Yerleştirilen korpus kavernozum şeritleri, içerisinde Krebs solüsyonu (mM: NaCl 118, KCl 5, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.0, MgSO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, ve glukoz 11.2) bulunan 20 ml'lik organ banyolarının içerisine alındı (Şekil 3.1). Solüsyonun sıcaklığı 37 °C ve pH'ı 7.4'de sabit tutulmaya çalışılarak %95 O₂ ve %5 CO₂ içeren gaz solüsyonu ile gazlandı. İzometrik gerilim, bilgisayar bilgi işlem sistemine (MP36, Commat Ltd., Ankara, Türkiye) bağlı izometrik güç transduseri (FDT10-A, Commat Ltd., Ankara, Türkiye) ile ölçüldü. Dokular 60 dakika boyunca 0,5 gram gerilimde dinlendirildi, bu süre

içerisinde Kreps solüsyonu 15 dakikada bir değiştirildi ve daha sonra deneylere başlandı.

Gevşeme çalışmaları için korpus kavernozum şeritleri 10 µM fenilefrin ile kasıldı. Fenilefrin ile indüklenen kasılma platoya ulaştığında, endotel bağımlı vazodilatör ajan olan ACh'in kümülatif şekilde artan konsantrasyonları (1 nM- 100 µM) banyoya eklenerek ACh konsantrasyon-gevşeme yanıtı eğrisi elde edildi. Endotelden bağımsız gevşeme yanıtlarını incelemek için, fenilefrin ile indüklenen kasılma platoya ulaştığında, endotelden bağımsız vazodilatör ajan olan SNP'nin kümülatif şekilde artan konsantrasyonları (0.1 nM-10 µM) banyoya eklenerek konsantrasyon-gevşeme yanıtı eğrisi elde edildi. Aynı bir grup deneyde, fenilefrin ile kasılmış korpus kavernozum şeritlerine EFS (30 V, 5-ms, 2-32 Hz) uygulandı. Elektriksel uyarı için şeritler iki platin elektrod arasına yerleştirildi ve bu elektrodlar bir stimülatöre (May STPT 03 Research Stimulator, Commat Ltd., Ankara) bağlandı. NANK koşulları sağlamak için deneyler adrenerjik ve muskarinik reseptör bloke edici ajanlar (sırasıyla 10 µM guanethidin ve 1 µM atropin, 30 dakika) varlığında gerçekleştirildi. NANK korpus kavernozum gevşemesine nöronal NO'in katkısını değerlendirmek için korpus kavernozum şeritlerinin asılı olduğu banyoya 30 dakika süreyle L-NAME (100 µM) inkübe edildi ve daha sonra frekans-gevşeme yanıtı eğrileri tekrar elde edildi. ACh ile indüklenen korpus kavernozum gevşemesinde endotelial NO'in katkısını değerlendirmek için korpus kavernozum şeritleri 30 dakika süreyle L-LAME (100 µM) inkübe edildi ve daha sonra ACh konsantrasyon-gevşeme yanıtı eğrisi yeniden elde edildi. Tüm bu deneyler kontrol, MGO, pravastatin gruplarında ayrı ayrı gerçekleştirildi ve gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı istatistiksel analizlerle saptandı.

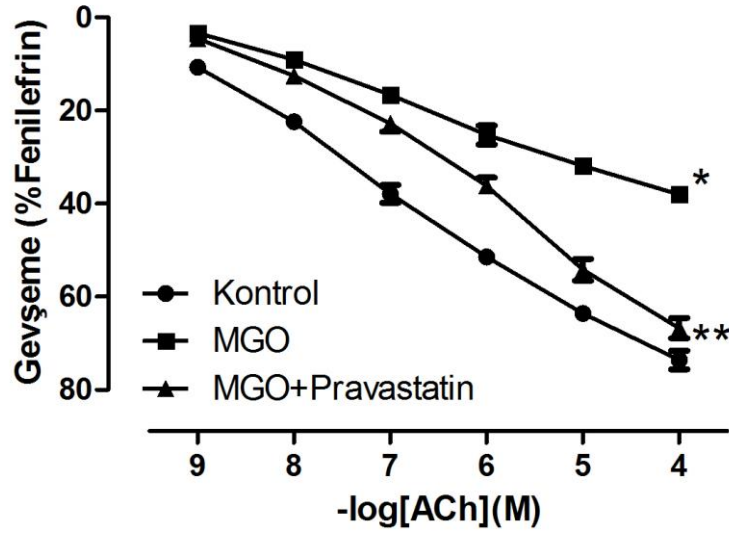
3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm değerler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Gevşeme yanıtları fenilefrin ile oluşan kasılma yanıtlarına yüzdelenerek belirtildi. Sonuçların istatistiksel analizi uygunluğuna göre ANOVA veya Student t-testi kullanılarak yapıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc karşılaştırma için Tukey's post-hoc testi uygulandı. 0,05 altında bulunan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İzole korpus kavernozumda NO aracılı Endotele Bağımlı Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkileri

Kronik MGO uygulamasının endotel bağımlı gevşeme yanıtları üzerine etkisini değerlendirmek için, korpus kavernozum dokuları 10 μ M fenilefrin ile kasılmış ve daha sonra ACh (1 nM-100 μ M)) konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edilmiştir. Uzun süreli MGO maruziyeti (12 haftalık) izole korpus kavernozum dokusunda ACh ile indüklenen endotele bağılı gevşeme yanıtlarının kontrollere göre anlamlı olarak bozulmasına neden olmuştur (Şekil 4.1). MGO ile birlikte 10 mg/kg/gün pravastatin tedavisi uygulanan sıçanlarda asetilkolinle oluşan endotele bağılı gevşeme yanıtlarında MGO'nun neden olduğu bozulmanın anlamlı olarak düzeldiği görülmüştür.

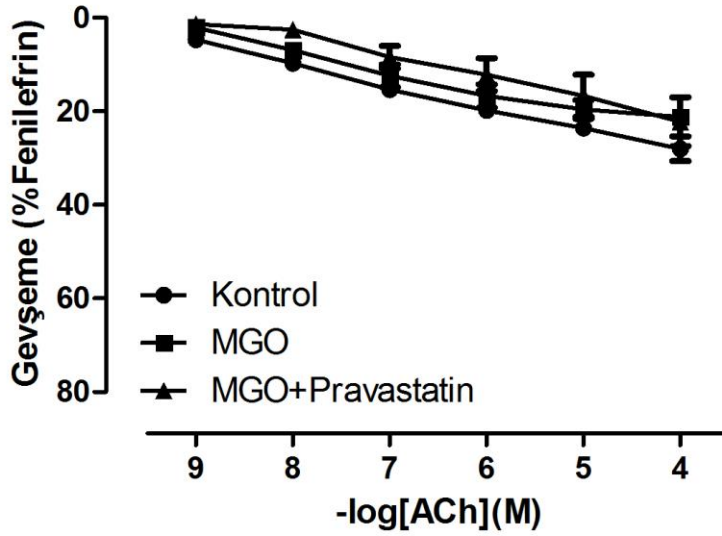


Şekil 4.1: Sıçan korpus kavernozumunda NO aracılı endotele bağılı gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Pravastatin'in etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir. *P<0.05 kontrol, **P<0.05 ise MGO grubu sıçanlarla aradaki farkı ifade etmektedir.

4.2. L-NAME İnkübasyonu Yapılmış İzole Korpus Kavernozum Dokusunda ACh ile Oluşan Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkisi

Uzun süreli MGO maruziyeti izole korpus kavernozum dokusunda, L-NAME inkübasyonu varlığında, ACh ile indüklenen gevşeme yanıtlarında kontrollere göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 4.2). Benzer şekilde, MGO ile birlikte pravastatin tedavisi alan sıçanlarda da ACh ile indüklenen gevşeme yanıtlarının L-NAME inkübasyonu ile sonrası değişmediği saptanmıştır. Kısaca kontrol, MGO ve

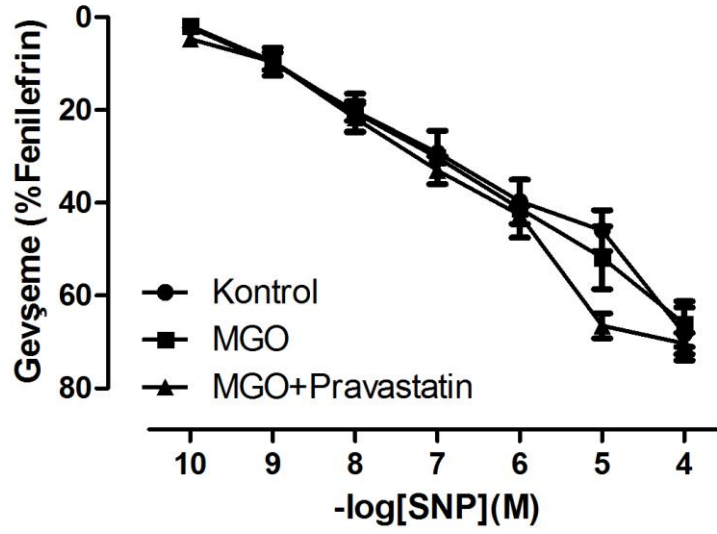
Pravastatin grubu sıçanların korpus kavernozumunda endotele bağlı gevşeme yanıtı farkı ortama NOS blokeri L-NAME'nin eklenmesi ile kaybolmuştur.



Şekil 4.2. Kontrol, MGO ve Pravastatin grubu sıçanların korpus kavernozumunda ACh ile indüklenen gevşeme yanıtına L-NAME'nin etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir.

4.3. Korpus kavernozumda Endotelden Bağımsız Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkisi

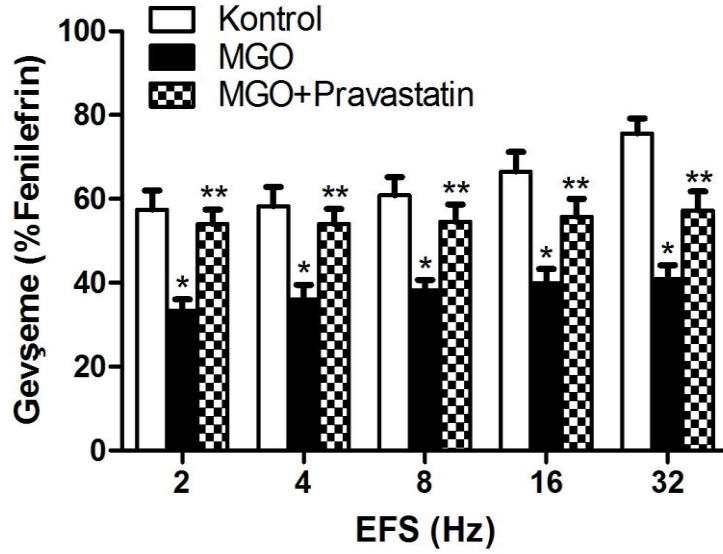
Kronik MGO uygulamasının endotelden bağımsız gevşeme yanıtları üzerine etkisini değerlendirmek için, korpus kavernozum dokuları fenilefrin ile kasılmış ve daha sonra SNP konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edilmiştir. MGO maruziyeti SNP gevşemelerinde (0.1 nM-10 µM aralığında) kontrollere göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 4.3). Benzer şekilde, MGO ile birlikte pravastatin uygulanan sıçanlarda da endotelden bağımsız gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak değişmediği görülmüştür.



Şekil 4.3: Korpus kavernozumda endotelden bağımsız gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Pravastatin'in etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir.

4.4. EFS ile İndüklenen Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkisi

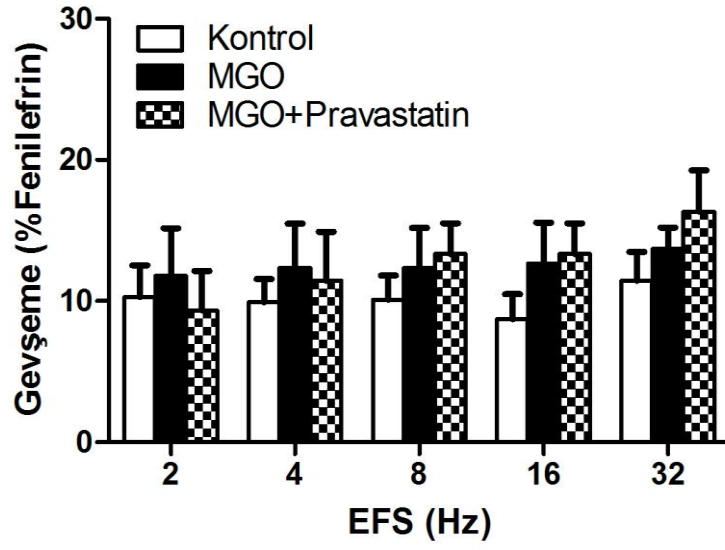
Kronik MGO uygulamasının EFS ile indüklenen gevşeme yanıtları üzerine etkisini değerlendirmek için, atropine ve guanetidin varlığında korpus kavernozum dokuları fenilefrin ile kasılmış ve daha sonra 2-32 Hz EFS ile gevşeme yanıtı eğrisi elde edilmiştir. Uzun süreli MGO maruziyeti izole korpus kavernozum dokusunda 2-32 Hz aralığında EFS ile indüklenen gevşeme yanıtlarının kontrollere göre anlamlı olarak bozulmasına neden olmuştur (Şekil 4.4). EFS ile indüklenen gevşeme yanıtlarında MGO'nun neden olduğu bozulmanın MGO ile birlikte pravastatin tedavisi alan sıçanlarda anlamlı olarak düzeldiği görülmüştür.



Şekil 4.4: Sıçan korpus kavernozumunda EFS ile indüklenen gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Pravastatin'in etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir. *P<0.05 kontrol, **P<0.05 ise MGO grubu sıçanlarla aradaki farkı ifade etmektedir.

4.5. L-NAME İnkübasyonu Yapılmış İzole Korpus Kavernozum Dokusunda EFS ile İndüklenen Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Pravastatin'in Etkisi

Uzun süreli MGO maruziyeti izole korpus kavernozum dokusunda, L-NAME inkübasyonu varlığında, EFS ile indüklenen gevşeme yanıtlarında kontrollere göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 4.5). Benzer şekilde, MGO ile birlikte pravastatin tedavisi alan sıçanlarda L-NAME varlığının EFS ile indüklenen gevşeme yanıtlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır. Başka bir deyişle kontrol ve MGO grubu arasındaki EFS ile indüklenen gevşeme yanıtı farkı L-NAME inkübasyonu ile ortadan kalkmış, benzer sonuç MGO ve pravastatin grubu arasında da belirlenmiştir.



Şekil 4.5: L-NAME inkübasyonu yapılmış izole sıçan korpus kavernozum dokusunda EFS ile indüklenen gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Pravastatin'in etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Tez projesine konu olan bu çalışma izole korpus kavernozum preparatında MGO maruziyetine bağılı olarak ortaya çıkan fonksiyonel bozulmanın uzun süreli pravastatin tedavisi ile düzelip düzelmeyeceğini test eden ilk *in vivo* çalışmadır. Bu amaçla bu çalışmada, pravastatin tedavisinin kronik MGO'ya maruz kalan sıçanların korpus kavernozumunda endotel-bağımlı, endotel-bağımsız ve nöronal gevşeme yanıtlarına etkisi değerlendirilmiştir.

Öncelikle izole sıçan korpus kavernozum dokusunda uzun süreli MGO maruziyetinin endotel bağımlı gevşemelere etkisi çalışılmış, bu amaçla fenilefrin ile kasılmış olan dokulara endotel bağımlı gevşetici bir ajan olan ACh giderek artan konsantrasyonlarda uygulanmış (banyoya) ve MGO'ya maruz kalan izole korpus kavernozum dokusunda endotel bağımlı gevşeme yanıtlarının kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak bozulduğu görülmüştür. Bununla birlikte MGO ile ACh'e bağılı gevşeme yanıtlarında oluşan bu bozulmanın pravastatin tedavisi alan sıçanların korpus kavernozum dokusunda anlamlı olarak düzeldiği saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalarda diyabetik hastalarda erektil fonksiyonların bozulmasının AGE oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve bunun da MGO toksisitesi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (Cellek ve ark., 2013; Neves, 2013). Gerçekten de fare korpus kavernozumunda yapılan bir çalışmada dokunun 120 µM MGO ile inkübe edilmesinin endotel aracılı gevşeme yanıtlarını bozduğu bildirilmiştir (Boydens ve ark., 2016). Bu bulgularla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kronik MGO uygulamasının sıçan korpus kavernozum dokusunda ACh bağımlı endotelial gevşemeleri bozduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda kolesterol düşürücü bir ajan olan pravastatinin MGO ile oluşan endotel bağımlı gevşeme yanıtlarındaki bozulmayı önlediği saptanmıştır. Pravastatin tedavisi ile ACh yanıtlarında ortaya çıkan düzelmenin mekanizmasını aydınlatmak için NOS blokeri L-NAME varlığında ACh yanıtları tekrar değerlendirilmiş ve bu koşullar altında tüm gruplar arasındaki farkın ortadan kalktığı görülmüştür. Bu sonuç, kronik MGO maruziyetinin ACh ile indüklenen gevşeme yanıtlarını eNOS aracılı NO salınması ya da NO biyoyararlanımını azaltarak bozabileceğini ve pravastatin tedavisinin bu kaybı önleyerek olumlu etki gösterebileceğini telkin etmektedir. Mekanizmayı aydınlatmak

için ayrıca, endotel bağımsız (SNP ile oluşan) gevşemeler üzerine MGO ve pravastatinin etkisine bakılmış, submaksimal konsantrasyonda fenilefrin ile kasılan izole korpus kavernozum dokularında uzun süreli MGO maruziyeti endotelden bağımsız gevşetici ajan olan SNP ile oluşan gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak etkilememiştir. Benzer şekilde, pravastatin tedavisinin de izole korpus kavernozum dokusunda endotelden bağımsız gevşeme yanıtları üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı da görülmüştür. Bu sonuçlar, kronik MGO uygulamasının izole korpus kavernozum dokusunda endotel bağımlı gevşeme yanıtlarını bozduğunu, bunun temelde NO biyoyararlanımındaki bozulmadan kaynaklandığını ve pravastatin tedavisinin bu durumu anlamlı olarak düzelttiğini desteklemiştir.

Bu çalışmada ayrıca NANK sinirlerden nöronal NO salınımı da değerlendirilmiş ve kronik MGO maruziyetinin nNOS aracılı gevşeme yanıtlarına etkisine bakılmıştır. Atropin ve guanetidin eklenen *in vitro* banyo koşullarında nöronal (NANK) gevşeme yanıtları EFS ile elde edilmiştir. Uzun süreli MGO uygulamasının EFS ile oluşan gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak bozduğu gösterilmiş ve pravastatin tedavisi MGO'nun EFS ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine olan olumsuz etkisini de anlamlı olarak düzeltmiştir. Pravastatin tedavisi ile EFS yanıtlarında ortaya çıkan düzelmelerin mekanizmasını aydınlatmak için NOS blokeri L-NAME varlığında EFS yanıtları tekrar değerlendirilmiş ve bu koşullar altında tüm gruplar arasındaki farkın ortadan kalktığı görülmüştür. Bu sonuç, kronik MGO maruziyetinin EFS ile indüklenen gevşeme yanıtlarını nNOS aracılı NO salınımını bozarak azaltabileceğini ve pravastatin tedavisinin de nNOS aracılı bu kaybı önleyerek olumlu etki gösterebileceğini desteklemektedir.

Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, uzun süreli MGO maruziyetinin korpus kavernozum dokusunda endotele bağlı ve nöronal gevşeme yanıtlarını bozduğunu ve bunun pravastatin tedavisi ile anlamlı olarak önlendiğini göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan pravastatin dozu literatürde belirtilen ve lipid düzeylerini etkilemediği saptanmış olan dozdur ve tedavinin olumlu etkisi olasılıkla lipid düzeyine olan etkiden bağımsız ve temel olarak NO aracılığıyla ortaya çıkıyor gibi gözükmektedir. Çalışmadan elde edilen veriler sıçan korpus kavernozumunda MGO ile ilişkili disfonksiyonda pravastatinin lipid profilini etkilemeksizin koruyucu bir etki ortaya çıkardığını telkin etmekte ve bu da MGO ile ilişkili ED'a karşı statinler için koruyucu yeni bir role işaret etmektedir.

Hem nNOS hem de eNOS'un ED'un mekanizmasında önemli bir rol oynadığı bilinmekte, seksüel uyarı sonrası bu enzimler aracılığıyla NO sentezlenmekte ve bu mediyatör peniste endotel ve sinir sonlanmalarından salınmaktadır (Andersson, 2003; Burnett, 2004). Nöronal ve endotel kaynaklı NO korpus kavernozum gevşemesine aracılık etmekte, tam ereksiyonun oluşmasına katkıda bulunmakta ve ereksiyonun devamını sağlamaktadır. Sinir sonlanmaları ve endotelde fonksiyon azalmasına neden olan koşullar korpus kavernozum gevşemesinde yetersizlik ile sonuçlanmaktadır. Bu koşullar arasında bulunan hiperglisemi ve artmış MGO düzeylerinin de nörojenik ve endotel aracılı korpus kavernozum gevşemesinde bozucu etki oluşturduğu bilinmektedir (Keegan ve ark., 1999; Gocmen ve ark., 2000; Keegan ve ark., 2001; Chitale ve Luttrell, 2008; Neves, 2013; Dalaklioglu ve ark., 2014). MGO'nun korpus kavernozum dışında farklı damar yataklarında da endotel bağımlı gevşemeleri bozduğu, oksidatif stresin bu hasarda temel rol oynadığı gösterilmiştir (Ozkan ve Uma, 2005; Brouwers ve ark., 2010; Dhar ve ark., 2010; Sena ve ark., 2012; Mukohda ve ark., 2013). Daha önceki bir çalışmada resveratrol ve guersetin gibi anti-oksidan ajanların ortama *in vitro* olarak eklenmesinin korpus kavernozumda MGO'nun neden olduğu bozulmuş ACh gevşemelerini düzelttiği gösterilmiştir (Boydens ve ark., 2016). Bu bulgularla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da MGO uygulaması korpus kavernozumun endotel bağımlı gevşemelerini bozmuş, *in vivo* pravastatin tedavisi bu bozulmayı önlemiştir. Endotelden bağımsız gevşetici ajan olan SNP'nin uygulandığı korpus kavernozum dokusunda gevşeme yanıtları MGO grubunda kontrolden farklı bulunmamıştır. Bu sonuçlar MGO uygulamasıyla ortaya çıkan ACh yanıtlarındaki azalmanın düz kas hücre düzeyinde (korpus kavernozumun NO'ye duyarlılığı) ya da cGMP yolağında olmadığına işaret etmektedir. Bu bağlamda eNOS ekspresyon/aktivitesindeki değişiklikler ya da oksidatif strese bağlı olarak artmış olan radikallerin NO biyoyararlanımını bozması, MGO ile korpus kavernozumda oluşan endotel bağımlı gevşemelerdeki bozulmanın nedeni olarak speküle edilebilir.

Farklı HMG-KoA redüktaz inhibitörleri arasında moleküler farklılıkların olduğu ve bunun da farklı farmakolojik ve pleiotropik etkilere katkıda bulunduğu kabul edilmektedir (Mason ve ark., 2005). Statinlerin ROS üretimini, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu azalttığı, eNOS düzeylerini arttırdığı, anti-inflamatuvar etkiler gösterdiği bilinmektedir (Fukumoto ve ark., 2001; 2002; Palinski ve Tsimikas, 2002; Paoletti ve ark., 2005).

Daha önceki çalışmalarda statinlerin hiperkolesterolemi ile oluşan endotelial disfonksiyonu kısmen geri çevirdiği gösterilmiştir (Jorge ve ark., 1997; Jorge ve ark., 2005). Pravastatinin pulmoner hipertansiyonlu sıçanlarda ACh ile oluşan gevşemeleri düzelttiği ve ortaya çıkan koruyucu etkinin lipid düşürücü etkiden bağımsız olduğu bildirilmiştir (Guerard ve ark., 2006; Rakotoniaina ve ark., 2006). Diğer yandan biriken kanıtlar erektil dokuda ortaya çıkan aşırı apoptozisin erektil disfonksiyonun önemli bir nedeni olduğunu ve lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, serivastatin gibi hidrofobik statinlerin apoptotik hücre ölümü aracılığı ile hücre canlılığını belirgin olarak azalttığını göstermiştir (Kaneta ve ark., 2003; Rao ve Liu, 2008). Hidrofilik bir statin olan pravastatinin ise endotelial hücre apoptozisine neden olmadığı bilinmektedir.

Bu sonuçlar ışığında uzun süreli pravastatin tedavisinin (lipid profilini etkilemeksizin) MGO ile indüklenen erektil fonksiyonlara etkisi bu çalışma ile değerlendirilmiş ve MGO ile indüklenen korpus kavernozum disfonksiyonuna karşı pravastatin tedavisinin koruyucu etki gösterdiği ilk kez saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada düzeltici etkinin hem nörojenik hem de endotelial aracılı gevşemelerdeki düzelme ile ortaya çıktığı da bildirilmiştir.

Daha önce yapılmış olan bir çalışmada pravastatinin 10mg/kg/gün dozda lipid profilini etkilemeksizin yaşlı sıçanların korpus kavernozumunda NADPH oksidaz/Rho kinaz aktivitesini azalttığı, eNOS ve nNOS düzeylerini arttırdığı ve NO aracılı gevşemeleri düzelttiği gösterilmiştir (Dalaklioglu ve ark., 2014). Rho kinaz GGPP nin majör hedefi olduğundan Rho'nun ve onun downstream hedefi olan ROCK'un inhibisyonunun statinlerin pleiotropik etkilerine aracılık ettiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Laufs ve ark., 2000). Yine daha önceki çalışmalarda RhoA/ROCK yolağının up-regulasyonunun peniste eNOS ve nNOS ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (Bivalacqua ve ark., 2004; Gao ve ark., 2007). Bu bağlamda korpus kavernozumda bu yolağın aktivasyonu fonksiyonel bozulmanın nedeni olabilmekte ve ACh ve EFS gevşeme yanıtlarını bozabilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise statin tedavisinin Rho kinaz ekspresyonunu azalttığı, buna bağlı olarak kavernoza kan basıncını düzelttiği gösterilmiştir (Wingard ve ark., 2009). Bu çalışmada değerlendirilmemiş olmakla birlikte MGO ile ilişkili korpus kavernozum disfonksiyonunda pravastatin düzeltici etkisinin Rho kinaz aktivitesindeki azalmayla ortaya çıkmış olabileceği olasıdır.

Literatür verileri ışığında lipid düşürücü ajanların erektil fonksiyonlar üzerine olan etkilerinin çelişkili olduğu bilinmekte ve bu konuda yapılmış geniş kapsamlı klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Küçük bir gözlemsel çalışmada atorvastatinin 3 ay boyunca kullanılmasının erektil disfonksiyonda belirgin bir düzelme oluşturduğu bildirilmiştir (Tsunekawa ve ark., 2001). Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada ise atorvastatinin sildenafille yanıtı arttırdığı ve seksüel fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (Herrmann ve ark., 2006). Zıt olarak başka bir çalışmada yüksek kardiyovasküler riskli erkeklerde 6 aylık statin tedavisinin ED arttırdığı bildirilmiştir (Yaman ve ark., 2006). Simvastatinle yapılan bir çalışmada ise statin grubu ile plasebo grubu arasında erektil fonksiyonlar açısından belirgin bir fark bulunamamıştır (Trivedi ve ark., 2013).

Bununla birlikte AGE ile oluşan hasarda statinlerin rolüne dair az sayıda literatür verisi bulunmaktadır. Endotel kültür hücrelerinde AGE'nin NF-kB aktivitesini artırarak VEGF düzeylerini arttırdığı, serivastatinin ise bu aktivite artışını önlediği gösterilmiş, böylece serivastatinin proliferatif diyabetik retinopatili hastaların tedavisi için umut vadedebileceği bildirilmiştir (Okamoto ve ark., 2002). Ayrıca atorvastatinin endotel hücrelerde C-reaktif protein (CRP- kardiyovasküler hastalık riskinin biyomarkeri) ile indüklenen RAGE ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (Mahajan ve ark., 2010). Daha önceki çalışmalarda AGE'lerin NF-kB aktivasyonunu uyararak proinflamatuvar mediyatörlerin oluşumunu indüklediği ve oksidatif stresi arttırdığı böylece vasküler hasarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Bierhaus ve ark., 1997; Brownlee, 2001; Sakaguchi ve ark., 2003; Stephenson ve ark., 2003; Zhou ve ark., 2003). Statinlerin antioksidatif etkileri önemli pleiotropik etkileri arasında sayılmakta ve endotel hücrelerinde hücre içi ROS üretimi statinlerle azalmaktadır (Davignon, 2004; Kim ve ark., 2009; Yoon ve ark., 2009). İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde yapılan bir çalışmada AGE ile indüklenen oksidatif stresin atorvastatinle belirgin olarak azaldığı, bu azalmaya RAGE ekspresyonunda azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (Feng ve ark., 2011).

Bu çalışmada, sıçan korpus kavernozumunda endotel bağımlı ve nöronal gevşeme yanıtlarının MGO uygulaması ile belirgin olarak bozulduğu, pravastatin uygulamasının ise bu yanıtları anlamlı olarak düzelttiği gösterilmiştir. Bu düzelmeye aracılık eden mekanizmanın NO biyoyaralanımı ile etkileşen bir mekanizma olduğu L-NAME uygulanmış dokularda gruplar arasındaki farkın ortadan kalkmasıyla

kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, statinlerin NO aracılı yanıtları düzeltmesine aracılık eden mekanizma tam olarak bilinmemektedir. AGE aracılığıyla oluşan ROS'un statinlerle ortadan kaldırılması (anti-oksidan etkiler) ve böylece NO biyoyararlanımının artması, statinlerin Rho-kinaz yolağını inhibe edici özellikleri veya AGE reseptörleri ile etkileşmelerinin düzeltici etkide rolü olan mekanizmalar arasında yer alma olasılığı bulunmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma günümüzde kronik maruziyetin gittikçe arttığı bir ajan olan MGO ile korpus kavernozumda ortaya çıkan endotelial ve nöronal gevşeme yanıtındaki bozulmanın bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü olan pravastatin ile önlenebileceğini gösteren ilk çalışmadır. NO endotel fonksiyonunun korunmasında en önemli faktör olduğundan ED ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklar gibi endotelial disfonksiyonla seyreden çeşitli hastalıkların önlenmesinde endotel koruyucu mekanizmaların ve tedavi stratejilerinin önemi oldukça büyüktür. Bu çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında saptanan statin aracılı düzeltici etkinin NO biyoyararlanımında artma ile ilişkili olduğu ileri sürülebilmekte fakat biyoyararlanımı arttıran mekanizmanın aydınlatılması için ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.

Abdel Aziz MT, Motawi T, Rezaq A, Mostafa T, Fouad HH, Ahmed HH, Rashed L, Sabry D, Senbel A, Al-Malki A, El-Shafiey R. Effects of a water-soluble curcumin protein conjugate vs. pure curcumin in a diabetic model of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012; 9: 1815-1833.

Achike FI, Kwan CY. Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003; 30: 605-615.

Ahmed MU, Brinkmann Frye E, Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. N-epsilon-(carboxyethyl)lysine, a product of the chemical modification of proteins by methylglyoxal, increases with age in human lens proteins. *Biochem J*. 1997; 324 (Pt 2): 565-570.

Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67: 3-21.

Ahmed N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9: 233-245.

Albert MA, Stammers J, Chew P, Ridker PM. The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): rationale and design. *Am Heart J*. 2001; 141: 893-898.

Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*. 1995; 332: 488-493.

Andersson KE. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol*. 2003; 170: S6-13; discussion S13-14.

Aversa A, Basciani S, Visca P, Arizzi M, Gnessi L, Frajese G, Fabbri A. Platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptors in rat corpus cavernosum: changes in expression after transient in vivo hypoxia. *J Endocrinol*. 2001; 170: 395-402.

Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int.* 1999; 84: 50-56.

Azadzoi KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J Urol.* 2005; 174: 386-393.

Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol.* 2006; 176: 217-221.

Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, Keilson LM, Brown WV, Miller VT, Shurzinske LJ, Black DM. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA.* 1996; 275: 128-133.

Baraibar MA, Liu L, Ahmed EK, Friguet B. Protein oxidative damage at the crossroads of cellular senescence, aging, and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2012; 2012: 919832.

Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2011; 121: 43-55.

Baumann M. Role of advanced glycation end products in hypertension and cardiovascular risk: human studies. *J Am Soc Hypertens.* 2012; 6: 427-435.

Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002; 287: 2570-2581.

Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 6S95-103.

Beisswenger PJ, Howell SK, Touchette AD, Lal S, Szwergold BS. Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48: 198-202.

Berlanga J, Cibrian D, Guillen I, Freyre F, Alba JS, Lopez-Saura P, Merino N, Aldama A, Quintela AM, Triana ME, Montequin JF, Ajamieh H, Urquiza D, Ahmed N, Thornalley PJ. Methylglyoxal administration induces diabetes-like microvascular

changes and perturbs the healing process of cutaneous wounds. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109: 83-95.

Bierhaus A, Chevion S, Chevion M, Hofmann M, Quehenberger P, Illmer T, Luther T, Berentshtein E, Tritschler H, Muller M, Wahl P, Ziegler R, Nawroth PP. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes*. 1997; 46: 1481-1490.

Bierhaus A, Chevion S, Chevion M, Hofmann M, Quehenberger P, Wahl P, Ziegler R, Nawroth PP. Advanced glycation endproduct-induced activation of NF-kB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46: 1481-1490.

Bivalacqua TJ, Champion HC, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*. 2000; 21: 484-489.

Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Celtek S, Chitale K, Webb RC, Lewis RL, Mills TM, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 9121-9126.

Bivalacqua TJ, Usta MF, Kendirici M, Pradhan L, Alvarez X, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Superoxide anion production in the rat penis impairs erectile function in diabetes: influence of in vivo extracellular superoxide dismutase gene therapy. *J Sex Med*. 2005; 2: 187-197; discussion 197-188.

Bohm M, Baumhakel M, Teo K, Sleight P, Probstfield J, Gao P, Mann JF, Diaz R, Dagenais GR, Jennings GL, Liu L, Jansky P, Yusuf S. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation*. 2010; 121: 1439-1446.

Boor P, Celec P, Behuliak M, Grancic P, Kebis A, Kukan M, Pronayova N, Liptaj T, Ostendorf T, Sebekova K. Regular moderate exercise reduces advanced glycation and

ameliorates early diabetic nephropathy in obese Zucker rats. *Metabolism*. 2009; 58: 1669-1677.

Boydens C, Pauwels B, Vanden Daele L, Van de Voorde J. Protective effect of resveratrol and quercetin on in vitro-induced diabetic mouse corpus cavernosum. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 46.

Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sonksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol*. 2010; 7: 162-172.

Brouwers O, Niessen PM, Haenen G, Miyata T, Brownlee M, Stehouwer CD, De Mey JG, Schalkwijk CG. Hyperglycaemia-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in rat mesenteric arteries is mediated by intracellular methylglyoxal levels in a pathway dependent on oxidative stress. *Diabetologia*. 2010; 53: 989-1000.

Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414: 813-820.

Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, Ulrich P, Cerami A. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science*. 1986; 232: 1629-1632.

Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91: 9441-9445.

Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 1991; 87: 432-438.

Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, Pearce MB, Yellin AE, Edmiston WA, Smink RD, Jr., et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990; 323: 946-955.

Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RV, Shabsigh A, de la Taille A, Hayek OR, Shabsigh R. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol.* 2000; 164: 1188-1191.

Burnett AL. Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response. *Int J Impot Res.* 2004; 16 Suppl 1: S15-19.

Burnett AL. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006; 8: 53-62.

Burnett AL, Nelson RJ, Calvin DC, Liu JX, Demas GE, Klein SL, Kriegsfeld LJ, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol Med.* 1996; 2: 288-296.

Burnett AL, Ricker DD, Chamness SL, Maguire MP, Crone JK, Bredt DS, Snyder SH, Chang TS. Localization of nitric oxide synthase in the reproductive organs of the male rat. *Biol Reprod.* 1995; 52: 1-7.

Cantero AV, Portero-Otin M, Ayala V, Auge N, Sanson M, Elbaz M, Thiers JC, Pamplona R, Salvayre R, Negre-Salvayre A. Methylglyoxal induces advanced glycation end product (AGEs) formation and dysfunction of PDGF receptor-beta: implications for diabetic atherosclerosis. *FASEB J.* 2007; 21: 3096-3106.

Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF. Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. *BJU Int.* 2001; 87: 402-407.

Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology.* 2004; 63: 641-646.

Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Koverech A. Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2005; 66: 1080-1085.

Cellek S, Cameron NE, Cotter MA, Muneer A. Pathophysiology of diabetic erectile dysfunction: potential contribution of vasa nervorum and advanced glycation endproducts. *Int J Impot Res.* 2013; 25: 1-6.

Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, Lee A, Al-Abed Y, Vlassara H, Bucala R, Cerami A. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94: 13915-13920.

Chakraborty A, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 93: 56-62.

Chitale K, Luttrell I. Strain differences in susceptibility to in vivo erectile dysfunction following 6 weeks of induced hyperglycemia in the mouse. *J Sex Med.* 2008; 5: 1149-1155.

Choi KM, Han KA, Ahn HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Baik SH, Choi DS, Min KW. Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3751-3758.

Christ M, Bauersachs J, Liebetrau C, Heck M, Gunther A, Wehling M. Glucose increases endothelial-dependent superoxide formation in coronary arteries by NAD(P)H oxidase activation: attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin. *Diabetes.* 2002; 51: 2648-2652.

Cirino G, Fusco F, Imbimbo C, Mirone V. Pharmacology of erectile dysfunction in man. *Pharmacol Ther.* 2006; 111: 400-423.

Coelho-Filho OR, De Luca IM, Tanus-Santos JE, Cittadino M, Sampaio RC, Coelho OR, Hyslop S, Moreno Junior H. Pravastatin reduces myocardial lesions induced by acute inhibition of nitric oxide biosynthesis in normocholesterolemic rats. *Int J Cardiol.* 2001; 79: 215-221.

Cordeiro AL, Figueiredo A, Godinho F, Martins I, Vendeira P, Almeida H, Neves D. Ultrastructural characterization of corpus cavernosum of ageing, orchidectomy and diabetes rat experimental models. *Microsc Microanal.* 2008; 14: 397-398.

Corona G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, Maggi M, O'Neill TW, Pendleton N, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Finn JD, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med.* 2010; 7: 1362-1380.

Correa-Giannella ML, de Azevedo MR, Leroith D, Giannella-Neto D. Fibronectin glycation increases IGF-I induced proliferation of human aortic smooth muscle cells. *Diabetol Metab Syndr.* 2012; 4: 19.

Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999; 84: 413-428.

Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014; 11: 1367-1375.

Dalaklioglu S, Kuscu N, Celik-Ozenci C, Bayram Z, Nacitarhan C, Ozdem SS. Chronic treatment with taurine ameliorates diabetes-induced dysfunction of nitric oxide-mediated neurogenic and endothelium-dependent corpus cavernosum relaxation in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2014; 28: 394-404.

Dalaklioglu S, Sahin P, Tasatargil A, Celik-Ozenci C. Pravastatin improves the impaired nitric oxide-mediated neurogenic and endothelium-dependent relaxation of corpus cavernosum in aged rats. *Aging Male.* 2014; 17: 259-266.

Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004; 109: III39-43.

Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005; 32: 379-395, v.

Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1998; 44: 1139-1145.

Delbosc S, Cristol JP, Descomps B, Mimran A, Jover B. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension.* 2002; 40: 142-147.

Dhar A, Dhar I, Desai KM, Wu L. Methylglyoxal scavengers attenuate endothelial dysfunction induced by methylglyoxal and high concentrations of glucose. *Br J Pharmacol.* 2010; 161: 1843-1856.

Dhar A, Dhar I, Jiang B, Desai KM, Wu L. Chronic methylglyoxal infusion by minipump causes pancreatic beta-cell dysfunction and induces type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. *Diabetes.* 2011; 60: 899-908.

Ding Q, Keller JN. Evaluation of rage isoforms, ligands, and signaling in the brain. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1746: 18-27.

Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 2978-2984.

Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res.* 1998; 83: 683-690.

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994; 151: 54-61.

Feng B, Xu L, Wang H, Yan X, Xue J, Liu F, Hu JF. Atorvastatin exerts its anti-atherosclerotic effects by targeting the receptor for advanced glycation end products. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812: 1130-1137.

Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation.* 2001; 103: 113-118.

Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology.* 2006; 68: 429-435.

Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, Umeh C, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Fibrosis and loss of smooth muscle in the corpora cavernosa precede corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by experimental cavernosal nerve damage in the rat. *J Sex Med.* 2009; 6: 415-428.

Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1182-1190.

Fontaine D, Fontaine J, Dupont I, Dessy C, Piech A, Carpentier Y, Berkenboom G. Chronic hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition and endothelial function of the normocholesterolemic rat: comparison with angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 40: 172-180.

Forbes JM, Soulis T, Thallas V, Panagiotopoulos S, Long DM, Vasan S, Wagle D, Jerums G, Cooper ME. Renoprotective effects of a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetologia.* 2001; 44: 108-114.

Forbes JM, Thorpe SR, Thallas-Bonke V, Pete J, Thomas MC, Deemer ER, Bassal S, El-Osta A, Long DM, Panagiotopoulos S, Jerums G, Osicka TM, Cooper ME. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2363-2372.

Forbes JM, Yee LT, Thallas V, Lassila M, Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Thomas MC, Burns WC, Deemer EK, Thorpe SR, Cooper ME, Allen TJ. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes-accelerated atherosclerosis. *Diabetes.* 2004; 53: 1813-1823.

Forest CP, Padma-Nathan H, Liker HR. Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Int J Impot Res.* 2007; 19: 564-567.

Francis ME, Kusek JW, Nyberg LM, Eggers PW. The contribution of common medical conditions and drug exposures to erectile dysfunction in adult males. *J Urol*. 2007; 178: 591-596; discussion 596.

Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, Hill CC, Enomoto M, Hirouchi Y, Shiomi M, Aikawa M. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001; 103: 993-999.

Gaens KH, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Advanced glycation endproducts and its receptor for advanced glycation endproducts in obesity. *Curr Opin Lipidol*. 2013; 24: 4-11.

Gao BH, Zhao ST, Meng FW, Shi BK, Liu YQ, Xu ZS. Y-27632 improves the erectile dysfunction with ageing in SD rats through adjusting the imbalance between nNo and the Rho-kinase pathways. *Andrologia*. 2007; 39: 146-150.

Gentile V, Antonini G, Antonella Bertozzi M, Dinelli N, Rizzo C, Ashraf Virmani M, Koverech A. Effect of propionyl-L-carnitine, L-arginine and nicotinic acid on the efficacy of vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 2223-2228.

Gentile V, Vicini P, Prigiotti G, Koverech A, Di Silverio F. Preliminary observations on the use of propionyl-L-carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20: 1377-1384.

Gholamine B, Shafiei M, Motevallian M, Mahmoudian M. Effects of pioglitazone on erectile dysfunction in sildenafil poor-responders: a randomized, controlled study. *J Pharm Pharm Sci*. 2008; 11: 22-31.

Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010; 107: 1058-1070.

Gianfrilli D, Lauretta R, Di Dato C, Graziadio C, Pozza C, De Larichaudy J, Giannetta E, Isidori AM, Lenzi A. Propionyl-L-carnitine, L-arginine and niacin in sexual medicine: a nutraceutical approach to erectile dysfunction. *Andrologia*. 2012; 44 Suppl 1: 600-604.

Gocmen C, Secilmis A, Kumcu EK, Ertug PU, Onder S, Dikmen A, Baysal F. Effects of vitamin E and sodium selenate on neurogenic and endothelial relaxation of corpus cavernosum in the diabetic mouse. *Eur J Pharmacol.* 2000; 398: 93-98.

Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1143-1152.

Gokce MI, Gulpinar O, Ozturk E, Gulec S, Yaman O. Effect of atorvastatin on erectile functions in comparison with regular tadalafil use. A prospective single-blind study. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44: 683-687.

Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104: 1287-1291.

Goldstein I. The association of ED (erectile dysfunction) with ED (endothelial dysfunction) in the International Journal of Impotence Research: The Journal of Sexual Medicine. *Int J Impot Res.* 2003; 15: 229-230.

Gonzalez CM, Brannigan RE, Bervig T, Zelner D, Podlasek CA, McKenna KE, McVary KT. Protein and gene expression of nitric oxide synthase isoforms I and III in the rat penile shaft. *J Androl.* 2001; 22: 54-61.

Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7: 445-475.

Griffiths MJ, Messent M, MacAllister RJ, Evans TW. Aminoguanidine selectively inhibits inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol.* 1993; 110: 963-968.

Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36: 453-463.

Guay AT, Traish A. Testosterone deficiency and risk factors in the metabolic syndrome: implications for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2011; 38: 175-183.

Guerard P, Rakotoniaina Z, Goirand F, Rochette L, Dumas M, Lirussi F, Bardou M. The HMG-CoA reductase inhibitor, pravastatin, prevents the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat through reduction of endothelial cell apoptosis and overexpression of eNOS. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006; 373: 401-414.

Gugliucci A, Kotani K, Taing J, Matsuoka Y, Sano Y, Yoshimura M, Egawa K, Horikawa C, Kitagawa Y, Kiso Y, Kimura S, Sakane N. Short-term low calorie diet intervention reduces serum advanced glycation end products in healthy overweight or obese adults. *Ann Nutr Metab.* 2009; 54: 197-201.

Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. A critical appraisal of erectile function in animal models of diabetes mellitus. *Int J Androl.* 2009; 32: 93-114.

Gurbuz N, Sagdic G, Sanli A, Ciftcioglu A, Bassorgun I, Baykal A, Usta MF. Therapeutic effect of combination of alagebrium (ALT-711) and sildenafil on erectile function in diabetic rats. *Int J Impot Res.* 2012; 24: 114-121.

Ha US, Koh JS, Kim HS, Woo JC, Kim SJ, Jang H, Yoon BI, Hwang SY, Kim SW. Cyanidin-3-O-beta-D-glucopyranoside concentrated materials from mulberry fruit have a potency to protect erectile function by minimizing oxidative stress in a rat model of diabetic erectile dysfunction. *Urol Int.* 2012; 88: 470-476.

Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem.* 1992; 267: 12404-12407.

Hall G, Hasday JD, Rogers TB. Regulating the regulator: NF-kappaB signaling in heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2006; 41: 580-591.

Hallam KM, Li Q, Ananthakrishnan R, Kalea A, Zou YS, Vedantham S, Schmidt AM, Yan SF, Ramasamy R. Aldose reductase and AGE-RAGE pathways: central roles in the pathogenesis of vascular dysfunction in aging rats. *Aging Cell.* 2010; 9: 776-784.

Hanai K, Babazono T, Takemura S, Toyonaga A, Yoshida N, Uchigata Y. Comparative Effects of Statins on the Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22: 618-627.

Harja E, Bu DX, Hudson BI, Chang JS, Shen X, Hallam K, Kalea AZ, Lu Y, Rosario RH, Oruganti S, Nikolla Z, Belov D, Lalla E, Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE^{-/-} mice. *J Clin Invest.* 2008; 118: 183-194.

He C, Sabol J, Mitsuhashi T, Vlassara H. Dietary glycotoxins: inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration. *Diabetes.* 1999; 48: 1308-1315.

Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl.* 2000; 21: 347-354.

Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1998; 101: 2711-2719.

Herrmann HC, Levine LA, Macaluso J, Jr., Walsh M, Bradbury D, Schwartz S, Mohler ER, 3rd, Kimmel SE. Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *J Sex Med.* 2006; 3: 303-308.

Higashi T, Sano H, Saishoji T, Ikeda K, Jinnouchi Y, Kanzaki T, Morisaki N, Rauvala H, Shichiri M, Horiuchi S. The receptor for advanced glycation end products mediates the chemotaxis of rabbit smooth muscle cells. *Diabetes.* 1997; 46: 463-472.

Ho FM, Liu SH, Liao CS, Huang PJ, Lin-Shiau SY. High glucose-induced apoptosis in human endothelial cells is mediated by sequential activations of c-Jun NH(2)-terminal kinase and caspase-3. *Circulation.* 2000; 101: 2618-2624.

Hu TY, Liu CL, Chyau CC, Hu ML. Trapping of methylglyoxal by curcumin in cell-free systems and in human umbilical vein endothelial cells. *J Agric Food Chem.* 2012; 60: 8190-8196.

Hurt KJ, Sezen SF, Lagoda GF, Musicki B, Rameau GA, Snyder SH, Burnett AL. Cyclic AMP-dependent phosphorylation of neuronal nitric oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: 16624-16629.

Ihm SH, Yoo HJ, Park SW, Ihm J. Effect of aminoguanidine on lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism*. 1999; 48: 1141-1145.

Illingworth DR, Tobert JA. HMG-CoA reductase inhibitors. *Adv Protein Chem*. 2001; 56: 77-114.

Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Vardenafil, an inhibitor of phosphodiesterase-5, blocks advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression via elevation of cGMP. *Clin Exp Med*. 2011; 11: 131-135.

Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001; 292: 1160-1164.

Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res*. 2004; 53: 131-142.

Jiaan DB, Seftel AD, Fogarty J, Hampel N, Cruz W, Pomerantz J, Zuik M, Monnier VM. Age-related increase in an advanced glycation end product in penile tissue. *World J Urol*. 1995; 13: 369-375.

Jinnouchi Y, Yamagishi S, Takeuchi M, Ishida S, Jinnouchi J, Imaizumi T. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation end products (AGEs) in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Med*. 2006; 6: 191-193.

Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998; 81: 582-587.

Jorge PA, Almeida EA, Ozaki MR, Jorge M, Carneiro A. [Effects of atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, and simvastatin on endothelial function, lipid peroxidation,

and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits]. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84: 314-319.

Jorge PA, Osaki MR, de Almeida E. Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic rabbits treated with simvastatin and pravastatin. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997; 24: 948-953.

Kaneta S, Satoh K, Kano S, Kanda M, Ichihara K. All hydrophobic HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptotic death in rat pulmonary vein endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2003; 170: 237-243.

Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19: 554-562.

Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of chelator treatment on aorta and corpus cavernosum from diabetic rats. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27: 536-543.

Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of diabetes and treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats. *Diabetologia.* 1999; 42: 343-350.

Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Corpus cavernosum dysfunction in diabetic rats: effects of combined alpha-lipoic acid and gamma-linolenic acid treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17: 380-386.

Kim SE, Thanh Thuy TT, Lee JH, Ro JY, Bae YA, Kong Y, Ahn JY, Lee DS, Oh YM, Lee SD, Lee YS. Simvastatin inhibits induction of matrix metalloproteinase-9 in rat alveolar macrophages exposed to cigarette smoke extract. *Exp Mol Med.* 2009; 41: 277-287.

Kim YW, Park SY, Kim JY, Huh JY, Jeon WS, Yoon CJ, Yun SS, Moon KH. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high-fat-fed obese rats. *J Androl.* 2007; 28: 555-560.

Kirstein M, Aston C, Hintz R, Vlassara H. Receptor-specific induction of insulin-like growth factor I in human monocytes by advanced glycosylation end product-modified proteins. *J Clin Invest.* 1992; 90: 439-446.

Kirstein M, Brett J, Radoff S, Ogawa S, Stern D, Vlassara H. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: role in vascular disease of diabetes and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87: 9010-9014.

Knott HM, Brown BE, Davies MJ, Dean RT. Glycation and glycooxidation of low-density lipoproteins by glucose and low-molecular mass aldehydes. Formation of modified and oxidized particles. *Eur J Biochem*. 2003; 270: 3572-3582.

Kostis JB, Dobrzynski JM. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. *J Sex Med*. 2014; 11: 1626-1635.

Koupparis AJ, Jeremy J, Angelini G, Persad R, Shukla N. Penicillamine administration reverses the inhibitory effect of hyperhomocysteinaemia on endothelium-dependent relaxation in the corpus cavernosum in the rabbit. *BJU Int*. 2006; 98: 440-444.

Kovanecz I, Ferrini MG, Vernet D, Nolzco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Pioglitazone prevents corporal veno-occlusive dysfunction in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *BJU Int*. 2006; 98: 116-124.

Kovanecz I, Ferrini MG, Vernet D, Nolzco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Ageing-related corpora veno-occlusive dysfunction in the rat is ameliorated by pioglitazone. *BJU Int*. 2007; 100: 867-874.

Kupelian V, Araujo AB, Chiu GR, Rosen RC, McKinlay JB. Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev Med*. 2010; 50: 19-25.

Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*. 2000; 6: 1004-1010.

Lai YL, Aoyama S, Nagai R, Miyoshi N, Ohshima H. Inhibition of L-arginine metabolizing enzymes by L-arginine-derived advanced glycation end products. *J Clin Biochem Nutr*. 2010; 46: 177-185.

Lal MA, Brismar H, Eklof AC, Aperia A. Role of oxidative stress in advanced glycation end product-induced mesangial cell activation. *Kidney Int.* 2002; 61: 2006-2014.

Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clin Biochem.* 2005; 38: 103-115.

Laufs U, Endres M, Stagliano N, Amin-Hanjani S, Chui DS, Yang SX, Simoncini T, Yamada M, Rabkin E, Allen PG, Huang PL, Bohm M, Schoen FJ, Moskowitz MA, Liao JK. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest.* 2000; 106: 15-24.

Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1997; 272: 31725-31729.

Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem.* 1998; 273: 24266-24271.

Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281: 537-544.

Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC, Abdel-Mageed AB, Hellstrom WJ. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl.* 2003; 24: 239-245.

Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001; 28: 209-216, vii.

Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005; 45: 89-118.

Lima CF, Pereira-Wilson C, Rattan SI. Curcumin induces heme oxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: relevance for anti-aging intervention. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55: 430-442.

Lin J, Tang Y, Kang Q, Feng Y, Chen A. Curcumin inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in hepatic stellate cells in vitro

by elevating PPARgamma activity and attenuating oxidative stress. *Br J Pharmacol.* 2012; 166: 2212-2227.

Lu J, Gong D, Choong SY, Xu H, Chan YK, Chen X, Fitzpatrick S, Glyn-Jones S, Zhang S, Nakamura T, Ruggiero K, Obolonkin V, Poppitt SD, Phillips AR, Cooper GJ. Copper(II)-selective chelation improves function and antioxidant defences in cardiovascular tissues of rats as a model of diabetes: comparisons between triethylenetetramine and three less copper-selective transition-metal-targeted treatments. *Diabetologia.* 2010; 53: 1217-1226.

Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1802-1813.

Lugg J, Ng C, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Cavernosal nerve stimulation in the rat reverses castration-induced decrease in penile NOS activity. *Am J Physiol.* 1996; 271: E354-361.

Lyons TJ, Jenkins AJ. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes Rev (Alex).* 1997; 5: 365-391.

Maggi M, Filippi S, Ledda F, Magini A, Forti G. Erectile dysfunction: from biochemical pharmacology to advances in medical therapy. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143: 143-154.

Mahajan N, Bahl A, Dhawan V. C-reactive protein (CRP) up-regulates expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in THP-1 cells: inhibitory effects of atorvastatin. *Int J Cardiol.* 2010; 142: 273-278.

Mahajan N, Malik N, Bahl A, Dhawan V. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2009; 207: 597-602.

Maillard LC. Action des acides amines sur les sucres: formation des m é lanoides par voie m é thodique . *C R Acad Sci.* 1912; 154: 66-68.

Makita Z, Vlassara H, Rayfield E, Cartwright K, Friedman E, Rodby R, Cerami A, Bucala R. Hemoglobin-AGE: a circulating marker of advanced glycosylation. *Science*. 1992; 258: 651-653.

Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med*. 2009; 6: 1232-1247.

Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 11F-23F.

Mastalir ET, Carvalhal GF, Portal VL. The effect of simvastatin in penile erection: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Simvastatin treatment for erectile dysfunction-STED TRIAL). *Int J Impot Res*. 2011; 23: 242-248.

McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007; 20: 242-247.

McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D, Smith G, Warwick M. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 28B-32B.

Miklós PK, Kaushik MD, Lingyun W (2010). Methylglyoxal, Oxidative Stress, and Aging. *Aging and Age-Related Disorders*. S. Bondy and K. Maiese. New York, Springer. 3: 149-167.

Mills TM, Lewis RW, Stopper VS. Androgenic maintenance of inflow and veno-occlusion during erection in the rat. *Biol Reprod*. 1998; 59: 1413-1418.

Misko TP, Moore WM, Kasten TP, Nickols GA, Corbett JA, Tilton RG, McDaniel ML, Williamson JR, Currie MG. Selective inhibition of the inducible nitric oxide synthase by aminoguanidine. *Eur J Pharmacol*. 1993; 233: 119-125.

Mizutani K, Ikeda K, Yamori Y. Resveratrol inhibits AGEs-induced proliferation and collagen synthesis activity in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 274: 61-67.

Mizutari K, Ono T, Ikeda K, Kayashima K, Horiuchi S. Photo-enhanced modification of human skin elastin in actinic elastosis by N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine, one of the glycoxidation products of the Maillard reaction. *J Invest Dermatol.* 1997; 108: 797-802.

Monnier VM, Sell DR, Nagaraj RH, Miyata S, Grandhee S, Odetti P, Ibrahim SA. Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging, and uremia. *Diabetes.* 1992; 41 Suppl 2: 36-41.

Morano S, Mandosi E, Fallarino M, Gatti A, Tiberti C, Sensi M, Gandini L, Buchetti B, Lenti L, Jannini EA, Lenzi A. Antioxidant treatment associated with sildenafil reduces monocyte activation and markers of endothelial damage in patients with diabetic erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2007; 52: 1768-1774.

Mukohda M, Morita T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Long-term methylglyoxal treatment causes endothelial dysfunction of rat isolated mesenteric artery. *J Vet Med Sci.* 2013; 75: 151-157.

Mulhall JP, Muller A, Donohue JF, Mullerad M, Kobylarz K, Paduch DA, Tal R, Li PS, Cohen-Gould L, Scardino PT. The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med.* 2008; 5: 1126-1136.

Nam MH, Lee HS, Seomun Y, Lee Y, Lee KW. Monocyte-endothelium-smooth muscle cell interaction in co-culture: proliferation and cytokine productions in response to advanced glycation end products. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1810: 907-912.

Nam MH, Son WR, Lee YS, Lee KW. Glycolaldehyde-derived advanced glycation end products (glycol-AGEs)-induced vascular smooth muscle cell dysfunction is regulated by the AGES-receptor (RAGE) axis in endothelium. *Cell Commun Adhes.* 2015; 22: 67-78.

Nangle MR, Cotter MA, Cameron NE. Effects of rosuvastatin on nitric oxide-dependent function in aorta and corpus cavernosum of diabetic mice: relationship to

cholesterol biosynthesis pathway inhibition and lipid lowering. *Diabetes*. 2003; 52: 2396-2402.

Nass N, Vogel K, Hofmann B, Presek P, Silber RE, Simm A. Glycation of PDGF results in decreased biological activity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010; 42: 749-754.

Negre-Salvayre A, Salvayre R, Auge N, Pamplona R, Portero-Otin M. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11: 3071-3109.

Neves D. Advanced glycation end-products: a common pathway in diabetes and age-related erectile dysfunction. *Free Radic Res*. 2013; 47 Suppl 1: 49-69.

Neves D, Assuncao M, Marques F, Andrade JP, Almeida H. Does regular consumption of green tea influence expression of vascular endothelial growth factor and its receptor in aged rat erectile tissue? Possible implications for vasculogenic erectile dysfunction progression. *Age (Dordr)*. 2008; 30: 217-228.

Neves DR, Tomada IM, Assuncao MM, Marques FA, Almeida HM, Andrade JP. Effects of chronic red wine consumption on the expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin 1, angiopoietin 2, and its receptors in rat erectile tissue. *J Food Sci*. 2010; 75: H79-86.

Nicolosi A, Glasser DB, Kim SC, Marumo K, Laumann EO. Sexual behaviour and dysfunction and help-seeking patterns in adults aged 40-80 years in the urban population of Asian countries. *BJU Int*. 2005; 95: 609-614.

Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP. NOS inhibition accelerates atherogenesis: reversal by exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: H535-540.

Okado A, Kawasaki Y, Hasuike Y, Takahashi M, Teshima T, Fujii J, Taniguchi N. Induction of apoptotic cell death by methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in macrophage-derived cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 225: 219-224.

Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Koga K, Abe R, Takeuchi M, Ohno S, Yoshimura A, Makita Z. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J*. 2002; 16: 1928-1930.

Oya T, Hattori N, Mizuno Y, Miyata S, Maeda S, Osawa T, Uchida K. Methylglyoxal modification of protein. Chemical and immunochemical characterization of methylglyoxal-arginine adducts. *J Biol Chem.* 1999; 274: 18492-18502.

Ozkan MH, Uma S. Inhibition of acetylcholine-induced EDHF response by elevated glucose in rat mesenteric artery. *Life Sci.* 2005; 78: 14-21.

Palinski W, Tsimikas S. Immunomodulatory effects of statins: mechanisms and potential impact on arteriosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1673-1681.

Paoletti R, Bolego C, Cignarella A. Lipid and non-lipid effects of statins. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 365-388.

Paolisso G, Amato L, Eccellente R, Gambardella A, Tagliamonte MR, Varricchio G, Carella C, Giugliano D, D'Onofrio F. Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28: 441-446.

Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): Pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol Biol (Paris).* 2006; 54: 405-419.

Ponholzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbacher S. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol.* 2005; 47: 80-85; discussion 85-86.

Price CL, Knight SC. Advanced glycation: a novel outlook on atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2007; 13: 3681-3687.

Price DL, Rhett PM, Thorpe SR, Baynes JW. Chelating activity of advanced glycation end-product inhibitors. *J Biol Chem.* 2001; 276: 48967-48972.

Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P, Muellner C, Klevesath M, Hong M, Stier G, Sattler M, Schleicher E, Speiser W, Nawroth PP. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes.* 2000; 49: 1561-1570.

Rabbani N, Thornalley PJ. Glycation research in amino acids: a place to call home. *Amino Acids.* 2012; 42: 1087-1096.

Rabbani N, Thornalley PJ. Methylglyoxal, glyoxalase 1 and the dicarbonyl proteome. *Amino Acids*. 2012; 42: 1133-1142.

Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, Scott S, Gonzales N, Nadler JL. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta*. 2000; 301: 65-77.

Rajasekar P, Anuradha CV. L-Carnitine inhibits protein glycation in vitro and in vivo: evidence for a role in diabetic management. *Acta Diabetol*. 2007; 44: 83-90.

Rajfer J, Rosciszewski A, Mehringer M. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *J Urol*. 1988; 140: 69-71.

Rakotoniaina Z, Guerard P, Lirussi F, Goirand F, Rochette L, Dumas M, Bardou M. The protective effect of HMG-CoA reductase inhibitors against monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat might not be a class effect: comparison of pravastatin and atorvastatin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006; 374: 195-206.

Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids*. 2012; 42: 1151-1161.

Rao K, Liu JH. [Cell apoptosis and male erectile dysfunction]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008; 14: 1126-1129.

Rey-Valzacchi GJ, Costanzo PR, Finger LA, Layus AO, Gueglio GM, Litwak LE, Knoblovits P. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal nondiabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study. *J Androl*. 2012; 33: 608-614.

Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999; 100: 230-235.

Rodrigues T, Matafome P, Santos-Silva D, Sena C, Seica R. Reduction of methylglyoxal-induced glycation by pyridoxamine improves adipose tissue microvascular lesions. *J Diabetes Res*. 2013; 2013: 690650.

Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem Pharmacol.* 1998; 56: 1607-1614.

Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD, Belov D, Rong LL, Sousa M, Andrassy M, Marso SP, Duda S, Arnold B, Liliensiek B, Nawroth PP, Stern DM, Schmidt AM, Naka Y. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest.* 2003; 111: 959-972.

Sakata N, Imanaga Y, Meng J, Tachikawa Y, Takebayashi S, Nagai R, Horiuchi S, Itabe H, Takano T. Immunohistochemical localization of different epitopes of advanced glycation end products in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis.* 1998; 141: 61-75.

Scalia R, Gooszen ME, Jones SP, Hoffmeyer M, Rimmer DM, 3rd, Trocha SD, Huang PL, Smith MB, Lefer AM, Lefer DJ. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2001; 103: 2598-2603.

Schalkwijk CG, van Bezu J, van der Schors RC, Uchida K, Stehouwer CD, van Hinsbergh VW. Heat-shock protein 27 is a major methylglyoxal-modified protein in endothelial cells. *FEBS Lett.* 2006; 580: 1565-1570.

Schlimmer N, Kratz M, Bohm M, Baumhakel M. Telmisartan, ramipril and their combination improve endothelial function in different tissues in a murine model of cholesterol-induced atherosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2011; 163: 804-814.

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 1711-1718.

Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, Razmjouei K, Fogarty J, Hampel N, Polak J, Wang RZ, Ferguson K, Block C, Haas C. Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology.* 1997; 50: 1016-1026.

Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013; 121: 27-31.

Sell DR, Lane MA, Obrenovich ME, Mattison JA, Handy A, Ingram DK, Cutler RG, Roth GS, Monnier VM. The effect of caloric restriction on glycation and glycoxidation in skin collagen of nonhuman primates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58: 508-516.

Sell DR, Monnier VM. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation - a mini-review. *Gerontology*. 2012; 58: 227-237.

Sell DR, Nelson JF, Monnier VM. Effect of chronic aminoguanidine treatment on age-related glycation, glycoxidation, and collagen cross-linking in the Fischer 344 rat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56: B405-411.

Semba RD, Ang A, Talegawkar S, Crasto C, Dalal M, Jardack P, Traber MG, Ferrucci L, Arab L. Dietary intake associated with serum versus urinary carboxymethyl-lysine, a major advanced glycation end product, in adults: the Energetics Study. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 3-9.

Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65: 963-975.

Sena CM, Matafome P, Crisostomo J, Rodrigues L, Fernandes R, Pereira P, Seica RM. Methylglyoxal promotes oxidative stress and endothelial dysfunction. *Pharmacol Res*. 2012; 65: 497-506.

Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158.

Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, Buvat J. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 1087-1092.

Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013; 381: 153-165.

Shen LR, Xiao F, Yuan P, Chen Y, Gao QK, Parnell LD, Meydani M, Ordovas JM, Li D, Lai CQ. Curcumin-supplemented diets increase superoxide dismutase activity and mean lifespan in *Drosophila*. *Age (Dordr)*. 2013; 35: 1133-1142.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-1307.

Steers WD. Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24: 507-516.

Stephenson K, Tunstead J, Tsai A, Gordon R, Henderson S, Dansky HM. Neointimal formation after endovascular arterial injury is markedly attenuated in db/db mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 2027-2033.

Su J, Lucchesi PA, Gonzalez-Villalobos RA, Palen DI, Rezk BM, Suzuki Y, Boulares HA, Matrougui K. Role of advanced glycation end products with oxidative stress in resistance artery dysfunction in type 2 diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1432-1438.

Subramanian U, Nagarajan D. All-Trans Retinoic Acid supplementation prevents cardiac fibrosis and cytokines induced by Methylglyoxal. *Glycoconj J*. 2017; 34: 255-265.

Sun L, Ishida T, Yasuda T, Kojima Y, Honjo T, Yamamoto Y, Yamamoto H, Ishibashi S, Hirata K, Hayashi Y. RAGE mediates oxidized LDL-induced pro-inflammatory effects and atherosclerosis in non-diabetic LDL receptor-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2009; 82: 371-381.

Susic D. Cross-link breakers as a new therapeutic approach to cardiovascular disease. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35: 853-856.

Szabo C, Ferrer-Sueta G, Zingarelli B, Southan GJ, Salzman AL, Radi R. Mercaptoethylguanidine and guanidine inhibitors of nitric-oxide synthase react with peroxynitrite and protect against peroxynitrite-induced oxidative damage. *J Biol Chem.* 1997; 272: 9030-9036.

Tal R, Valenzuela R, Aviv N, Parker M, Waters WB, Flanigan RC, Mulhall JP. Persistent erectile dysfunction following radical prostatectomy: the association between nerve-sparing status and the prevalence and chronology of venous leak. *J Sex Med.* 2009; 6: 2813-2819.

Tan D, Wang Y, Lo CY, Sang S, Ho CT. Methylglyoxal: its presence in beverages and potential scavengers. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1126: 72-75.

Thomas MC, Baynes JW, Thorpe SR, Cooper ME. The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease. *Curr Drug Targets.* 2005; 6: 453-474.

Thornalley PJ. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Arch Biochem Biophys.* 2003; 419: 31-40.

Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications.* 2011; 25: 129-136.

Tomada I, Fernandes D, Guimaraes JT, Almeida H, Neves D. Energy restriction ameliorates metabolic syndrome-induced cavernous tissue structural modifications in aged rats. *Age (Dordr).* 2013; 35: 1721-1739.

Tomada I, Tomada N, Almeida H, Neves D. Energy restriction and exercise modulate angiopoietins and vascular endothelial growth factor expression in the cavernous tissue of high-fat diet-fed rats. *Asian J Androl.* 2012; 14: 635-642.

Tomada N, Oliverira R, Tomada I, Vendeira P, Neves D. Comparative ultrastructural study of human corpus cavernosum during ageing. *Microsc Microanal.* 2008; 14: 3152-3155.

Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology*. 1999; 140: 1861-1868.

Trivedi D, Kirby M, Wellsted DM, Ali S, Hackett G, O'Connor B, van Os S. Can simvastatin improve erectile function and health-related quality of life in men aged ≥ 40 years with erectile dysfunction? Results of the Erectile Dysfunction and Statins Trial [ISRCTN66772971]. *BJU Int*. 2013; 111: 324-333.

Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, Iguchi A. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation*. 2001; 104: 376-379.

Turk Z. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiol Res*. 2010; 59: 147-156.

Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, Vlassara H. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62: 427-433.

Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1043: 461-466.

Usta MF, Bivalacqua TJ, Koksas IT, Toptas B, Surmen S, Hellstrom WJ. The protective effect of aminoguanidine on erectile function in diabetic rats is not related to the timing of treatment. *BJU Int*. 2004; 94: 429-432.

Usta MF, Bivalacqua TJ, Yang DY, Ramanitharan A, Sell DR, Viswanathan A, Monnier VM, Hellstrom WJ. The protective effect of aminoguanidine on erectile function in streptozotocin diabetic rats. *J Urol*. 2003; 170: 1437-1442.

Usta MF, Kendirci M, Gur S, Foxwell NA, Bivalacqua TJ, Celtek S, Hellstrom WJ. The breakdown of preformed advanced glycation end products reverses erectile

dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats: preventive versus curative treatment. *J Sex Med.* 2006; 3: 242-250; discussion 250-242.

Vernet D, Cai L, Garban H, Babbitt ML, Murray FT, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type I) and BBZ/WORdp (type II) rats with erectile dysfunction. *Endocrinology.* 1995; 136: 5709-5717.

Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res.* 2013; 47 Suppl 1: 3-27.

Vlassara H, Bucala R, Striker L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest.* 1994; 70: 138-151.

Vogt A, Qian Y, McGuire TF, Hamilton AD, Sebti SM. Protein geranylgeranylation, not farnesylation, is required for the G1 to S phase transition in mouse fibroblasts. *Oncogene.* 1996; 13: 1991-1999.

Wang X, Chang T, Jiang B, Desai K, Wu L. Attenuation of hypertension development by aminoguanidine in spontaneously hypertensive rats: role of methylglyoxal. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 629-636.

Wang X, Desai K, Chang T, Wu L. Vascular methylglyoxal metabolism and the development of hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23: 1565-1573.

Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: E685-694.

Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol.* 1994; 140: 930-937.

Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs.* 1999; 58 Suppl 1: 31-39; discussion 75-82.

Wingard CJ, Moukdar F, Prasad RY, Cathey BL, Wilkinson L. Reversal of voltage-dependent erectile responses in the Zucker obese-diabetic rat by rosuvastatin-altered RhoA/Rho-kinase signaling. *J Sex Med.* 2009; 6 Suppl 3: 269-278.

Woods TM, Kamalov M, Harris PW, Cooper GJ, Brimble M. Synthesis of monolysyl advanced glycation endproducts and their incorporation into collagen model peptides. *Org Lett.* 2012; 14: 5740-5743.

Wu L. Is methylglyoxal a causative factor for hypertension development? *Can J Physiol Pharmacol.* 2006; 84: 129-139.

Xu B, Ji Y, Yao K, Cao YX, Ferro A. Inhibition of human endothelial cell nitric oxide synthesis by advanced glycation end-products but not glucose: relevance to diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2005; 109: 439-446.

Xue M, Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase in ageing. *Semin Cell Dev Biol.* 2011; 22: 293-301.

Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, Maggi M, Nelson CJ, Parish S, Salonia A, Tan R, Mulhall JP, Hellstrom WJ. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16003.

Yaman O, Akand M, Gursoy A, Erdogan MF, Anafarta K. The effect of diabetes mellitus treatment and good glycemic control on the erectile function in men with diabetes mellitus-induced erectile dysfunction: a pilot study. *J Sex Med.* 2006; 3: 344-348.

Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4: 285-293.

Yang Q, Wu S, Mao X, Wang W, Tai H. Inhibition effect of curcumin on TNF-alpha and MMP-13 expression induced by advanced glycation end products in chondrocytes. *Pharmacology.* 2013; 91: 77-85.

Yang SJ, Chen CY, Chang GD, Wen HC, Chang SC, Liao JF, Chang CH. Activation of Akt by advanced glycation end products (AGEs): involvement of IGF-1 receptor and caveolin-1. *PLoS One*. 2013; 8: e58100.

Yeganeh B, Wiechec E, Ande SR, Sharma P, Moghadam AR, Post M, Freed DH, Hashemi M, Shojaei S, Zeki AA, Ghavami S. Targeting the mevalonate cascade as a new therapeutic approach in heart disease, cancer and pulmonary disease. *Pharmacol Ther*. 2014; 143: 87-110.

Yoon SJ, Yoon YW, Lee BK, Kwon HM, Hwang KC, Kim M, Chang W, Hong BK, Lee YH, Park SJ, Min PK, Rim SJ. Potential role of HMG CoA reductase inhibitor on oxidative stress induced by advanced glycation endproducts in vascular smooth muscle cells of diabetic vasculopathy. *Exp Mol Med*. 2009; 41: 802-811.

Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009; 15: 467-478.

Zhou Z, Wang K, Penn MS, Marso SP, Lauer MA, Forudi F, Zhou X, Qu W, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM, Lincoff AM, Topol EJ. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. *Circulation*. 2003; 107: 2238-2243.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emel	Uyruğu	T.C.
Soyadı	BAKIRCI	Tel no	05535898507
Doğum tarihi	19.11.1973	e-posta	emel.bakirci@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Samsun Terme Lisesi	1989-1990
Lisans	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	1994-1995
Yüksek Lisans		
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Mesul Müdür	Emel Eczanesi / Ortaca/Muğla	1996-2008
Mesul Müdür	Yeni Özlem Eczanesi/ Antalya	2008-2009
Şube Müdürü	Şırnak İl Sağlık Müdürlüğü	2009-2011
Eczacı	Manavgat Devlet Hastanesi	2011-2013
Eczacı	Antalya Atatürk Devlet Hastanesi	2013- Halen
Araştırma Görevlisi	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	2014- Halen

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL-2017	56,25

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
TYL-2016-1956	Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi	2016-2018

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler: