

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

**SIÇANLARDA METİLGLİOKSAL UYGULAMASIYLA**  
**OLUŞAN EREKTİL DİSFONKSİYONA**  
**LEVOSETİRİZİN UYGULAMASININ ETKİSİ**

Kübra ERYILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2019-ANTALYA

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

**SIÇANLARDA METİLGLİOKSAL UYGULAMASIYLA**  
**OLUŞAN EREKTİL DİSFONKSİYONA**  
**LEVOSETİRİZİN UYGULAMASININ ETKİSİ**

Kübra ERYILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL**

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2019-ANTALYA

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;**

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıbbi Farmakoloji Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 14/03/2019

İmza

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL  
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Sadi S. ÖZDEM  
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN  
Süleyman Demirel 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**

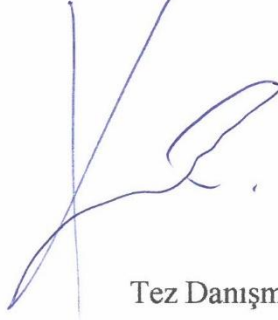
## ETİK BEYAN

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

Kübra ERYILMAZ

İmza



Tez Danışmanı

Doç. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL

İmza



## TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın yürütölmesi sırasında yoğun çalışmaları arasında bana gösterdiği sabır ve verdiği destek için danışman hocam Doç. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL'e, çalıőmalarım sırasında sağladıkları kolaylıklar için Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitü personeline, benimle ettikleri dostluk ve verdikleri destek için Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında görevli asistan arkadaşlarıma, aileme, eőime, çalışma arkadaşlarıma, tecrübeleri ve bilgileriyle bizi eğitip toplum sağlığı için daha yararlı mesleki uzmanlar haline gelmemize yardımcı olan Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma ve gerekli tüm kolaylıkları gösteren bölüm başkanımız Prof. Dr. Coőkun USTA hocama teőekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı sıçanlarda kronik metilglioksal uygulaması ile bozulan korpus kavernozum fonksiyonları üzerine levosetirizin tedavisinin etkisini araştırmaktı.

**Yöntem:** Erkek sıçanlar kontrol grubu, metilglioksal (75 mg/kg/gün, içme suyunda, 12 hafta süreyle) grubu ve levosetirizin (0,5 mg/kg/gün levosetirizin, 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 nitroprusid 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 oksid 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 levosetirizin tedavisi ile anlamlı olarak düzeldi. Ayrıca; dokulara L-NAME inkübasyonu yapılması endotelial ve nöronal gevşeme yanıtları arasındaki farkın ortadan kalkmasına neden oldu.

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

**Anahtar kelimeler:** Korpus kavernozum, levosetirizin, metilglioksal.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to investigate the effect of levocetirizine 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, Levocetirizine (0,5 mg/kg/d levocetirizine 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 methylester (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 levocetirizine treatment. Furthermore, incubation of L-NAME in tissues caused the difference between endothelial and neuronal relaxation responses to disappear.

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

**Key Words:** corpus cavernosum, levocetirizine, methylglyoxal.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	vi
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Ereksiyon Bozukluğunun Patofizyolojisi	3
2.1.1. Psikojenik Nedenler	4
2.1.2. Endokrinolojik Nedenler	4
2.1.3. Nörojenik Nedenler	4
2.1.4. Vaskülojenik Nedenler	5
2.2. Ereksiyonun Mekanizması	7
2.3. Vasküler Dokuda Nitrik Oksitin Önemi	9
2.4. İleri Glikasyon Ürünlerinin Oluşumu	12
2.4.1. Eksojenöz AGE	14
2.5. AGE ile Oluşan Zararlı Etkilerin Mekanizmaları	15
2.5.1. Reseptör Bağımlı Etki	15
2.5.2. Ekstraselüler Matriks Proteinleri ile Çapraz Bağ Oluşturma	17
2.5.3. İntraselüler Protein Glikasyonu	18
2.5.4. Lipoprotein Aracılı Mekanizmalar	19
2.6. Erektile Disfonksiyon ve AGE	20
2.7. Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanılan Ajanlar	20
2.7.1. Oral Etki Gösteren Erektogenik İlaçlar	20
2.7.2. Hormon Replasman Tedavisi	21
2.7.3. Enjeksiyon Tedavisi	22
2.7.4. Dopamin Agonistleri	22
2.7.5. $\alpha$ -Adrenoseptor Antagonistleri	23
2.8. Glikasyon ve AGE Birikiminin Yarattığı Hasara Karşı Önlem ve Tedaviler	23
2.8.1. Glikasyona Karşı Enzimatik Defans	23



2.8.2. Kalori Kısıtlaması ve Egzersiz	24
2.8.3. Glikasyon İnhibisyonu	24
2.8.4. AGE Bağlantılarını Kıran Ajanlar	26
2.8.5. AGE Yanıtlarını Modüle Ediciler	26
2.8.6. Metformin	27
2.8.7. Doğal Yiyecek Bileşenleri	28
2.9. Histamin ve Antihistaminikler	29
2.9.1. Histamin ve Diyabet	31
2.9.2. Histamin ve Aterosklerozis	32
2.9.3. H <sub>1</sub> Antihistaminikleri ve Antiinflamatuvar Etkileri	33
2.9.4. Levosetirizin	35
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>38</b>
3.1. Kullanılan Kimyasallar	38
3.2. Kullanılan Malzemeler	38
3.3. Deneysel Model	39
3.4. Deney Aşaması	39
3.5. İstatiksel Değerlendirme	41
<b>4. BULGULAR</b>	<b>42</b>
4.1. MGO ve Levosetirizin'in NO'nun Aracılık Ettiği Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi	42
4.2. L-NAME ile NOS Blokajı Yapılmış Dokularda Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtlarına MGO ve Levosetirizin'in Etkisi	42
4.3. Korpus Kavernozumda MGO ve Levosetirizin'in SNP ile Oluşturulan Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi	43
4.4. Nöronal Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Levosetirizin'in Etkisi	44
4.5. MGO ve Levosetirizin Tedavisi Alan Sıçanların CC dokusunda NOS Blokajının Nörojenik Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi	44
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>52</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>86</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b>	Ereksiyonun Moleküler Metabolizması	8
<b>Şekil 2.2.</b>	AGE Sentez Basamakları	13
<b>Şekil 2.3.</b>	Histaminin Intraselüler Etki Mekanizması	35
<b>Şekil 4.1.</b>	MGO ve Levosetirizin'in Nitrik Oksidin Aracılık Ettiği Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi	42
<b>Şekil 4.2.</b>	L-NAME ile NOS Blokajı Yapılmış Dokularda Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtlarına MGO ve Levosetirizin'in Etkisi	43
<b>Şekil 4.3.</b>	Korpus Kavernozumda MGO ve Levosetirizin'in SNP ile Oluşturulan Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi	43
<b>Şekil 4.4.</b>	Nöronal Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Levosetirizin'in Etkisi	44
<b>Şekil 4.5.</b>	MGO ve Levosetirizin Tedavisi Alan Sıçanların CC Dokusunda NOS Blokajının Nörojenik Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi	45

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>4-HNE</b>	:	4-Hidroksinonenal
<b>ACE</b>	:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ACh</b>	:	Asetilkolin
<b>ADMA</b>	:	Asimetrik Dimetil Arjinin
<b>AG</b>	:	Aminoguanidin
<b>AGE</b>	:	İleri Glikasyon Son Ürünleri
<b>AGE-R<sub>1</sub></b>	:	AGE Reseptör 1
<b>AMPK</b>	:	5' Adenozin Monofosfat Aktive Edici Protein Kinaz
<b>ALE</b>	:	İleri Lipooksidasyon Son Ürünleri
<b>ApoB</b>	:	Apolipoprotein B
<b>ARB</b>	:	Anjiotensin Reseptör Blokörü
<b>Ark.</b>	:	Arkadaşları
<b>bFGF</b>	:	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>BSA</b>	:	Bovin Serum Albumin
<b>cAMP</b>	:	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>cGMP</b>	:	Siklik Guonazin Monofosfat
<b>CNS</b>	:	Santral Sinir Sistemi
<b>DAG</b>	:	Diaçilgliserol
<b>ED</b>	:	Eretil Disfonksiyon
<b>EFS</b>	:	Elektriksel Alan Stimülasyonu

<b>eNOS</b>	:	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
<b>ERK 1/2</b>	:	Ekstraselüler Regüle Edici Kinaz
<b>ET-1</b>	:	Endotelin -1
<b>GABA</b>	:	Gamma-amino Bütirik Asit
<b>GC</b>	:	Guanilat Siklaz
<b>GLO-I</b>	:	Glioksalaz-I
<b>GLO-II</b>	:	Glioksalaz-II
<b>GTP</b>	:	Güanozin Trifosfat
<b>HDL</b>	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>ICAM-1</b>	:	Hücre İçi Adezyon Molekülü -1
<b>IL-1</b>	:	İnterlökin -1
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	:	İnterlökin -1 $\beta$
<b>IL-6</b>	:	İnterlökin -6
<b>iNOS</b>	:	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
<b>IP3</b>	:	İnositol Trifosfat
<b>LDL</b>	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>L-NAME</b>	:	N-Nitro L-Arginin Metil Ester Hidroklorid
<b>LOX-1</b>	:	Düşük Ağırlıklı Oksizde Lipoprotein Reseptör
<b>LPS</b>	:	Bakteriyel Lipopolisakkarid
<b>LTC-4</b>	:	Lökotrien C4
<b>MAPK</b>	:	Mitojen ile Aktive Edilen Protein Kinaz

<b>MCP-1</b>	:	Monosit Kemotaktik Protein
<b>MGO</b>	:	Metilglioksal
<b>MMP</b>	:	Matriks Metallo Proteinaz
<b>mRNA</b>	:	Messenger RNA
<b>NADPH</b>	:	Nikotinamid Dinükleotit Fosfat Hidrojen
<b>NANK</b>	:	Non Adrenerjik Non Kolinergic
<b>NE</b>	:	Nörepinefrin
<b>NF-Kb</b>	:	Nükleer Faktör Kappa B
<b>NO</b>	:	Nitrik Oksit
<b>NOS</b>	:	Nitrik Oksit Sentaz
<b>PAF</b>	:	Platelet Aktive Edici Faktör
<b>PDE-5</b>	:	Fosfodiesteraz Tip 5
<b>PDE-6</b>	:	Fosfodiesteraz Tip 6
<b>PDE-4</b>	:	Fosfodiesteraz Tip 4
<b>PDGF</b>	:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PGE-1</b>	:	Prostaglandin E-1
<b>PGF-2<math>\alpha</math></b>	:	Prostaglandin F2 $\alpha$
<b>RAGE</b>	:	AGE Reseptörü
<b>ROS</b>	:	Reaktif Oksijen Türevleri
<b>sGC</b>	:	Solubl Guanilat Siklaz
<b>SNP</b>	:	Sodyum Nitroprussid

<b>SOD</b>	:	Süperoksit Dismutaz
<b>STZ</b>	:	Streptozotosin
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	:	Transforme Edici Büyüme Faktörü- $\beta$
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:	Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
<b>VCAM-1</b>	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü -1
<b>VEGF</b>	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VIP</b>	:	Vazoaktif İntestinal Peptid

## 1.GİRİŞ

Ereksiyon, kavernöz düz kasların ve arteriyollerin nörotransmitter salınımla gevşemesi sonucu korpus kavernozumun (CC) kan dolmasıyla ortaya çıkmaktadır. Nitrik oksid'in (NO) seksüel stimulus sonrası endotel tabakasından ve parasempatik sinir uçlarından salınıp kavernöz düz kasları gevşeterek ereksiyon fazındaki tonusu koruyan temel nörotransmitter olduğu bilinmektedir (Knispel ve ark., 1992; Andersson ve Wagner, 1997). Penil dokudaki endotel yapısını fonksiyon kaybına uğratabilecek veya parasempatik sinir hasarı yapabilecek çeşitli klinik durumlar erektil disfonksiyon (ED) oluşumu ile sonuçlanmaktadır.

Korpus kavernozum disfonksiyonuna neden olan durumların başında diyabet gelir ve diyabetik insanların büyük çoğunluğunda major komplikasyon olarak diyabetik erektil disfonksiyon karşımıza çıkmaktadır (Bacon ve ark., 2002). Glikasyona uğrayan proteinlerin amino grubu ve şekerler ileri glikasyon son ürünleri (AGE) adı verilen zararlı bileşikler oluşturur ve hiperglisemi, hiperlipidemi gibi patolojik koşullar AGE ve AGE öncüllerinin oluşumunu hızlandırır (John ve Lamb, 1993; Bierhaus ve ark., 1998). Metilglioksal (MGO) ise glikasyon sürecinde ortaya çıkan reaktif bir AGE prekürsörüdür (Wang ve ark., 2007; Desai ve Wu, 2007; Desai ve ark., 2010). Hem kısa hem uzun dönem MGO maruziyetinin vasküler reaktiviteyi bozduğu ve diyabet benzeri komplikasyonların gelişimine neden olduğu bilinmektedir. MGO; reaktif oksijen türlerini (ROS) indükleyerek NO biyoyararlanımını azaltmasının yanısıra ve bu indüklenen ROS'un tekrardan AGE ve MGO oluşumunu hızlandırması sonucu damar ve mikroçevresinde inflamatuvar bir kısır döngüye neden olarak endotel hasarı yapmaktadır. Yaşlanma ve çeşitli hastalıklar sonucu endojen olarak oluşan AGE'lerin yanısıra dışardan hazır olarak alınan ekzojen AGE'ler de vücut dokularında birikerek zararlı etkiler ortaya çıkarmaktadır (Scheijen ve ark., 2017). Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; günümüz şartlarında MGO maruziyetinin gittikçe arttığı ve MGO birikiminin ED gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle MGO oluşumunun önlenmesi ve biriken MGO'nun zararlı etkilerini en aza indirmek için olumlu etkileri olabilecek ilaçların bulunması araştırmacıların hedefi olmuştur.

Antihistaminikler; çoğunlukla mast hücrelerinden salınan histaminin sebep olduğu inflamatuvar sitokin üretimi sonucunda vücutta meydana gelen ödem, kızarıklık, kaşıntı gibi semptomların iyileştirilmesi için kullanılan ilaçlardır (Morgan ve ark., 2005). Daha önce yapılan çalışmalar antihistaminiklerin bu etkisinin dışında insülin duyarlaştırıcı, intimal kalınlığı azaltıcı, bozulmuş aortik doku yanıtını iyileştirici, antioksidan, antiinflamatuvar ve NO biyoyararlanımını artırıcı etkileri olduğunu göstermiştir (Miyazawa ve ark., 1998; Shawky ve ark., 2014; Anbar ve ark., 2016). Bu olumlu etkilerin görüldüğü çalışmalar mevcut olsa da yeterli sayıda değildir. Literatür incelendiğinde, hiperglisemiden bağımsız olarak MGO ile oluşan ED'de levosetirizinin koruyucu etkisi olup olmadığı da bilinmemektedir. Tez projemize konu olan bu çalışmanın amacı MGO uygulamasıyla ED oluşturulmuş sıçanlarda levosetirizinin endotelial ve nöronal CC gevşemesi üzerine olumlu etki oluşturup oluşturmayacağını değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

Eretil disfonksiyon tatminkâr bir cinsel ilişki için yeterli ereksiyon durumunun kalıcı bir şekilde elde edilememesi ve sürdürülememesi olarak tanımlanmakta ve psikolojik faktörler, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom gibi komorbid durumlarla birliktelik göstermektedir (Feldman ve ark., 1994). Kardiyovasküler hastalıkların temel nedeni olan aterosklerozis ile benzer risk faktörlerini paylaşması ve penil arterin oldukça küçük damar çapına sahip olması nedeniyle ED'nin ciddi vasküler patolojilerin bir ön habercisi olabileceği de düşünülmektedir (Montorsi ve ark., 2003).

Eretil disfonksiyon ilk olarak 40 yaşın üstündeki erkekleri etkileyen yaygın bir medikal bozukluktur (Lewis ve ark., 2010) ve görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda International Consultation Committee for Sexual Medicine on Definitions/Epidemiology/Risk Factors for Sexual Dysfunction raporuna göre 40 yaşından küçük erkeklerde prevalansın % 1-10, 40-49 yaş arasında %2-9, 60- 69 yaş arasındaki erkeklerde %20-40 civarında olduğu, 70 yaş üzeri yaşlı erkeklerde oranın %50-100'e çıktığı bildirilmiştir (Bejin, 1999; Pinnock ve ark., 1999; Braun ve ark., 2000; Nicolosi ve ark., 2003,2005).

Diyabet, ED ile sıklıkla birliktelik gösteren kronik bir hastalıktır ve yapılan araştırmalarda diyabetli erkeklerdeki ED görülme sıklığının diyabetsiz erkeklere kıyasla 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Feldman ve ark., 1994). Diyabetik hastalar dışında ED'nin hiperlipidemili ve hipertansiyonlu obez hastalarda da yaygın olarak görüldüğü bilinmektedir (Maseroli ve ark., 2015; Schulster ve ark., 2017).

### 2.1. Ereksiyon Bozukluğunun Patofizyolojisi

Normal bir seksüel fonksiyon psikojenik, endokrin, vasküler ve nörojenik sistemlerin koordinasyonunu içine alan biopsikososyal bir süreç olarak tanımlanmış (Prieto, 2008), ED oluşumu da bu sistemlerde ortaya çıkan patolojilere göre çeşitli sınıflara ayrılmıştır.

### **2.1.1. Psikojenik Nedenler**

Psikojenik faktörler ED vakalarının önemli bir kısmında tek başına veya diğer organik faktörlerle birlikte yer almaktadır (Masters ve ark., 1970). Bu tip erektil fonksiyon bozukluğu yaşayan erkeklerde en önemli psikojenik faktör cinsel ilişki esnasında başarısız olma korkusuyla oluşan performans anksiyetesidir ve gelişimsel, kognitif, afektif faktörler gibi ED'yi kolaylaştıran birçok faktörden etkilenmektedir (Carson ve ark., 2005).

### **2.1.2. Endokrinolojik Nedenler**

Androjenlerin görsel uyaranla oluşan ereksiyona katkısı sınırlı olsa da seksüel arzunun gelişmesi ve uyku ilişkili ereksiyonun devam etmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Mulligan ve ark., 1993; Traish ve ark., 2003). Testesteron peniste nitrik oksid sentaz (NOS) ve fosfodiesteraz-5 (PDE5) ekspresyonunun regülasyonunda önemli bir hormon olarak görev almakta, seksüel ilgiyi ve nokturnal ereksiyonu artırmaktadır.

Hiperprolaktinemi gibi gonadotropin salıcı hormonların inhibisyonuna neden olan faktörlerin testesteron seviyelerinde azalma yaptığı ve seksüel disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir (Leonard ve ark., 1989). Ayrıca tiroid fonksiyon bozukluğunun da ED ile ilişkili olduğu, hipertiroidi durumunda artan serum östrojeni ile birlikte libidonun azaldığı hipotiroidide ise azalan testesteron sekresyonunun ve artan prolaktin seviyelerinin ED oluşmasına katkıda bulunduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Dean ve ark., 2005).

### **2.1.3. Nörojenik Nedenler**

Erektil disfonksiyon sebeplerinin %10-19 oranında nörojenik kökenli olduğu bilinmekte, iyatrojenik nedenler ve miks ED'yi de bu faktörlere dahil edersek nörolojik ED'nin prevalansının daha da yüksek olacağı tahmin edilmektedir (Abicht, 1991; Aboseif ve ark., 1997). Paraventriküler nükleus ve hipokampus, seksüel davranış ve penil ereksiyon için önemli integrasyon merkezlerdir (Sachs, 1988). Bu alanları etkileyen Parkinson hastalığı, inme, ensefalit, temporal lob epilepsisi gibi patolojik süreçler sıklıkla ED ile ilişkilendirilmektedir (Wermuth ve ark., 1992).

Kavernöz sinirler ve pelvik organlar arasındaki yakın ilişkiden dolayı bu organların cerrahi operasyonları sıklıkla ED'ye sebep olmaktadır (Walsh ve ark., 1982). Pelvik

ve kavernöz sinirlerin nöroanatomisinin yıllar içinde daha iyi anlaşılmasıyla rektum, mesane ve prostat kanserlerinin ameliyatları modifiye edilmiş ve zamanla iyatrojenik ED oranları düşmüştür. Alkolizm, vitamin eksikliği ve diyabet gibi patolojik koşulların da kavernöz sinir sonlanmalarını etkilediği ve bu durumun nörotransmitter eksikliği ile sonlandığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Saenz ve ark., 1989). Özellikle diyabette nörojenik hasara bağlı olarak NO salınmasının bozulduğu ve CC'nin yeterince gevşeyemediği bilinmektedir.

#### **2.1.4. Vaskülojenik Nedenler**

Vaskülojenik iktidarsızlığın en yaygın nedenlerinden biri yetersiz venöz kanlanmadır (Rajfer ve ark., 1988). Aterosklerozis, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, diyabet ve pelvik irradyasyon gibi risk faktörleri damar yapısında değişikliğe yol açarak penil arteriyel yetmezlik yapmakta ve ED'ye sebep olmaktadır (Jackson, 2007). Yapılan çalışmalar vaskülojenik bir ED nedeni olan hipertansiyonda ED görülme sıklığının %68'lere ulaşabildiği gösterilmiştir (Virag ve ark.,1985; Mittawae ve ark., 2006)

#### ***Ateroskleroz***

Vaskülojenik ED'nin en yaygın nedenidir (Virag ve ark., 1985). Aterosklerotik lezyonların kavernöz dokuya arteriyel kan akışını engellediği bunun da erkeklerde ED'ye neden olduğu bildirilmiştir (Michal, 1982). ED, arteriyografik olarak internal pudental lümeninin yarısından fazlasının tıkanıdığı ve penil ve kavernosol arterlerin daraldığı durumlarda oluşmaktadır (Azadzo ve ark., 1992). Aterosklerozis ise endotel hasarı, hücre migrasyonu ve düz kas hücre proliferasyonu gibi birçok morfolojik değişikliklerin sonucunda ortaya çıkmaktadır.

İlerlemiş yaş aterosklerozis gelişimi için önemli bir faktör olarak bilinmekte ve NO sentezinde ve erektil yanıtlardaki değişikliklerle korelasyon gösterdiği bilinmektedir (Garban ve ark., 1995). Örneğin, yaşlı tavşanların penislerinde yapılan bir çalışmada endotel aracılı kavernozaal gevşeme yanıtının bozulduğu gösterilmiştir (Haas ve ark., 1998).

#### ***Sigara***

Epidemiyolojik kanıtlar düzenli sigara içiminin vasküler endotel hücreler ve periferik sinirler üzerindeki etkisinden dolayı vaskülojenik ED gelişiminin majör risk

faktörlerinden biri olduğunu göstermiştir (Pittilo, 1990; Shabsigh ve ark., 1991; Ishii, 1995). Endotel ve nöronal kaynaklı NOS çeşitlerinin sigara kullanımından etkilendiği görülmüştür (Xie ve ark., 1997). Sigaranın endotele zarar verdiği ve eNOS aracılı vazodilatasyon kaybı yaptığı kanıtlanmıştır (Celermajer ve ark., 1993; Butler ve ark., 2001). Sigara kullanılan deney modellerinde yapılan çalışmalarda hem in vivo hem in vitro olarak nöronal NOS aktivasyonu incelenmiş, tütündeki yanmış bileşenlerin enzimatik blokajla nöronal NOS kaybından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Demady ve ark., 2003). Sigara metabolitleri aracılığıyla üretilen superoksit anyonlarının direkt olarak CC'deki serbest NO seviyesini düşürdüğü bilinmektedir (Orosz Z ve ark., 2007). İçicilerde artan superoksit anyonlar NO'yu peroksinitrit yolağına kaydırarak vazoaktif biyoyararlanımlığını azaltmaktadır (Peluffo ve ark., 2009). Buna ek olarak sigara içiminden sonra kanda yükselen nikotin seviyesi nikotinle indüklenen düz kas kasılması aracılığıyla penisteki sempatik tonusu artırmaktadır (Jacobs ve ark., 1993).

### ***Hipertansiyon***

Epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon varlığının ED insidansı ile korelasyon gösterdiğini ve hipertansiyonda görülen vasküler değişikliklerin ve erektil süreçteki vasküler bozuklukların ortak etmenler taşıdığını ortaya konulmuştur (Feldman ve ark., 1994; Johannes ve ark., 2000; Burchardt ve ark., 2000). Uzun süreli hipertansiyonun oksidatif strese, endotel hücre hasarlanmasına ve buna bağlı olarak CC'da arter, arteriol ve sinuzoidlerin gevşemesinde yetersizliğe sebep olabileceği gösterilmiştir (Kloner ve ark., 2007).

Yapılan deneysel bir çalışma hipertansif ratlarda endotel disfonksiyonda NO ve diğer olası mediyatörleri ön plana çıkarmış (Jin ve ark., 2008), kavernozaal striplere asetilkolin (ACh) uygulamasıyla endotel aracılı relaksasyon yanıtının önemli derecede bozuk olduğunun gösterilmesi, hipertansiyonda endotel bağımlı reaktivitenin ve NO daki azalma iddiasının doğruluğunu ortaya koymuştur (Behr-Roussel ve ark., 2002). Bir başka çalışmada ise hipertansif hastalarda endotel fonksiyonun L-arjinin (NO prekürsörü) ve ADMA (eNOS kompetitif inhibitörü) seviyeleri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (Perticone ve ark., 2005).

### ***Hiperlipidemi***

Hiperlipidemi ve ED arasındaki ilişki esasında kavernosol arteriyel yatakta aterosklerozis oluşumuyula penil arterlere gelen kan akışının azalmasına dayanmaktadır (Tanner ve ark., 1991). Yapılan araştırmalarda hiperkolestoleminin erkeklerde birçok damar yatağında endotel bağımlı gevşeme yanıtlarını bozduğunu kanıtlamış (Kugiyama ve ark., 1990), bu bozuklukların lipid düşürücü terapiler kullanılarak reversibl hale getirilebileceği görülmüştür (Leung ve ark., 1993). Ayrıca yapılan çalışmalar hiperkolestolemili ratlarda diyet kısıtlamasıyla elde edilen serum kolesterol seviyelerinin endotel ve nörojenik bağımlı kavernosol gevşeme yanıtlarını düzelttiği de bildirilmiştir (Kim ve ark., 1994).

### ***Diabetes Mellitus***

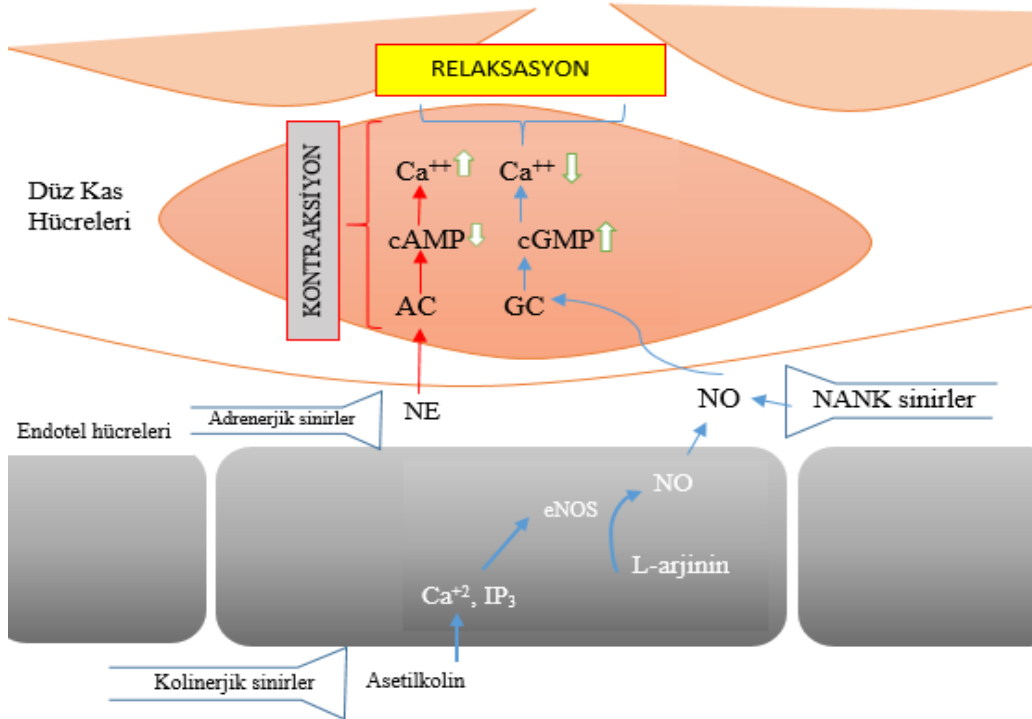
Eretil disfonksiyon diyabetik erkeklerin yarısından fazlasını etkileyen ortak bir komplikasyondur (McCulloch ve ark., 1980). Diyabete bağılı olarak oluşan ED'nin nedeni multifaktöriyeldir ve çoğu vakada parasempatik otonomik nöropati ve endotel gevşeme bozukluğuna neden olan vaskülopati (NO salınmasında yetersizlik) bulunmaktadır. Ayrıca yaşlanma, sigara, sedanter yaşam ve hipogonadizm gibi diyabetli erkeklerde bulunan ek risk faktörleri de endotel gevşemesinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır (Xie Y ve ark., 1997; Marin ve ark., 1999). Diğer taraftan zayıf glisemik kontrol sonucu oluşan AGE ler veya ilerlemiş yaş, elastik sinuzoidal dokuda hasara, ROS üretiminin artmasına ve NO üretiminin azalmasına neden olmakta ve böylece kaverno dokunun gevşemesi bozulmaktadır (Jiaan ve ark., 1995; Seftel ve ark., 1997; Burchardt ve ark., 2000).

## **2.2. Ereksiyonun Mekanizması**

Ereksiyon otonomik ve somatik penil afferentlerin rol oynadığı, görsel, kokusal, imgesel stimulanların supraspinal etkileri tarafından başlatılabilen bir spinal reflektir (Andersson, 2011). Penil ereksiyon artmış arteriyel kan akışı ve kısıtlanmış venöz çıkışı içeren CC düz kas relaksasyonu ile koordineli hemodinamik bir süreçtir (Andersson ve ark., 1997). Bu sürecin genellikle nöroregülatör kontrolün altında olduğu kabul edilse de (Bush ve ark., 1992a, 1992b; Holmsquit ve ark., 1991a, 1991b, 1992, 1993) lokal olarak endotelden veya düz kastan salınan mediyatörler de ereksiyonun başlamasında ve sürdürülmesinde rol alırlar (Knispel ve ark., 1991.1992; Burnett ve ark., 1992)

Ereksiyon oluşması için gerekli en önemli nörotransmitter NO'dur ve son zamanlarda penil ereksiyon fizyolojisinde temel rol oynadığı saptanmıştır (Burnett ve ark., 1992). NO, CC'deki non adrenerjik non kolinerjik (NANK) sinir uçlarından nöronal stimülüse yanıt olarak, endotelden ise parasempatik endotelial sinir uçlarından salınan ACh'ye yanıt olarak ve korporal sinüzoidlerde artmış kan akışının oluşturduğu shear strese bağlı olarak salınır (Burnett ve ark., 1995; Steers, 2000).

NOS ise L-arjininden NO ve L- sitrüllin oluşumunu katalizleyen bir enzimdir. NOS endotelde (eNOS) ve nöronal (nNOS) dokuda tespit edilmiştir (Hurt ve ark., 2002). Elde edilen bilgiler ışığında nNOS un ereksiyonu başlattığı eNOS un da NO üretiminin sürdürülmesi ve maksimal ereksiyonun devamını sağladığı sonucuna ulaşılmıştır.



**Şekil 2.1** Ereksiyonun moleküler mekanizması

Korporal dokuda endotel ve nöral kaynaklı olarak salınan NO düz kas hücre membranına diffüzyonla girer ve guanozin trifosfat (GTP) tan siklik guanozinmonofosfatı (cGMP) oluşturan solubl guanilat siklazı (GC) aktive eder (Şekil 2.1). cGMP bağımlı proteinkinaz aktive olunca düz kas hücre membranındaki potasyum kanalları aracılığıyla membran hiperpolarize duruma geçer ve endoplazmik retikuluma kalsiyum girişi olur (Burnett ve ark., 1995; Steers, 2000).

Bu hiperpolarizasyon aynı zamanda CC düz kas membranında kalsiyum kanallarının blokajını sağlar ve azalan hücre içi kalsiyum girişi düz kas gevşemesine aracılık eder. Vazoaktif intestinal peptid (VIP), prostaglandin E-1 (PGE-1) gibi diğer nörotransmitterler de farklı muskuler reseptörlerle etkileşerek siklik adenozin monofosfat (cAMP) yi artırır ve hücre içi kalsiyumu azaltırlar ve böylece relaksasyon oluşur (Steers, 2000; Lue, 2000). Bu relaksasyon yanıtı arter ve arteriyollerin gevşemesine ve korporal sinüslere sistolik ve diyastolik fazlarda kan akışının artmasına neden olur. Kan akışının artışıyla birlikte kavernal sinüsler genişler (Lue, 2000) ve bu olaya bağlı olarak tunika albuginea ve periferal sinuzoidlerin arasında kalan subtunical venöz pleksusların baskılanmasıyla penisten venöz kan akımı azalır (Fournier ve ark., 1987).

Nörepinefrin (NE), endothelin-1 (ET-1), prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  (PGF-2 $\alpha$ ) gibi diğer transmitterler ise düz kas reseptörlerini aktive ederek inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) seviyelerini ve fosfolipaz-C aracılı yolak üzerinden diaçilgliserolün (DAG) intraselüler seviyelerini artırır (Steers, 2000; Andersson ve ark., 2003; Dean ve ark., 2005). Bu messengerların seviyesinin artması hücre içi depolardan kalsiyum serbestleşmesine ve kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre dışından kalsiyum girişini artmasına neden olur. Hücre içinde artan kalsiyum ise kalmoduline bağlanarak myozin hafif zincir kinazı aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir.

Ereksiyon kontrolünde birçok transmitterin rolü vardır (Andersson, 2011). Bunlar arasında dopamin, ACh, oksitosin ve adrenokortikotropin gibi peptidler destekleyici olarak, serotonin destekleyici ve inhibitör, enkefalinler ise inhibitör olarak rol oynar. Bu gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki denge korpus kavernozumdaki düz kasların kontraksiyon derecesini kontrol eder ve penisin işlevsel durumunu belirler.

Kavernosal düz kas gevşemesi göz önüne alındığında NANK sinirler aracılı NO salınımı en önemli mekanizma olarak olduğu geniş çevrelerce kabul edilmiştir (Bush ve ark., 1992a, 1992b; Holmsquit ve ark., 1991a, 1991b, 1992, 1993).

### **2.3. Vasküler Dokuda Nitrik Oksitin Önemi**

NO, vasküler tonusun düzenlenmesinde, platelet agregasyonunun inhibisyonunda ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu inhibisyonunda önemli rol oynar (Vallance ve

ark., 1989; Vanhouette 1989). Hipertansiyon (Panza ve ark., 1990; Linder ve ark., 1990), dislipidemi (Creager ve ark., 1990; Gilligan ve ark., 1994), diyabetes mellitus (McVeigh ve ark., 1992; Ting ve ark., 1996; Clarkson ve ark., 1996) ve koroner arter hastalıkları (Zeiber ve ark., 1993; Levine ve ark., 1996) gibi durumlarda bozulmuş endotel bağımlı yanıtın ön plana çıktığı bilinmektedir. eNOS geni silinmiş farelerde hipertansiyon, vasküler remodeling ve aterosklerotik lezyonlar görülmüş (Huang ve ark., 1995; Rudic ve ark.,1998; Moroi ve ark., 1998), bu bulgudan yola çıkılarak endotel disfonksiyonun insanlarda ateroskleroz ve diğer vasküler hastalıkların öncül bileşeni olduğu kanısına varılmıştır (Ross, 1999). Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde endotel disfonksiyonun birkaç olası mekanizması vardır ve bunlar arasında azalmış NO biyoyararlanımı (azalmış NO üretimi ve/veya artmış NO inaktivasyonu) endotel disfonksiyonunun en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Endotel kaynaklı vazodilatörler (özellikle de NO) ve ROS arasındaki denge endotel fonksiyonunu modüle etmekte ve bunlar arasında oluşan dengesizlik ise NO'nun inaktivasyonu aracılığıyla endotel disfonksiyona sebep olmaktadır.

Penil doku ise oldukça yaygın sinir ağları tarafından donatılmış ve geniş bir endotel sistemi bulunan vasküler bir yapıdan oluşmaktadır (Gonzalez ve ark., 2001). Bu endotelial sistem doğal bir NO deposudur ve nNOS ve eNOS u seviyelerini düşürecek herhangi bir hastalık süreci erektil fonksiyonun azalmasına sebep olmaktadır. nNOS seviyelerindeki azalmanın genelde iyatrojenik nedenler (prostatik veya pelvik cerrahi müdahalenin sonucu) veya irradyasyona bağlı olarak oluştuğu (Maas ve ark., 2002) eNOS'taki azalmanın ise daha çok kardiyovasküler hastalıklar ve endotel disfonksiyon ile birlikte olduğu bilinmektedir.

Daha önce belirtildiği gibi ED diyabet, hipertansiyon, aterosklerozis gibi vasküler patofizyolojik durumlarda sıklıkla birliktelik göstermektedir (Solomon ve ark., 2006; Stuckey ve ark., 2007). Bu koşullarda NO azalmasına bağlı olarak arteriyal düz kas hücrelerin gevşeme yanıtı bozulmakta ve korporaya gelen yetersiz kan akışı sonucu olarak ED ortaya çıkmaktadır (Joannides ve ark., 1995; Meredith ve ark., 1996). Alloxan verilerek diyabet oluşturulmuş ratlar üzerine yapılan bir deneyde eNOS aktivitesi ve ekspresyonu denekler 4-5 haftalık olduğunda bile belirgin bir biçimde azalış göstermiştir (Akingba ve Burnett, 2001). nNOS aktivitesi ve ekspresyonunun ise 10. haftadan sonra anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgulardan yola



çıkarak eNOS ve nNOS kaynaklı NO in diyabet gibi kronik hastalıklara nNOS tan daha duyarlı olabileceği düşünülmüştür. Başka bir araştırmada ise insülin dirençli obez Zucker ratlar nNOS aracılı yanıtlar açısından incelenmiş (Sanchez ve ark., 2012), NANK koşullar altında elektriksel alan stimülasyonu (EFS) uygulanan penis dokuda gevşeme yanıtının obez ratlarda azaldığı görülmüştür. Yine bu çalışmada aposinin (NADPH oksidaz inhibitörü) uygulanan obez ratlarda EFS nitrojenik gevşeme yanıtının iyileştiği bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar artmış ROS'un NO üretimini ve biyoyararlanımını azaltarak endotel ve erektil fonksiyona hasar verdiğini ortaya koymuştur (Ross, 1999). Çeşitli ROS türleri arasında süperoksid ve hidroksil gibi serbest radikaller ve hidrojen peroksit gibi non-radikal bileşikler bulunmaktadır. ROS üretimi non-enzimatik yollar veya nikotinamid dinükleotit fosfat hidrojen (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz, un-coupled eNOS sentaz, sitokrom P450 gibi enzimatik sistemler aracılığıyla olmaktadır. Mevcut ROS kaynakları arasında en önemlisi olan NADPH oksidazın intravasküler olarak indüklenebilen bir kaynak olduğu birçok vasküler hastalık (diyabet dahil) hayvan modelinde gösterilmiştir (Kim ve ark., 1997; Keegan ve ark., 1999; Ushiyama ve ark., 2004; Burnett ve ark., 2006). Erektile disfonksiyonu olan tip 2 diyabetli erkeklerde yapılan bir araştırmada diyabetik gruptan elde edilen erektil dokuda eNOS ve nNOS monomer/dimerlerinin belirgin bir biçimde azaldığı, NADPH oksidazın katalitik alt ünitesi gp91<sup>phox</sup> un, NO ve süperoksid tepkimesi ürünü peroksinitritin, oksidatif stres indükleyicisi lipid peroksidasyon ürünü 4-hidroksinonenal (4-HNE) nin seviyelerinin anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür (Musicki ve Burnett, 2017).

Diyabetik koşullar altında birçok ROS kaynağı tanımlanmıştır (Leahly,2005) ve bunlardan biri de AGE'lerdir. AGE'ler diyabetik hiperglisemik durumlarda oluşumu artan heterojenöz bileşiklerdir. Hasar verici potansiyeli olan AGE'lerin diyabet komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Tip 1 diyabetik kişilerde ciltteki AGE seviyelerinin diyabetik nefropati, diyabetik nöropati progresyonu arasında korelasyon bulunmuştur (Genuth ve ark., 2015). Glukoz kaynaklı AGE'lerin endotel disfonksiyon yapısı yapmayacağını araştırmak için yapılan bir çalışmada tavşanlara glukoz tarafından modifiye edilmiş albumin (AGE-

Glu) uygulanmış ve aortlarında endotel bağımlı vazorelaksasyon yanıtının bozulduğu gösterilmiştir (Xu ve ark., 2003).

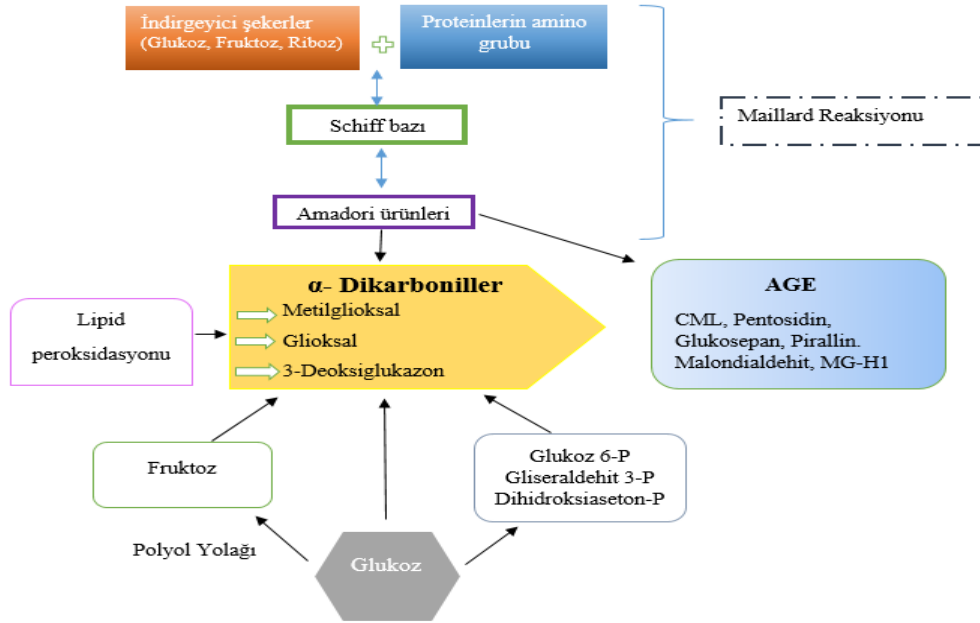
Metilglioksal ise başlıca glikolizis yolağından elde edilen oldukça reaktif elektrofilik bir dikarbonildir (Thornalley, 1996; Desai ve Wu, 2007; Kalapos, 2008). AGE'nin majör prekürsörü olarak işlev gören bu bileşiğin plazma seviyelerinin diyabetik hastalarda yüksek olduğu görülmüş ve bu bulgu MGO'in diyabette klinik ve patolojik olarak önemini ortaya koymuştur (McLellan ve ark., 1994; Wang ve ark., 2007). MGO'nun çeşitli hücre tiplerinde oksidatif stresi indüklediğini gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Desai ve ark., 2010). Rat aortlarında yapılan bir çalışmada MGO ile inkübe edilen dokularda superoksit üretiminin arttığı görülmüştür. Wistar ve Goto-Kakizaki (GK) ratlarda yapılan bir başka çalışmada ise 3 ay boyunca içme suyunda MGO alan hayvanların dokuları incelenmiş (Sena ve ark., 2012), Wistar ratlarda oksidatif stres markerlarının 3 kat arttığı ve bununla ilişkili olarak NO bağımlı vazorelaksasyon yanıtının bozulduğu gösterilmiştir. GK ratlarda ise endotel fonksiyonunun bozulduğu, oksidatif stres ve AGE birikiminin anlamlı olarak arttığı ve NO biyoyararlanımının azaldığı bildirilmiştir.

#### **2.4. İleri Glikasyon Ürünlerinin Oluşumu**

AGE'ler glikasyon, oksidasyon, karbonilasyon olarak adlandırılan 3 ayrı yolağın kombinasyonuyla oluşan heterojenöz yapıda olan gruplardır (Jaisson ve ark., 2010) (Şekil 2.2). AGE oluşumunun bilinen en klasik mekanizması glukoz veya indirgeyici şekerle ve proteinlerin amino grupları arasında gerçekleşen yavaş Maillard reaksiyonudur. İndirgeyici şekerlerin karbonil grubu ve proteinlerin amino grupları arasındaki etkileşim sonucu birkaç saat içinde Schiff bazları, Schiff bazlarının intramoleküler olarak yeniden düzenlenmesiyle daha stabil Amadori ürünleri oluşur. Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar geçen evreler geri dönüşümlü iken bundan sonraki evreler geri dönüşümsüzdür. Glikalize hemoglobin (HbA1c) DM teşhisinde ve kan şekeri regülasyonunda sıklıkla kullanılan bir Amadori ürünü örneğidir. Amadori ürünlerinin yavaş oksidasyon süreci reaktif karbonil gruplarının oluşmasına yol açar ve bu aşamadan sonra AGE'lerin oluşması haftalar hatta aylar içerisinde gerçekleşir. Bu glikooksidasyon sürecinde en iyi bilinen AGE'ler pentosidin, N-karboksimetillizin (CML) ve glukosepandır (Monnier ve ark., 2006).

AGE oluşumundan sorumlu diğer bir yolak ise lipid peroksidasyon yolağıdır (Jaisson ve ark., 2010). Bu yolak diğerlerine göre daha hızlı çalışmakta ve ROS'lar lipidleri oksidasyon etkisi altında reaktif karbonil bileşiklere çevirmekte, bu dönüşüm de AGE oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Malondialdehit bu yolakta oluşan bir AGE olarak bilinmekte ve hem intraselüler hemde ekstraselüler olarak üretilebilmektedir.

Hücre içi glikoliz yolağında ise glukoz reaktif karbonil bileşiklere dönüştürülmektedir ve en iyi bilinen örneği MGO'dur. Reaktif karbonil bileşikler ve proteinlerin kimyasal etkileşimi ise AGE'lerin oluşumu ile sonuçlanmaktadır (örneğin; MG-H<sub>1</sub> (metilglioksal kaynaklı hidroimidazon))



Şekil 2.2 AGE sentez basamakları

Diyabetteki hiperglisemik durumun AGE oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (Cartledge ve ark., 2001). Oluşan AGE'ler vasküler kollajen ile kovalent bağ yaparak vasküler kalınlaşmaya, elastisite azalmasına, endotel disfonksiyonuna, ateroskleroza yol açmakta ve böylece diyabet komplikasyonları ortaya çıkmaktadır (Singh ve ark., 2001). AGE ürünleri diyabetik hastaların CC'lerinde yüksek seviyelerde bulunmakta ve bu da AGE'nin bu dokuya spesifik bir etkisinin olabileceğini telkin etmektedir (Giuseppe ve ark., 2006). AGE'lerin serbest oksijen radikalleri üreterek hücre hasarını indüklediği, NO'yu azalttığı ve bunun sonucunda cGMP nin azalmasıyla bozulmuş düz kas relaksasyon yanıtı ortaya çıkararak diyabetik ED patofizyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. AGE'ler ayrıca kaverno düz kas

hücrelerindeki farklı iyon kanalları (özellikle düz kas gevşemesinde rol alan potasyum kanalları) ve reseptörlerle de moleküler seviyede etkileşmekte potasyum kanallarında oluşan bir hasar diyabetik ED'a neden olabilmektedir. Ayrıca bir AGE ürünü olan pentosidin ile yapılan çalışmada diyabetik hastaların kavernozaal penil dokularında pentosidin depolanmasının fazla olduğu ve dokuların eNOS içeriğinin azaldığı bulunmuştur (Seftel ve ark., 1997).

Metilglioksal temelde glikoliz sırasında oluşan oldukça reaktif olması nedeniyle bilinen en zararlı AGE öncül bileşiktir. MGO ve diğer dikarbonillerin (glioksal (GO), 3-deoksiglukazon) düzeyinin yükselmesi diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıklarda karbonil aşırı yüklenmesi ve strese neden olmakta, ayrıca AGE'nin temel prekürsörü olan MGO'nun yaşlanma sürecinde de rolü olduğu bilinmektedir. (Baynes ve Thorpe, 1999,2000; Yu, 2001; Kuhla ve ark., 2005; Chang ve Wu 2006; Desai ve ark., 2007,2008). Reaktif  $\alpha$ -oksoaldehidlerden olan MGO'nun iyi glisemik kontrolün sağlandığı koşullarda bile (HbA1c %8'in altında iken) diyabetik komplikasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir (Turk, 2010). Bu durumun nedeni tam olarak anlaşılacakla birlikte karbonil stresin bir dizi inflamatuvar reaksiyonu aktive ettiği ve böylece diyabette vasküler hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Aşırı MGO oluşumu ROS üretimini artırır ve oksidatif stresi tetikler (Brouwers ve ark., 2010). Yüksek glikoz ve MGO verilmiş ratlarda yapılan bir deneyde hayvanların mezenterik arterlerinden NO-bağımlı gevşeme yanıtının azaldığı, endotel hücrelerde MG-H<sub>1</sub> seviyelerinin arttığı, oksidatif stres markerı nitrozinin 8 katına çıktığı görülmüştür.

#### **2.4.1. Eksojenöz AGE**

Yiyecekler önemli AGE kaynakları arasında yer alır (Uribarri ve ark., 2010). Yiyecek kaynaklı vücuda alınan AGE'ler glikotoksinler adıyla da anılırlar. AGE'ler yiyecekler pişirilirken özellikle de protein ve yağ açısından zengin besinler yüksek ısıya maruz kalıp kahverengileştiği zaman oluşmaktadır. Kısa süre harlı ateşte bırakmak, besinlere kuru sıcak uygulanması, kızartma, ızgara, kavurma gibi işlemlere tabi tutmak besinlerde daha fazla AGE oluşumuna sebep olmaktadır. Buğulamak, kaynatmak, kendi suyu ile pişirmek, uzun süre düşük ısıda tutarak pişirmek ise daha sağlıklı yöntemlerdir. Ayrıca anne sütünün hazır piyasa sütlerinden

70 kat daha az CML içerdiği ve anne sütü içen çocuklarda diğerlerine göre plazma CML seviyelerinin daha düşük olduğu bilinmektedir (Sebeková ve ark., 2008).

Tütün yapraklarının kurutulması esnasında oluşan AGE'ler de ekzojen AGE kaynakları arasında sayılabilmekte ve bu zararlı bileşikler sigara içimi ve sigara dumanı solunmasıyla vücuda girmektedir (Nicholl ve Bucala, 1998).

İki kat fazla MGO (AGE kaynağı olarak) içeren diyetle beslenen farelerde yapılan bir çalışmada, daha fazla AGE birikimi, artmış insülin direnci, vertebralarda kortikal kalınlık artışı ve vertebral plaklarda ektopik kalsifikasyon görülmüştür (Illien-Jünger ve ark., 2015). Bunun aksine AGE içeriği %50 oranında azaltılmış diyetle beslenen farelerin dokularında regüler diyetle beslenenlere kıyasla AGE birikiminin azaldığı, insülin direncine daha az oranda rastlandığı, albüminüri ve glomerülosklerozun azaldığı ve bu hayvanların yaşam sürelerinin arttığı gösterilmiştir (Cai et al., 2007).

Dolaşımdaki AGE seviyeleri endojen AGE üretimi, eksojen alım, enzimatik klirens ve renal ekskresyon arasındaki denge tarafından belirlenmekte, AGE birikimini önleyen mekanizmalar ve AGE detoksifikasyonunun bozulduğu yaşlılık gibi koşullarda AGE birikimi hızlanarak zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır (Prasad ve ark. 2014).

## **2.5. AGE ile Oluşan Zararlı Etkilerin Mekanizmaları**

AGE'ler dokular üzerindeki zararlı etkilerini birçok mekanizma üzerinden gerçekleştirirler.

### **2.5.1. Reseptör Bağımlı Etki**

#### ***RAGE (Receptor Advanced Glycation End Product) Aracılı Etki***

AGE'lerin hücresele reseptörleriyle etkileşimi diyabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir role sahiptir (Han ve ark., 2013). AGE etkisine aracılık eden reseptörlerden ilk tanımlanmış olanı RAGE'lerdir. Bununla birlikte lactoferrin, receptor type I ve II, OST-48, 80 K-H fosfo protein, galectin 3 ve CD36 da AGE reseptörleri arasında yer almaktadır (Vlassara ve ark., 1995; Thornalley, 1998; Ohgami ve ark., 2002). RAGE düz kas hücrelerinde, makrofajlarda, endotel hücrelerde ve astrositlerde bulunan hücre yüzey moleküllerinin immünoglobulin süper ailesine bağlı multiligand bir reseptördür.

RAGE aracılığıyla hücrelerde ve dokularda birçok zararlı etki meydana gelmektedir. Örneğin, ekstraselüler matrikse heparin sülfat bağlanması AGE ile bozulmakta ve bunun sonucunda oluşan anyonik alan kaybı ile endotelin makromoleküllere geçirgenliği artmaktadır. RAGE'ler ayrıca monositlerin hücre duvarına göç etmesine neden olmakta ve bunun sonucunda intravasküler lipid birikimi oluşmakta, endotel progenitör hücrelerin migrasyonu önlenmekte ayrıca apoptozisi de kolaylaşmaktadır. (Barlovic ve ark., 2011). Bunlarla beraber damar yapısında AGE-RAGE etkileşiminin esas patojenik sonucu intraselüler ROS'un indüklenmesidir (Yan ve ark., 1994). Bu etkisini majör intravasküler ROS kaynağı olan NADPH oksidaz üzerinden gerçekleştirir. NADPH oksidazın çeşitli ajanlarla inaktive edildiği durumlarda dokunun AGE yanıtı değişmektedir (Wautier ve ark., 2001). Yapılan bir çalışmada NADPH oksidazın alt ünitesi olan gp91<sup>phox</sup> 'i silinen farelerden elde edilen makrofajlar AGE ile uyarıldığında doku faktörü sentezinde artış gerçekleşmemiş yani pro-koagülant inflamatuvar yanıtlar oluşmamıştır. AGE'ler RAGE aracılığıyla inflamasyon, apoptozis ve stres yanıtı gibi birçok biyolojik sürecin anahtar transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B üretimini uyarmakta ve böylece inflamasyon, bağışıklık, ateroskleroz gibi durumlarla bir hayli ilişkili olan birçok genin transkripsiyonel aktivasyonu gerçekleşmektedir (Hall ve ark., 2006). Bunlar arasında ET-1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interlökin 1,6 (IL-1, IL-6) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler, vasküler hücre adezyon molekülü - 1 (VCAM-1) ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon molekülleri sayılabilir. AGE-RAGE etkileşimi bu genlerin aktivasyonunu p21ras, mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK), PI3K, cdc42/rac, Jak/STAT, NADPH oksidaz gibi birçok intraselüler sinyal transdüksiyon yolağı üzerinden gerçekleştirmektedir (Schmidt ve ark., 1995; Lander ve ark., 1997; Bierhaus ve ark., 1997). Sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, ekstraselüler matrix bileşenlerinin artmış düzeyleri hücre proliferasyonunu tetiklemektedir (Ross, 1993; Hedin ve ark., 2004). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) de embriyonik gelişimde, yara iyileşmesinde, aterosklerotik plak oluşumu gibi birçok patofizyolojik durumda rol oynamakta, PDGF'nin spesifik reseptörü olan PDGFR nin  $\beta$  zincirine AGE bağlanması sonucunda hücrenin mitojenik aktivitesi değişmektedir (Cantero ve ark., 2007). Streptozotosin (STZ) diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada aşırı MGO ve

GO'nun bu hayvanlarda fazla miktarda ortamda bulunması ile aort aterosklerotik lezyonundaki düz kas hücrelerinde PDGFR tirozin fosforilasyonu ve ekstraselüler regüle edici kinaz (ERK1/2) aktivasyonu inhibe olmuş böylece düz kas hücre proliferasyonu bloke olmuştur. Bu da fibröz cap'ın kalınlığının azalmasına ve plak rüptürüne yatkınlığa yol açarak diyabette oluşan aterosklerotik komplikasyonları kolaylaştırmıştır.

Yapılan çalışmalar RAGE'nin diyabette, kardiyovasküler hastalıklarda ve nörodejeneratif hastalıklardaki kritik rolünü ortaya koymuştur. Yüksek miktarda RAGE üreten hücre tiplerinin RAGE bağımlı hasar oluşturmaya daha eğilimli olduğu bulunmuştur. RAGE'si silinmiş farelerde yapılan çalışmalarda ise farelerin AGE birikiminin yıkıcı etkilerine karşı daha dirençli hale geldiği görülmüştür (Ramasamy ve ark., 2016).

#### ***AGE-R<sub>1</sub>, AGE-R<sub>3</sub>/Galectin 3 Aracılı Etki***

RAGE'nin NF-κB aktivasyonu üzerinden inflamatuvar yanıtlara aracılık ettiği bilinmektedir. Farklı AGE reseptör tiplerinden olan AGE-R1 ve AGE-R3/Galectin3 ise RAGE ye zıt etkiler gösterir (Lu ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada AGE-R1 reseptörünün protein p66Shc fosforilasyonunu baskılayarak pro-inflamatuvar yanıtları azalttığı gösterilmiş ve AGE-R1 aşırı eksprese olması hücreyi oksidatif hasara ve hücre hasarlanmasına karşı dirençli hale getirmiştir (Pugliese ve ark., 2001; Cai ve ark., 2012; Menini ve ark., 2013). Buna ek olarak AGE-R1'in artmış ekspresyonunun AGE ile oluşan NF-κB aktivitesini ve MAPK1/2 fosforilasyonunu baskıladığı ve AGE degradasyonuna sebep olduğu da gösterilmiştir (Cai ve ark., 2006).

#### **2.5.2. Ekstraselüler Matriks Proteinleri ile Çapraz Bağ Oluşturma**

Ekstraselüler proteinlerin spontan glikasyonunun en önemli sonuçlarından birisi kollajen ve elastin çapraz bağlanmasıdır (Semba ve ark., 2015). Bu olay sonucunda ekstraselüler matriksin elastikiyeti bozulur ve bundan özellikle kan damarlarının işlevsel özellikleri etkilenir. Bununla uyumlu olarak yaşlı insanlarda arteriyel sertlik ve hipertansiyon ile CML'nin serum seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Düşük düzeyde glikasyon, proteinlerin proteolitik sindirime duyarlılığı artırırken, ileri derecede glikasyon protein sindirilebilirliğini azaltmaktadır. Elastin, CML formları tarafından modifikasyona uğradığında nötrofil elastaz tarafından sindirilmeye dirençli hale gelmektedir (Yoshinaga ve ark., 2012). Kollajenaz ise ileri

derecede glikasyona uğramış kollajeni degrade edememektedir (Nowotny ve Grune, 2014). İnsanlardan kıkırdak dokusunda yapılan bir çalışmada yaşa bağlı pentosidin içeriği artışı ile matriks metalloproteinaz (MMP) tarafından gerçekleştirilen doku degradasyonu azalması arasında ters korelasyon bulunmuştur (DeGroot ve ark., 2001). Bu bulgular glikasyon sonucu ortaya çıkan proteoliz bozukluğunun progresif insolubizasyon, sertlik ve ekstraselüler matriksin sarılaşmasından sorumlu olduğunu telkin etmiştir. Ekstraselüler matriks proteinlerinin glikasyonu ile birlikte bu proteinlerin sentez ve degradasyonu arasındaki bozulmuş dengenin cilt yaşlanmasından özellikle de yaşla birlikte cildin sertliğindeki artıştan da sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Pageon ve ark., 2014).

Kollajenin çapraz bağlanması onun mekanik özelliklerinin değişmesinde ve doku farklılaşmasında anahtar rol oynamaktadır. Vasküler duvarların kollajeninde AGE oluşumu birçok organın yapısal ve fonksiyonel olarak bozulmasına sebep olmakta, (Ulrichand ve Cerami, 2001) bazal membran kalınlaşması ve plak oluşumu organ hasarında temel nedeni oluşturmaktadır.

Yapılan bir çalışmada penil protezli bireylerden ve yaşlı kadavradan alınan CC ve tunika albuginea doku örnekleri incelenmiş ve kadavradan alınan doku örneklerinde bir AGE ürünü olan pentosidinin içeriği oldukça yüksek bulunmuş ve kollajen turnoverinin bozulduğu saptanmıştır. Bu sonuç AGE ürünlerinin oluşumunun ve kollajen ile çapraz bağlanmasının yaşlı insanlardaki ED görülme sıklığındaki artışı açıklayabileceğini telkin etmektedir. (Jiaan ve ark., 1995)

### **2.5.3. İntraselüler Protein Glikasyonu**

Glikasyon intraselüler proteinleri de etkilemektedir (Giardino ve ark., 1994). Örneğin temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) hiperglisemiye maruz kalan endotel hücrelerde glikasyona uğramakta ve bu olay hücrenin vasküler fonksiyonunu değiştirmekte ve endotel hücrenin mitojenik aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca, intraselüler AGE oluşumu, eNOS mRNA degradasyonunu artırarak ve eNOS uncouplingini indükleyerek eNOS seviyelerini azaltmaktadır. Bu etkilerin tamamı vasküler reaktiviteyi bozmakta ve vasküler düz kasta NO'in anti-proliferatif etkisini bloke ederek aterosklerozise sebep olmaktadır (Soro-Paavonen ve ark., 2010). Katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler de



glukasyonla değişime uğramakta ve bu enzimlerin inaktive olması oksidatif stresin indüklenmesine katkıda bulunmaktadır (Wu ve Juurlink, 2002; Bakala ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada bir amadori ürünü olan glukozile hemoglobin (GHb) ratlara uygulanmış ve bu hayvanlardan elde edilen CC'lerde endotel aracılı NO gevşeme yanıtının anlamlı derecede bozulduğu görülmüştür (Cartledge ve ark., 2001).

NO azalmasının bir başka mekanizmasının da ileri glukasyon reaksiyonları sırasında oluşan serbest radikallerin NO radikali ile direkt etkileşmesi olduğu tahmin edilmektedir. Bu konuda yapılan kapsamlı bir çalışmada protein modifikasyonlarının NO aktivitesini modüle edebildiği ve Amadori ürünlerinden AGE oluşumu sırasında ortaya çıkan ara ürünlerin hızlıca NO ile etkileşime girerek NO'ı azaltıcı yönde etki gösterdiği saptanmıştır (Bucala ve ark., 1991).

#### **2.5.4. Lipoprotein Aracılı Mekanizmalar**

Proteinlerin ve lipoproteinlerin glukasyonu moleküler konformasyonlarını, enzimatik aktivitelerini, degradasyona uğrama kapasitelerini ve reseptörler tarafından tanınabilirliğini değiştirmektedir (Steinbrecher ve Witztum, 1984; Brownlee ve ark., 1985,1986,1988; Bucala ve ark., 1991; Giardino ve ark., 1996).

Lipoprotein aracılı mekanizmalar arasında düşük dansiteli proteinin (LDL) glukasyonu en çok ilgi çeken konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Glukasyon süreci hem apolipoprotein B (ApoB) (Bucala ve ark., 1995) hem de fosfolipid (Bucala ve ark., 1993) komponentlerinde gerçekleşmekte, bunun sonucu olarak da LDL'nin oksidatif modifikasyona uğrama duyarlılığı artmakta ve klirensinde değişiklik oluşmaktadır (Bucala ve ark., 1994). Diyabetik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda bu hastaların normal kişilere göre artmış AGE-LDL seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. ApoB, LDL nin spesifik reseptörlerce tanınmasını sağlayan en önemli yüzey proteindir ve yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda AGE-ApoB oranının normal hastalara göre 4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Glukalize LDL, spesifik LDL reseptörleri tarafından daha az tanınmakta ve bu LDL'lerin makrofaj yüzeyindeki scavenger reseptörlere (non-spesifik reseptörler) bağlanması artmaktadır (Steinbrecher ve Witztum, 1984). Bunun sonucunda glukalize LDL'lerin makrofajlar ve aortik intima hücrelerine up take'leri artmakta ve aterosklerotik plak oluşumunun öncüsü olan köpük hücrelerinin oluşumu kolaylaşmaktadır (Steinberg, 2002).

Bununla uyumlu olarak Japonya’da ED şikayeti ile hastaneye gelen 67 hastada yapılan bir çalışmada ise erektil (EHS) skoru düşük olan kişilerde karotid arter plağı görülme oranları yüksek bulunmuştur (Hayashi ve ark., 2018).

## **2.6. Eretil Disfonksiyon ve AGE**

AGE’lerin üretimi ve birikimi yaş ve diyabet ilişkili artan ED riski için olası bir neden olarak düşünülmektedir (Jiaan ve ark., 1995; Seftel ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada yaşlı ve diyabetik hastaların kavernoöz dokularında pentosidin ile çapraz bağlı protein içeriği incelenmiş, ilginç olarak diyabetik kişilerin kavernoöz dokularında AGE içeriğinin serumdan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular özellikle kavernoöz kollajen fiberlerinin AGE birikimi için uygun bir zemin oluşturduğunu telkin etmiştir.

AGE’ler fiziksel olarak erektil dokunun genişlemesini azaltarak, oksidatif hücre hasarı oluşturarak, direkt cGMP biyoyararlanımını azaltarak, NO seviyesini düşürerek (Cartledge ve ark., 2001) ve bunlara ek olarak potasyum kanalları başta olmak üzere farklı iyon kanalını ve reseptörleri etkileyerek gevşeme yanıtlarını değiştirmekte ve ED’ye neden olmaktadır (Thorve ve ark., 2011).

## **2.7. Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Kullanılan Ajanlar**

### **2.7.1. Oral Etki Gösteren Eretojenik İlaçlar**

#### ***Sildenafil***

Sildenafil son yıllarda ED tedavisinde kullanılan bir oral PDE-5 inhibitörüdür (Boulton ve ark., 2001). Sadece Amerikada 4 milyonun üzerinde erkek hastaya ulaşmakta ve diyabetik ED’si olan erkek hastalarda da kullanılan bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sildenafil PDE-5 enzimini inhibe ederek cGMP yıkılımını önlemekte ve cGMP seviyesini artırıp düz kasların gevşeme süresi uzatmakta böylece tatmin edici bir seksüel fonksiyon sağlamaktadır. Bu ilaçlar ereksiyonu başlatıcı yönde etki göstermezler ve etki gösterebilmek için ereksiyonun uyarılmış olmasına, intakt bir endotelial ve nöronal NO varlığına gereksinim duyarlar. Etkinin oluşabilmesi için öncelikle NO’nun salınması gerektiğinden (intakt bir NO salınması) endotel disfonksiyonu olan diyabetik ve kardiyovasküler hastalıklarda aynı zamanda nöronal

hasarın olduğu durumlarda (prostat operasyonu sonrası oluşan sinir hasarı) etkinlik önemli bir problem olabilmektedir.

Oral biyoyararlanımı %41 ve vücuttaki yarılanma süresi 4 saat olan sildenafil alınmasından yaklaşık 1 saat sonra maksimum konsantrasyonuna ulaşmaktadır (Yuan ve ark., 2013). Yan etkileri çok sık olmayan ve iyi tolere edilebilen baş ağrısı, kızarma, dispepsi ve nazal konjesyon gibi yan etkiler oluşturabilen bir ajandır (Boulton ve ark., 2001). Metabolizması sitokrom p 450 3A4 (CYP 3A4) tarafından gerçekleştirilmekte ve ilaç etkileşimine neden olabildiği bilinmektedir.

Uzun veya kısa etkili NO donörleri kullanan hastalara sildenafil uygulandığında ciddi hipotansiyon oluşabilmekte ve bu tip ilaç kullanan hastalarda sildenafil kullanılmaması gerektiği bilinmektedir. Benzer bir tehlikeli durum aktif koroner iskemisi, konjestif kalp yetmezliği veya düşük kan basıncı olan ayrıca potent CYP 3A4 inhibitörü (eritromisin ve simetidin gibi) kullanan hastalarda da öngörölmüş ve bu tip hastalarında sildenafil kullanılmaması gerektiği kanısına varılmıştır (Cheitlin ve ark., 1999).

### ***Tadalafil***

Sildenafil ve vardenafilden belirgin olarak farklı bir kimyasal yapısı vardır (Padma-Nathan, 2003). Tadalafilin, fosfodiesteraz tip 6 (PDE-6) ya az afinitesi olmasından dolayı görme ile alakalı yan etki görülme potansiyeli azdır. Etki süresi 30-45 dk içinde başlar ve 24-48 saate kadar sürebilir (Forgue ve ark., 2006). Absorpsiyonunun ve ekskresyonunun yiyeceklerle ve alkol ile etkileşimi görülmemiştir (Yuan ve ark., 2013).

Yapılan birçok araştırma PDE-5 inhibitörlerinin ED'de kullanımının endotel fonksiyonunu geliştirdiği ve tedavi için potansiyel taşıdığını ortaya koymuştur (Bella ve ark., 2007).

### **2.7.2. Hormon Replasman Tedavisi**

Testesteron CC'de NOS ekspresyonunu ve NO üretimini modüle eder ve kavernal arteriyoller üzerine etki ederek penil sertliği geliştirirler (Kew-Kim, 2006). Ayrıca genital duyarlılığı ve erektil aktivitenin tatminselliğini artırır. Hormon terapisi sadece düşük testesteron seviyeli ve primer gonadal eksikliği olan kişilerde kullanılmalı, bu tedaviye başlanmadan önce bireyler mutlaka benign prostatik

hiperplazi ve prostat kanseri yönünden kontrolden geçmelidir. Bu tedavinin yan etkileri arasında jinekomasti, ödem, akne, kilo artışı bulunmaktadır.

### **2.7.3. Enjeksiyon Tedavisi**

Papaverin, fentolamin, alprostadil ED tedavisinde kullanılan intrakavernosal enjeksiyon maddeleridir (Lue, 2000). Bu vazoaaktif substanslar doğal erektil süreci stimüle ederler. Alprostadil ve papaverin CC'deki düz kasları gevşetirken,  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin kompetitif inhibitörü olan fentolamin ise sempatik tonusu azaltarak işlev görür.

Papaverin enjeksiyonunun temel problemi sık tekrarlanan enjeksiyon sonucu oluşan Peyronie hastalığına benzer deformasyondur. Bradikardi ile beraber vazovagal reaksiyonlar, hipotansiyon, sersemlik, kızarma gibi sistemik yan etkiler de tedavi sırasında görülebilir. Bu yan etkiler çok sık görülmemekte ve atropinle tedavi edilebilmektedir.

Alprostadil vücutta sentezlenen prostaglandine benzer bir maddedir. Prostatik reseptörleri üzerinden vazodilatör etki oluşturur. Birçok diyabetli hastada alprostadilin etkileri araştırılmış, 577 hastada yapılan bir çalışmada katılımcıların %69 u altı aylık süreyi tamamlamış ve %87 si cinsel aktivitelerinin tatmin edici olduğunu bildirmiş, %31 lik kısım ise ağrı veya etkinlik yetersizliği şikayetleriyle çalışmayı tamamlayamamışlardır.

### **2.7.4. Dopamin Agonistleri**

#### ***Apomorfin***

Sublingual (dilaltı) apomorfin son zamanlarda kullanılmaya başlanmış pro-erektil bir ajandır (Heaton ve ark., 1996). Ana bileşiği morfin gibi bağımlılık yapma potansiyeli yoktur. D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptör aktivasyonu yapmaktadır. D<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden ereksiyon mekanizmasının da içinde bulunduğu merkezi nörojenik yolları aktive etmekte, libidoyu arttırmamakta ve spontan ereksiyona neden olmamaktadır. Apomorfin diyabetin de içinde bulunduğu birçok klinik durumlarda plasebodan daha etkili bulunmuştur. Antihipertansif ilaçlarla etkileşmemesi, iyi tolere edilmesi ve uygun bir risk/yarar oranına sahip olması, ciddi kardiyovasküler yan etkiler rapor edilmemesi ilacı avantajlı duruma getirmiştir ve bazı etiyojilere bağlı ED'nin tedavisinde önemli ajanlardan biri olabileceğini ortaya koymuştur.

## **2.7.5. $\alpha$ -Adrenoseptor Antagonistleri**

### ***Yohimbin***

Yohimbin Afrika yohimbe ağacından elde edilen bir alkaloid derivativesidir (Simonsen U ve ark., 1997). Beyindeki presinaptik  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptörleri bloke ederek beyin ve spinal korddaki nörepinefrin seviyelerini azaltmaktadır. Sempatik tonusun inhibe olması da seksüel uyarıyı ve penil sinir uçlarından NO salınmasını artırır. ED tedavisinde yohimbinin plasebo ile karşılaştırılmalı etkisi incelenmiş ve yohimbinin üstünlüğü ortaya konulmuştur (Ernst ve ark., 1998). Ayrıca ciddi yan etkiler nadir ve geri dönüşümlü bulunmuş ve yararları risklerinden daha önemli görülmüştür. Yohimbin ve trazadonun kombine kullanımı fizyjenik iktidarsızlık sorununda güvenli ve efektif olarak kullanılan ilk sıra tedavi yollarından biri olarak literatüre geçmiştir (Lebret ve ark., 2002).

AGE'ler ED'de önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmakta ve bu nedenle AGE modifiye edici tedavi stratejileri de ED'yi önleme ve tedavi etmede potansiyel ajanlar olarak araştırılmaktadır.

## **2.8. Glikasyon ve AGE Birikiminin Yarattığı Hasara Karşı Önlem ve Tedaviler**

### **2.8.1. Glikasyona Karşı Enzimatik Defans**

Glikasyona karşı vücudun enzimatik koruma mekanizmaları sınırlıdır. Omurgalılarda fruktozamin-3-kinaz (FN3K) ATP bağımlı intraselüler bir enzimdir ve ilgili proteini (FN3K-RP) ile beraber glikasyon son ürünlerini kıran ajanlar olarak tanımlanmışlardır (Monnier and Sell, 2006; Sell and Monnier, 2012).

Glioksalaz, aldozredüktaz, aldehid dehidrogenaz ve karbonil redüktaz yolları MGO'ya karşı geliştirilen savunma mekanizmaları olarak bilinmektedir (Thornalley, 1993). Glioksalaz sistemi ökaryot hücrelerde MGO ve diğer reaktif karbonil gruplarına karşı yaygın olarak kullanılan başlıca detoksifikasyon sistemi olarak glikasyon ve oksidatif strese karşı hücre savunmasında önemli rol oynamaktadır.

MGO, glioksalaz-I (GLO-I) ve glioksalaz – II (GLO-II) denilen enzimler aracılığıyla iki aşamada detoksifiye edilmektedir. İndirgenmiş glutatyon ve MGO formları arasındaki non-enzimatik reaksiyon hemitioasetalleri oluşturmaktadır. Hemitioasetal GLO-I ile S-D-laktoilglutatyona daha sonra GLO-II tarafından D-laktat ve glutatyona çevrilmektedir. S-laktoilglutatyon bileşiği non toksiktir ve bu dönüşüm

MGO'nun GLO-I tarafından detoksifikasyonunda en temel basamağı oluşturmakta böylece GLO-I MGO toksisitesini sınırlayıp AGE oluşumunu kontrol altında tutmaktadır.

### **2.8.2. Kalori Kısıtlaması ve Egzersiz**

Kalori kısıtlamasının birçok hayvanda özellikle de ratlarda yaşam süresinin artmasında pozitif etkileri olduğu bilinmektedir (Sohal ve Forster, 2014). Kalori kısıtlaması glikooksidasyon oranını fark edilir biçimde azaltmaktadır (Sell ve ark., 1996). Ratlarda yaşla alakalı olarak artan hemoglobin, plasma proteini ve cilt kollajeni glikasyonunun kalori kısıtlaması ile (diyetle %60 kısıtlama) önemli oranda azaldığı görülmüştür (Cefalu ve ark., 1995). Ayrıca dışardan alınan AGE'lerin kısıtlanması da kalori kısıtlamasına benzer şekilde yararlı etkiler göstermektedir (Monnier, 2003).

Egzersiz uygulanmasının da AGE birikimi üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Gu ve ark., 2014). 12 haftalık egzersiz programı uygulanan ratların aortlarında daha düşük MGO, CML ve RAGE ekspresyonu olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiş, ayrıca bu hayvanlarda GLO-I aktivitesi artmış ve aldolaz redüktaz aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise 35 ay (geç orta yaştan yaşlılığa kadar) treadmill egzersiz yaptırılan ratların kalbinde aynı yaşta egzersiz yapmayan ratların kalbine oranla daha az AGE birikimi olduğu görülmüştür (Wright ve ark., 2014). Yapılan bir insan çalışmasında ise 43 obez erkek katılımcı 3 ayrı gruba bölünmüş ilk gruba düşük AGE'li diyet ikinci gruba egzersiz ve normal diyet üçüncü gruba ise düşük AGE'li diyet ve egzersiz uygulanmış. Araştırmanın sonucunda düşük AGE'li diyet uygulaması serum AGE seviyelerini düşürmüştür, diyet ile beraber egzersiz uygulanan grupta AGE düzeyi ve triaçilgliserol azalmış ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi ise artmıştır (Macías-Cervantes ve ark., 2015).

### **2.8.3. Glikasyon İnhibisyonu**

Temel olarak *in vitro* modeller kullanılarak yapılan glikasyon inhibitörleri araştırması sonucunda doğal bileşiklerin glikasyonu önleyebileceği bulunmuştur (Sadowska-Bartosz, 2014). Özellikle polifenoller ve diğer doğal antioksidanlar bu konu üzerinde incelenerek etkinlik araştırması yapılmıştır.

### ***Aminoguanidin***

Aminoguanidin (AG) arjinin analoglarından birisidir ve AGE oluşumunun önlenmesi adına geniş olarak çalışılmış ilk inhibitör maddedir (Brownlee ve ark., 1986). Nükleofilik yapısından dolayı oldukça reaktif bir ajandır ve  $\alpha$ - dikarbonil bileşiklerini hedef alarak AGE oluşumunu azaltabilmektedir. Bu bileşiğin diyabet aracılı arteriyel duvar proteinlerinin cross-linkini azalttığı ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada gösterilmiştir. AG'nin etkinliği tip 1 ve 2 diyabetli hastalarda da değerlendirilmiş, tip 1 diyabetlilerde retinopati ve proteinüri gelişmesini azalttığı ama faz 3 klinik çalışmalarda ise nefropati gelişmesine önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Bolton ve ark., 2004). Etkinliğin az olması ve güvenlik endişesi nedeniyle tip 2 diyabetli hastalarda faz 3 çalışması yapılmamıştır (Freedman ve ark., 1999). Ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada STZ diyabetik hayvanlara 2 ay süre ile AG uygulanmış ve daha sonra penil dokuları incelenmiştir (Usta ve ark., 2003). Diyabetik ratların kavernöz dokularında artan pentosidin, galectin-3 ve iNOS içeriğinin aminoguanidin tedavisi ile azaldığı ve erektil fonksiyonun restore olduğu gösterilmiştir.

### ***Vitamin B Derivelere***

**Piridoksamin**, B<sub>6</sub> vitamini derivesi bir üründür ve *in vitro* olarak Amadori ürünlerinin CML'ye ve  $\alpha$ - dikarbonil prekürsörlerine dönüşmesini inhibe ettiği gösterilmiştir. (Khalifah ve ark., 2005; Chetyrkin ve ark., 2008). Tip 1 diyabetli ratlarda renal hasarın gelişimini önlediği, redoks dengesizliğini ve hiperlipidemiye azalttığı bildirilmiş fakat (Degenhardt ve ark., 2002) diyabetik nefropati hastalarında üriner albümin ekskresyonunu azaltmamıştır (Williams ve ark., 2007). Diyabetik nefropatili kişilere 24 hafta boyunca piridoksamin uygulamasının yapıldığı bir çalışmada ise bu ajanın serum CML, CEL (karboksietillizin), TGF- $\beta$ <sub>1</sub> ve serum kreatin seviyelerini azalttığı bulunmuştur.

**Tiamin ve benfotiamin**, B<sub>1</sub> vitaminin su ve lipid solubl formlarıdır (Lonsdale, 2006). Tiaminin *in vitro* olarak intraselüler AGE oluşumunu önlediği gösterilmiş olsa da bu etkinin diyabetik ratlarda (LaSelva ve ark., 2006) uzun süreli kullanımda ortadan kalktığı gözlenmiştir (Stracke ve ark., 2001). Bu B vitamini formülasyonlarının olumlu etkisinin tiamin bağımlı bir enzim olan transketolazın (AGE oluşumunda rol oynayan glikolitik ara ürünleri azaltan bir enzim) aktive

olması aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Pentoz fosfat yolağının bu bileşiklerle stimüle olması ve bunun aracılığıyla glikolitik ara ürünlerin oluşumunun azalması olumlu etkide temel faktör gibi görünmektedir. (Babaei-Jadidi ve ark., 2003; Hammes ve ark., 2003). Yüksek AGE'li diyetle beslenen tip 2 diyabetli hastalarda benfotiamin uygulanmasının dolaşımdaki AGE miktarını ve oksidatif stres markerlarını azalttığı bulunmuştur (Stirban ve ark., 2006). Yüksek doz tiamin uygulaması tip 2 diyabetli ve mikroalbüminerili hastalarda üriner albümin ekskresyonunu azalttığı (Rabbani ve ark., 2009), tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir başka çalışmada benfotiamin ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) ile yapılan kombine tedavinin tiaminin statusünü düzelttiği fakat albümineriği azaltmadığı saptanmıştır (Alkhalaf ve ark., 2010).

#### **2.8.4. AGE Bağlantılarını Kırın Ajanlar**

**Fenaçiltiazolyum bromid (PTB)** bu grupta keşfedilmiş olan ilk bileşiktir. Bu bileşik AGE ve proteinlerin arasındaki crosslink bağlantılarını kırmayı başarabilmiş ama aköz solüsyonlarda ciddi stabilite sorunları ile karşılaşmıştır (Vasan ve ark., 1996). Diyabetik rodentlerde AGE birikimini ve vasküler hipertrofiyi kısa süreli kullanımda azaltmış (Cooper ve ark., 2000), diğer AGE inhibitörlerinin aksine STZ diyabetik farelerde renal AGE birikimini azaltırken diyabetik nefropatiyi önlemede başarısız olmuştur (Schwedler ve ark., 2001).

**Alagebrium** (4,5-dimethyl-3-phenacylthiazoliumchlorid, ALT-711) klinik alanda en çok çalışılan anti-AGE ilaçlardan birisi olarak bilinmektedir (Borg ve Forbes, 2016). Bu bileşik tiazolyum yapısı içerir ve  $\alpha$ -dikarbonil içeren crosslink yapılarındaki karbon-karbon bağlantılarını kırarak etki göstermektedir (Ulrich ve Cerami, 2001). Diyabetik ratlarda yapılan çalışmada vasküler fonksiyonu düzelttiği, kan hücreleri ve immünglobülin (IgG) arasındaki bağı ve kollajen crosslinkini azalttığı gösterilmiştir (Wolffenbuttel ve ark., 1998; Freidja ve ark., 2012). Diyabetik hayvan modellerinde uzun süreli kullanımında aterosklerozis, erektil fonksiyon, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve renal bozukluk gibi birçok kronik durumda etkinlik göstermiştir (Liu ve ark., 2003; Susic ve ark., 2004; Kranstuber ve ark., 2012; Gurbuz ve ark., 2012). Deneysel bir çalışmada ED oluşan STZ diyabetik ratlarda 6 hafta süreli tedavi sonucunda nNOS kaybını azaltmış, serum AGE düzeylerini düşürmüş ve ED'yi



tersine çevirmiştir (Usta ve ark., 2006). Gösterdiği olumlu etkinliğin yanısıra yapılan birçok faz 1 ve faz 2 klinik çalışmalarında ise hastalarda ciddi yan etkiler oluşturmamış (Borg ve Forbes, 2016) fakat bu ilaca dair ileri faz denemeleri yeterli kaynak bulunamadığı için yarıda kalmıştır.

### **2.8.5. AGE Yanıtlarını Modüle Eden Ajanlar**

RAGE bağımlı sinyal yolları AGE birikiminin çoğu patojenik sonucundan sorumlu olan mekanizmadır (Rowan ve ark., 2018). Dolayısıyla RAGE yolağı, AGE birikiminin zararlı etkilerinden korunmak için geliştirilen tedavi seçenekleri için ilgi çekici bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan araştırmalarda intraselüler domaini olmayan RAGE benzeri moleküller üretilmiş ve bu moleküllerin RAGE sinyalinin kompetitif inhibitörü gibi davranarak birçok diyabet komplikasyonunu oluşumunu azalttığı görülmüştür

Bu geliştirilen RAGE inhibitör ilaçlardan biri olan PF-0449700 (TTP488, Azeliragon) halihazırda Alzheimer hastalarının demans problemi üzerinde kullanılmış ve faz 1 ve faz 2 çalışmalarında denenmiştir (Sabbagh ve ark., 2011; Galasko ve ark., 2014). Faz 3 çalışmaları ise dozajtaki etkinlik yetersizliği sebebiyle sonlandırılmıştır. Bu bileşik ekstraselüler olarak CML, AB42, S100B ve HMGB-1 gibi ligandların RAGE'ye bağlanmasını engelleyerek etki göstermekte ayrıca kan-beyin bariyerini de geçebilmektedir (Bongarzone ve ark., 2017). Metformin gibi bazı bilinen antidiyabetik bileşikler de etkilerini RAGE sinyal kaskadının downstream yollarını hedef alarak gerçekleştirmektedir. Kan glukoz seviyeleri azaltan ve zayıf bir dikarbonil temizleyici olan bu ajan ROS oluşumunda 5' adenosin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK) bağımlı yolağı bloke ederek RAGE sinyalini azaltmaktadır (Ishibashi ve ark., 2012).

### **2.8.6. Metformin**

Metformin hepatik glukoz üretimini inhibe eden ve insülin duyarlılığını artıran bir oral biguanidindir. Metforminin etkileri başlıca iştah azalması, kilo kaybı, karbonhidratların gastrointestinal absorpsiyonunun azalması, hepatik glukoneogenezisin inhibe edilmesidir (Giannerelli ve ark., 2003). Bu etkilerin yanısıra son zamanlarda MGO ve GO gibi reaktif karbonillerin tuzaklanmasını sağladığı da gösterilmiştir (Ruggiero-Lopez ve ark., 1999). Tip 2 diyabetli hastalara metformin uygulanmasının sadece MGO üretimini azaltmakla kalmadığı MGO

degradasyonunu da artırdığı yapılan araştırmalarda bulunmuştur (Beisswenger ve ark., 1999). Metformin diyabetli hastalarda sık görülen erektil fonksiyon kaybında da denenmiş, diyabetik rat modellerinde 4 haftalık metformin uygulanması kavernoöz eNOS ve nNOS seviyelerini restore etmiştir (Kim ve ark., 2007)

### **2.8.7. Doğal Yiyecek Bileşenleri**

Polifenoller, bitkilerde bulunan önemli bir kimyasal bileşen grubudur ve birçoğunun in vivo ve in vitro olarak antiglikasyon özellikler gösterdiği bilinmektedir bilinmektedir (Yeh ve ark., 1997). Flavanoidler, fenolik asidler, antosiyaninler ve bunların oksidasyon ürünleri polifenollerini oluşturan temel gruplar olarak bilinmektedir. Bu bileşikler antiglikatif etkiyle karbonil bileşiklerin üretimini azaltmakta, kardiyovasküler koruma oluşturmada ve diyabet komplikasyonlarının oluşumunu geciktirmektedir (Shinohara ve ark., 1998; Xue ve ark., 2016)

Resveratrol ve kuersetin üzüm kabuğunda ve kırmızı şarapta bolca bulunan doğal polifenollerdir ve iki bileşiğin de kardiyovasküler açıdan olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Boydens ve ark., 2016). Yüksek glikoz ve MGO ile diyabet oluşturulan farelerde yapılmış bir çalışmada bu iki polifenolün CC'de endotel ve nörojenik hasarı düzeltip düzeltmediği incelenmiştir. Çalışmada resveratrolün ve kuersetinin penil dokunun ACh'ye ve EFS'ye verdiği yanıtları normale döndürdüğü bulunmuştur.

Zerdeçal köklerinden elde edilen kurkumin ise son yıllarda antiinflamatuvar, antikarsinojenik ve immün destekleyici özellikleriyle ön plana çıkan bir bileşiktir. Bu bileşiğin MGO'yu tuzaklayarak AGE inhibisyonu oluşturduğu ve AGE ile oluşan TNF- $\alpha$  ve NF- $\kappa$ B aktivasyonunu baskıladığı saptanmıştır (Hu ve ark., 2012; Yang ve ark., 2013). STZ diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada 8 haftalık oral kurkumin tedavisinin AGE oluşumunu önlediği ve kollajenin çapraz bağlanmasını azalttığı bulunmuştur (Sajithlal ve ark., 1998). Bu sonuçla uyumlu olarak suda eriyen kurkumin preparatının ratlara düzenli olarak uygulanmasının erektil fonksiyonları düzenlediği, eNOS ve nNOS seviyelerini artırdığı gözlemlenmiştir (Abdel Aziz ve ark., 2010).

Elajik asit ise kuruyemişte, dut, böğürtlen gibi tanecikli meyvelerde ve narda bulunan gallik asit kaynaklı bir polifenoldür (Goswami ve ark., 2014). Antioksidan,

antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antimutajenik özellikleri bulunan bu bileşikle yapılan bir çalışmada elajik asit verilen diyabetik ratların izole korpus kavernozum dokularında glikasyonun ve AGE oluşumunun inhibe olduğu ve hayvanların seksüel fonksiyonunun arttığı gözlemlenmiştir.

Yeşil çaydan elde edilen bir kateşin türü olan epigallokateşingallat ise yüksek yağlı diyetle beslenen diyabetli ratlarda plazma ve karaciğerdeki AGE seviyelerini azaltmış, plazma glikoz düzeyini ve kilo artışını kısıtlamıştır (Sampath ve ark., 2017).

## **2.9. Histamin ve Antihistaminikler**

Histamin L- histidinden histidin dekarboksilaz enzimi aracılığıyla (Amr ve Nigel, 2011) mast hücreleri, bazofiller, gastrik mukozanın enterokromaffin hücreleri ve histaminerjik nöronlarda sentezlemekte ve bu hücrelerden bazıları hücre içindeki depo granüllerinde bu otakoidi depolamaktadır.

Histaminin en iyi bilinen üç etkisi düz kas kasılması, vasküler permeabilite artışı ve gastrik asit sekresyon stimülasyonudur (Amr ve Nigel, 2011). Bunun yanı sıra immunomodulasyon, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının regülasyonu, hematopoez, embriyonik gelişme, rejenarasyon ve yara iyileşmesi gibi birçok farklı olayda rol almaktadır. Bir nörotransmitter olarak ise uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde, bilişsel fonksiyonlar, hafıza, enerji ve endokrin homeostazisinde işlev görmektedir. Aynı zamanda santral ve periferel sinir sistemindeki histaminerjik ve non-histaminerjik nöronlarda bulunan presinaptik reseptörler aracılığıyla birçok nörotransmitterin salınmasını modüle etmektedir.

Histamin bu etkilerin dışında esas olarak alerjik inflamasyonun patogenezisinde rol oynamaktadır. Bir antijen varlığında antijene yanıt olarak üretien immünglobülin (IgE) antikoru mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmakta ve bu bağlanma ile birlikte tetiklenen kompleks hücre içi reaksiyonlar sonucunda hücre içi veziküllerden histamin, lökotrien, prostaglandinler ve diğer mediyatörler salınmaktadır. Bunun dışında epitel hücreler ve lenfositler gibi diğer bazı hücreler de histamin sentezlemekte ve bu hücreler mediyatörü depo etmeden salıvermektedir.

Histamin periferik histamin reseptörlerine bağlanarak respiratuvar ve gastrointestinal sistemde konsantrasyon bağımlı düz kas kasılması, damarlarda vazodilatasyon ve periferik sinirlerde duyuşal sinir stimölasyonu yapmaktadır. Histaminin bu etkileri ise eritem, kaşıntı, nazal konjesyon, kızarma, baş ağrısı, hipotansiyon, taşikardi ve bronkokonstrüksiyon olarak karşıımıza çıkmaktadır. Bu erken dönem alerjik reaksiyonlara ek olarak uzun dönemde sitokinlerin üretimine neden olmakta ve hücre adezyon moleküllerinin ve sınıf II antijenlerin ekspresyonu için uyarıcı bir sinyal oluşturmaktadır.

Histamin etkilerini 4 farklı reseptör üzerinden göstermektedir. Bunların içinde H<sub>1</sub> reseptörlerin tüm vücutta yaygın olarak bulunduğu ve temelde santral sinir sistemi (CNS), düz kas, duysal sinirler, kalp, adrenal medulla, immün hücreler, endotel hücreler ve epitel hücrelerin bu reseptörleri eksprese ettiği bilinmektedir. H<sub>1</sub> reseptörler aynı zamanda histaminin CNS'deki post sinaptik etkilerinin çoğundan sorumlu olan reseptör alt tipidir. H<sub>1</sub> reseptörlerin temelde respiratuvar ve gastrointestinal sistemdeki düz kas kasılmasından, duyuşal sinir stimölasyonu sonucu oluşun kaşıntı ve hapşurmadan ve permeabilite artışı sonucu oluşun ödemden sorumlu olduğu bilinmektedir.

H<sub>2</sub> reseptörler ise gastrik mukoza hücrelerinde, kalp, immün sisem hücrelerinde, solunum yollarındaki düz kaslarda, damarlarda ve uterusu eksprese edilmete bu reseptörin aktivasyonu temelde gastrik mukozanın paryetal hücrelerinden hidroklorik asid (HCL) salgılanmasını stimüle etmektedir.

H<sub>3</sub> reseptörü başlıca santral sinir sisteminde olmak üzere periferik sinir sistemi, solunum yolları, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistemde de bulunmakta ve pre-sinaptik H<sub>3</sub> reseptörleri histamin, noradrenalin, dopamin, serotonin, ACh ve GABA (gamma-amino bütirik asit) gibi nörotransmitterlerin salınımını düzenlemektedir.

H<sub>4</sub> reseptörler ise temelde hematopoetik hücreler olan mast hücreleri, eozinofil, bazofil, dendritik hücreler ve T hücrelerinde eksprese edilmektedir. H<sub>4</sub> reseptör aktivasyonu mast hücrelerinde kalsiyum mobilizasyonunu indüklemekte ve mast hücrelerinin migrasyonuna aracılık etmektedir.

### 2.9.1. Histamin ve Diyabet

Günümüzde diyabet tedavisinde kullanılan mevcut anti-diyabetik ilaçlar hiperglisemiye yeterli bir şekilde kontrol altına alsa da bu hastalığın neden olduğu kronik dejeneratif süreci yavaşlatma ve komplikasyonları geri çevirmekte yetersiz kalmaktadır (Pini ve ark., 2016). Diyabetik hastalar günümüzde halen kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı gibi) ve mikrovasküler hastalıklar (nöropati, nefropati, retinopati gibi) için ciddi oranda risk taşımaktadır. Bu nedenle diyabet patofizyolojisinin iyi anlaşılması yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için oldukça büyük önem taşımaktadır. Diyabet patofizyolojisinde birçok mediyatörün rol oynadığı kronik bir hastalıktır ve histaminin diyabetteki rolü daima tartışmalı ve marjinal bir bakış açısı olarak değerlendirilmiştir.

Histamin ve diyabet arasındaki ilişki ilk olarak 1989 yılında yapılan bir çalışma ile ortaya konmuş (Gill ve ark., 1989), araştırmacılar diyabetik hastaların plazma ve lökositlerinde histamin içeriklerinin arttığını göstermiş ve bunun endotel permeabilite artışından sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Bununla uyumlu olarak yapılan bir hayvan çalışmasında diyabetik sıçanlarda histaminergic tonusun arttığı saptanmış ve sıçanların plazma, böbrek, akciğer, kalp, pankreas ve bağırsak dokularında histamin içeriği yüksek bulunmuştur (Fogel ve ark., 1990). İlginç olarak başka bir çalışmada diyabetik ratlarda artan histamin sentezinin insülin tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (Hollis ve ark.,1985). Bütün bu çalışmaların sonucunda ise histamin ve glisemik durum arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmüştür.

Elde edilen kanıtlardan bazıları uzun süreli hipergliseminin sonucu olarak oluşan diyabetik ortama histaminin katkısının olduğunu desteklemiştir (Sick ve ark., 2010). Diyabette düzeyi artan AGE'lerin mast hücrelerini aktive ettiği, bu hücrelerden histamin salınmasını tetiklediği ve bunun sonucunda diyabet gibi hastalıkların karakteristiği olan düşük dereceli bir inflamasyonun tetiklendiği yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur. Bunun yanısıra insan monositlerinde yapılan bir çalışmada ise AGE ile indüklenen intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) artışının ve lenfosit proliferasyonunun histamin ile önlediği ve bu etkilere  $H_2$  reseptörünün ve cAMP/proteinkinaz A(PKA) yolağının aracılık ettiği gösterilmiştir (Wake ve ark., 2009)

İlginç olarak farklı vücut bölgelerinde yüksek histaminin içeriğinin uzun dönem diyabetik komplikasyonlara neden olduğu farklı çalışmalarla ortaya konmuştur (Gill ve ark., 1989; Fogel ve ark., 1990). Bu bölgelerde mast hücresi aktivasyonu, bazofil birikimi, amin anabolizması/katabolizması arasındaki dengesizlik nedeniyle histaminerjik tonusun artması farklı komplikasyonlardaki ortak etmen olarak tahmin edilmektedir. Sahip olduğu vasküler aksiyona dayanarak histaminin diyabetteki fonksiyonel mikroanjiyopati (nefropati, nöropati, retinopati) için anahtar tetikleyici olduğu öne sürülmüştür. Histaminin diyabetik makrovasküler komplikasyonların patogenezinde rol aldığını kanıtlayan ilk çalışmalar 1980'li yıllarda yapılmış, ateroskleroz sürecinin altında yatan mekanizmalardan biri olan koroner kan damarı inflamasyonu esnasında mast hücrelerinin aktive olması histaminin bu olaydaki rolünü kanıtlar nitelikte bir sonuç olmuştur (Kovanen ve ark., 1995; Liao ve ark., 1997; Lindstedt ve ark., 2007). Ayrıca iskemik kalp hastalığından muzdarip olan hastaların kan damarlarının daralan yerlerinde ve plak rüptürlerinde artmış mast hücresi aktivasyonu olduğu da görülmüştür (Huang ve ark., 2002; Steffel ve ark., 2005). Histaminin makrovasküler etkilerinin genellikle H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörleri aracılığıyla olduğu sonucuna varılmıştır (özellikle H<sub>1</sub> reseptörü adezyon molekülerinin aşırı ekspresyonuna aracılık etmektedir) (Pierpaoli ve ark., 2003; Li ve ark., 2003). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise kardiyak mast hücre fonksiyonunun nedokromil (mast hücre stabilizatörü) ile manipüle edilmesi diyabetik kardiyomyopatiyi azaltmış, bu sonuçlar histamin ve diyabetik makrovasküler komplikasyonlar arasındaki bağlantıyı güçlendirmiştir (Huang ve ark., 2013).

Ayrıca deneysel diyabet modellerinde histaminin retinal mikrovasküler endotel hücrelerde geçirgenliği bozduğu ve diyabetik retinopati oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Hollis ve ark., 1992; Gardner ve ark., 1995). Difenhidramin, astemizol gibi antihistaminiklerin ise diyabetik ratlarda ve insanlarda retinal damarlardaki sızıntıyı azalttığı gösterilmiştir.

### **2.9.2. Histamin ve Aterosklerozis**

Histamin başlıca mast hücrelerinde üretilen ve aşırı duyarlılık, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon gibi akut yanıtları oluşturan bir mediyatördür (Okumura K ve ark., 1991). Aterosklerozun tüm evrelerinde var olan monosit ve makrofajların da histidin dekarboksilaz enzimini içerdiği (histamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi),

aterosklerotik lezyondaki histaminin temel kaynağının bu hücreler olduğu ve böylece aterosklerozun oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir. Endotel disfonksiyonu olan aterosklerotik arterlerde histaminin potent bir vazokonstrüktör olduğu, aktive olmuş mast hücrelerinin adventisyada birikimine ve plak rüptürüne aracılık ederek akut koroner sendromların oluşmasına katkıda bulunduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. (Forman ve ark., 1985; Lindstedt ve ark., 2004).

İnsan aterematöz plaklarının intimasında özellikle de intimal düz kas hücrelerinde H<sub>1</sub> histamin reseptörleri baskın olarak eksprese edilmektedir (Takagishi ve ark., 1995). Aterojenezle ilişkili olarak histamin, intimal düz kas hücrelerinin proliferasyonunu stimüle etmekte ve MMP-1 ekspresyonunu sağlamaktadır (Satoh ve ark., 1994). Dahası TNF- $\alpha$ 'nın monositik ekspresyonu, monosit kemotaktik protein (MCP-1) ve düşük yoğunluklu oksizide lipoprotein reseptör (LOX-1) de H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörleri aracılığıyla düzenlenmektedir (Wang ve ark., 2000; Tanimoto ve ark., 2001; Kimura ve ark., 2004). Bu bulgular lokal olarak intimada üretilen histaminin, monosit ve düz kas hücrelerindeki aterosklerozis ile ilişkili gen ekspresyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu düzenlediğini telkin etmektedir (Murata ve ark., 2005).

NO ise düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eden güçlü bir vazodilatördür. Bunun yanısıra yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda mast hücre degranülizasyonu, mediyatör salınımı ve mast hücre bağımlı inflamatuvar olayları inhibe edici özelliği olduğu da gösterilmiştir (Carg ve ark., 1989). iNOS ekspresyonu IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 ve bakteriyel lipopolisakkarid (LPS) gibi sitokinlerin NF- $\kappa$ B'yi aktive etmesi aracılığıyla indüklenmektedir (Kleinert ve ark., 2003; Aktan, 2004). Histamin temel inflamatuvar mediyatördür ve NF- $\kappa$ B yolağını H<sub>1</sub> reseptörü üzerinden aktive ettiği bilinmektedir (Bakker ve ark., 2001). Yapılan bir çalışmada intimal düz kas hücrelerinde H<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden iNOS ekspresyonunu upregüle ettiği eNOS ekspresyonunu ise değiştirmedeği gösterilmiştir (Tanimoto ve ark., 2007). Bu bilgiler ışığında histamin, NO ve NF- $\kappa$ B' nin damar mikroçevresinde fonksiyonel bir bağlantı içinde oldukları düşünülmektedir.

### **2.9.3. H<sub>1</sub> Antihistaminikleri ve Antiinflamatuvar Etkileri**

H<sub>1</sub> antihistaminik ilaçlar farmakolojik yapılarına göre 6 gruba ayrılrsa da bu gruplama klinik kullanım açısından uygun olmadığından son zamanlarda “birinci jenerasyon”

(sedasyon yapan) ve “ikinci jenerasyon (non-sedatif) antihistaminik ilaçlar olarak ikiye ayrılmışlardır (Amr ve Nigel 2011).

Klorfeniramin, klemastin, siproheptadin, hidroksizin gibi birinci jenerasyon antihistaminikler  $H_1$  reseptörüne tam olarak selektif değildirler ve kan-beyin bariyerini geçerek sedasyon yaparlar. Setirizin, levosetirizin, desloratadin, feksofenadin gibi ikinci jenerasyon ilaçlar ise muskarinik kolinerjik,  $\alpha$ -adrenerjik, serotonerjik reseptörlere afinitesi azdır ve kan-beyin bariyerini geçemedikleri için sedasyon yapmazlar.

### ***Antihistaminik İlaçların Reseptör Bağımsız Antiinflatuar Etkileri***

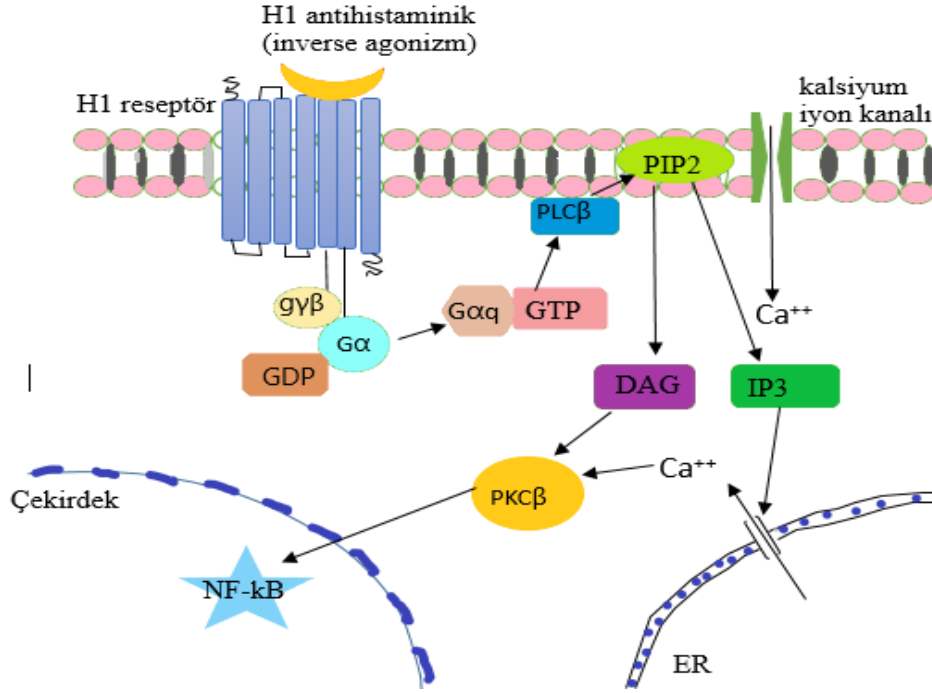
$H_1$  antihistaminikleri teorik olarak hedef organlarda mast hücrelerinin ve bazofillerden gelen histaminin etkisini ortadan kaldırmaktadır. Fakat bu hücrelerden salınan prostaglandin D2 (PGD2), lökotrien C4 (LTC4), platelet aktive edici faktör (PAF) gibi moleküllerin etkilerini engileyemez.  $H_1$  antihistaminiklerin reseptör bağımsız etkilerini inceleyen ilk araştırmalarda ratların mast hücrelerinde histamin sekresyonunun  $H_1$  antihistaminikler tarafından inhibe edildiği net bir şekilde ortaya konmuştur (Mota ve Dias Da Silva, 1960). Seeman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda doz bağımsız olarak ortaya çıkan bu etkinin mast hücre stabilizasyonu ile oluşabileceği, hücre içi kalsiyum salınmasını ya da kalsiyum bağlanmasını azaltıcı etkinin bu sonuçtan sorumlu olabileceği düşünülmüş (Kwant ve Seeman, 1969; Seeman, 1972; Peachell ve Pearce, 1985,1989) fakat klinikte kullanılan dozlarda bu etkinin ortaya çıkmadığı terapötik yararlı etkilerin mast hücre stabilizasyonundan kaynaklanmadığı sonucuna varılmıştır (Perzanowska ve ark., 1996)

### ***Reseptör Bağımlı Anti-inflatuar Etkiler***

Alerjik reaksiyonun olduğu alanlarda eozinofiller başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin birikmesi ve aktive olması alerjik inflamasyonun karakteristik bir özelliğidir. Antihistaminiklerin bu tür etkilerinin olması onların terapötik kullanım potansiyelini arttırmaktadır. Antihistaminiklerle yapılan ilk klinik çalışmalarda setirizinin burun, deri ve solunum yollarında alerjenle indüklenen eozinofil birikimini azalttığı gösterilmiştir (Fadel ve ark., 1988; Michel ve ark., 1988). Antihistaminiklerin inflamatuvar hücre birikimi ve aktivasyonu üzerindeki inhibitör etkisinin mekanizmasının NF- $\kappa$ B yolağını down-regüle etme yeteneği ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Şekil 2.3). NF- $\kappa$ B pro-inflatuar sitokinlerin ve adezyon



proteinlerin üretimini regüle eden genlerin promotor/enhancer bölgelerine bağlanabilen ve vücutta çokça bulunan bir transkripsiyon faktörüdür (Bakker ve ark., 2001). NF- $\kappa$ B histamin ve TNF- $\alpha$  gibi birçok inflamatuvar mediyatör tarafından aktive edilebilmektedir (Aoki ve ark., 1998; Hu ve ark., 1999)



Şekil 2.3 Antihistaminiklerin etki mekanizması

Setirizin ve azelastin ile yapılan çalışmada NF- $\kappa$ B ekspresyonu down-regüle olmuş ve buna paralel olarak da IL1B, IL6, IL8, TNF- $\alpha$  ve GM-CSF gibi sitokinlerin üretimi de inhibe olmuştur (Yoneda ve ark., 1997; Arnold ve ark., 1999; Rihoux ve ark., 1999). Setirizin, azelastin ile yapılan klinik çalışmalarda ise konjonktival ICAM-1 ekspresyonunun azaldığı rapor edilmiştir (Ciprandi ve ark., 1995,1996). H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin karşılaştırmalı etkisini inceleyen bir çalışmada endotel hasarı oluşturulan fare femoral arterinde H<sub>1</sub> antagonisti difenhidraminin hücre proliferasyonunu azaltarak intimal kalınlığın korunmada H<sub>2</sub> antagonisti olan simetidinden daha yararlı bulunmuştur (Miyazawa ve ark., 1998).

#### 2.9.4. Levosetirizin

Levosetirizin ikinci kuşak bir antihistaminik olan setirizinin R-enantiomeridir ve farmakodinamik ve farmakokinetik açıdan olumlu bir karakteristiğe sahiptir (Walsh, 2009). Hızlı etki, yüksek biyoyararlanım, H<sub>1</sub> reseptörüne yüksek afinite, sınırlı dağılım, minimal hepatik eliminasyon ile birlikte minimal yan etkiler levosetirizini

öne çıkararak özellikler olarak bilinmektedir. Yürütülen randomize klinik çalışmalar levosetirizinin yetişkin ve çocuklarda alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde etkinliğini ortaya koymuştur. Alerjik hastalıklarda akut etkisinin yanında son zamanlarda long-term tedavi içinde kullanılması giderek yaygınlaşmıştır. Potent antihistaminik etkisine ek olarak klinik olarak uyumlu dozlarında (Gupta ve ark., 2007) antiinflatuar etki de göstermiş ve bu etkisi ilacın terapötik yararını artırmıştır. Setirizinin insan eozinofillerinde LPS ile indüklenen IL-1 $\beta$  ve IL-7 düzeyini azattığını, levosetirizinin ise LTB<sub>4</sub>, ICAM-I ve TNF- $\alpha$ , IL-8 ekspresyonunu inhibe ettiğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (Jang ve ark., 2009; Hasala ve ark., 2007).

Levosetirizinin antialerjik ve antiinflatuar etkilerinin yanısıra son zamanlarda farklı hastalıklara olan etkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda (Anbar ve ark., 2016) levosetirizin hiperglisemi sınırladığı, renal TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ <sub>1</sub> artışını baskıladığı (renal fonksiyonda düzelmeye ile birlikte), renal oksidatif stresi azalttığı, diyabetik böbrekte NO biyoyararlanımını düzelttiği, diyabetik aortta artan fenilefrin aşırı yanıtılığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aortik doku duvarında oksidatif stresin azaltılmasına, NO biyoyararlanımının artırılmasına, diyabetle oluşan vasküler hipertrofinin azalmasına aracılık ettiği de gösterilmiştir. İnflamasyon ve oksidatif stres insülin direncinin patofizyolojisinde yer almakta, bu direnç pro-inflatuar genlerin transkripsiyonunun artması ile ilişkilendirilmekte ve ROS üretimini arttırmaktadır (Le ve Tappy, 2006; Rayssiguier ve ark., 2006; Kim ve Sears, 2010). Yapılan bir çalışmada ise yüksek doz fruktoz ile insülin direnci ve vasküler disfonksiyon oluşturulan ratlarda levosetirizin ve pioglitazonun etkisi incelenmiş (Shawky ve ark., 2014 bu çalışmada ratlara 0,5 mg/kg/gün dozda (insan terapötik doz olan 5 mg/gün 'e eşit doz, aynı zamanda santral etkilerin görülmediği doz) levosetirizin uygulanmıştır. Yüksek miktarda fruktoz verilen hayvanlarda insülin direnci oluşmuş ve endotel disfonksiyon gelişmiş (insülinin NO stimüle etme etkisi azaldığından), levosetirizin tedavisi uygulanan ratlarda ise insülin duyarlaştırıcı etki ortaya çıkmış ve NO biyoyararlanımı artmış ve aortta bozulan ACh gevşeme yanıtı düzelmiştir. Aynı çalışmada levosetirizin azalan superoksitdismutaz (SOD) ve artan malondialdehit (MDA) seviyelerini normalleştirerek oksidatif stresi azaltmış ve artan serum C-reaktif protein (CRP) seviyelerini düşürerek antiinflatuar özellik

göstermiştir. Özetle bu çalışmada levosetirizinin hepatoprotektif, vasküloprotektif ve insülin duyarlılaştırıcı etkisi gösterilmiştir. Ayrıca daha önce yapılan bazı çalışmalarda da levosetirizinin alerjinin farklı modellerinde inflamatuvar mediyatörleri inhibe ederek anti-inflamatuvar etkiler oluşturduğu da bildirilmiştir (Bautista ve ark., 2011; Guilemany ve ark., 2012; Ciebiada ve ark., 2013). Levosetirizinle ilgili bu olumlu verilere karşın literatürde bazı çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır. Örneğin H<sub>1</sub> reseptörleri silinmiş farelerin yüksek kolesterolü diyetle beslenmesi insülin direnci oluşturmuş (Wang ve ark., 2010), dahası yüksek yağlı diyetle beslenen farelere histamin uygulanması glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını düzeltmiştir (Masaki ve ark., 2001a; Masaki ve ark., 2001b). Bu çelişkili sonuçların nedeni histaminin santral etkilerinden kaynaklanıyor olması olasıdır.

Levosetirizinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerine dair kısıtlı sayıda araştırma bulunmakta hatta AGE ile indüklenen ED'ye etkisi ile ilgili herhangi bir literatür bilgisi veya bu alanda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Hiperglisemi, diyabet ve AGE birikimi arasındaki ilişki yapılan birçok araştırma ile ortaya konmuştur ve ekzojen ya da endojen kaynaklı AGE birikiminin CC hasarına neden olduğu bilinmektedir. Bu araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında çalışmamızda anti-alerjik, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri gösterilmiş bir ajan olan levosetirizinin AGE (MGO) ile azalan NO biyoyararlanımı, artan ROS üretimi (temel endotel disfonksiyonu nedenleri) üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünüldü ve ED'nin deneysel hayvan modeli üzerinde denenmek üzere bu çalışma planlandı.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Kimyasallar

Ketamin (Ketasol, rp-Richter Pharma ag, Avusturya)

Ksilazin (Xylazinbio %2 50 ml, Bioveta, Çek Cumhuriyeti)

Metilglioksal (0000078988 Sigma, ABD)

Levosetirizine (Biofarma, Türkiye)

D-Glukoz (9270130500 Isolab Chemicals, Almanya),

Potasyum klorid (1049361000 Emsure, Almanya)

Sodyum klorid (27810295 VWR Prolabo Chemicals, Belçika)

Sodyum hidrojen karbonat (9691031000 Isolab Chemicals, Almanya)

Magnezyum sülfat (11596 Alfa Aesar, Almanya)

Kalsiyum klorid dihidrat (9090261000 Isolab Chemicals, Almanya)

Potasyum fosfat (04243 Sigma Aldrich, ABD)

R-(-)-fenilefrin hidroklorid (P0398 TCI, Japonya)

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

Guanethidin (G-8395 Sigma, ABD)

Atropin (A-0257 Sigma, ABD)

Sodyum Nitropurissid (13451-100G-R SIGMA-Aldrich Polonya)

#### 3.2. Kullanılan Malzemeler

Diseksiyon mikroskobu (Cail Zeiss- 455043-0000 Stemi 2000-C, Almanya)

6/0 İpek iplik (039081 Doğsan, Türkiye)

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

### 3.3. Deneysel Model

Çalışmamızda yaklaşık 250 gr ağırlığında toplam 30 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Tüm deney hayvanları Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilmiştir. 10 sıçandan oluşan her bir grup aşağıdaki gibi oluşturulmuştur.

Kontrol grubu ---12 hafta süreyle her gün içme suyu uygulandı

MGO grubu--12 hafta süreyle içme suyunda 75 mg/kg/gün MGO uygulandı

MGO+Levosetirizin grubu--- 12 hafta süreyle içme suyunda 75 mg/kg/gün MGO + 0.5 mg/kg/gün Levosetirizin uygulandı. Çalışmada kullanılan MGO ve levosetirizin dozları literatüre uygun olarak seçilmiştir (Gupta ve ark., 2007). Levosetirizin dozu insan terapötik dozu olan 5 mg/gün'e eş, aynı zamanda santral etkilerin görülmediği doz olarak seçildi

### 3.4. Deney Aşaması

Deney hayvanlarının iki grubuna 3 ay boyunca araştırma konumuz olan erektil disfonksiyonun oluşturulabilmesi için **metilglioksal (0000078988 Sigma, ABD)** maddesi literatür dozlarında verildi. Eş zamanlı olarak ise bir grup hayvana erektil disfonksiyonu iyileştirip iyileştirmediğini test ettiğimiz **levosetirizin (Biyofarma, Türkiye)** etken maddesi literatür dozlarında uygulandı. Diğer bir grup hayvan ise bu süre içinde yalnızca içme suyu aldı.

Belirlenen sürenin sonunda deney hayvanlarında doku incelemesi yapabilmek için hayvanlarda öncelikle **ksilazin (Xylazınbıo %2 50 ml, Bioveta, Çek Cumhuriyeti)** ve **ketamin (Ketasol, rp-Richter Pharma ag, Avusturya)** maddeleriyle anestezi etkisi oluşturuldu. Anestezi etkisi altındaki sıçanların penisleri, alt pubik kemik ve CCun bağlanma hizasından tunika albuginea dokusuna dikkat edilerek ayrıldı. Zaman geçirilmeden %5 CO<sub>2</sub> ve %95 O<sub>2</sub> ile dolu tüpten aparat yardımıyla gazlanan ve içinde +4 C de, *in vitro* deney ortamını taklit etmek için hazırlanan **Krebs solüsyonu (D-Glukoz (9270130500 Isolab Chemicals, Almanya), Potasyum klorid (1049361000 Emsure, Almanya) Sodyum klorid (27810295 VWR Prolabo Chemicals, Belçika), Sodyum hidrojen karbonat (9691031000 Isolab Chemicals, Almanya), Magnezyum sülfat (11596 Alfa Aesar, Almanya) , Kalsiyum klorid dihidrat (9090261000 Isolab Chemicals, Almanya) ,Potasyum fosfat (04243 Sigma Aldrich, ABD)** bulunan petri kaplarına alındı. Çıkartılan penis dokusundan

üretre ve korpus spongiosum **diseksiyon mikroskobu (Cail Zeiss- 455043-0000 Stemi 2000-C, Almanya)** altında çıkarıldı ve tunika albugineadan dikkatlice ayrıldı. Daha sonra kalan doku dikey olarak ikiye bölünüp her bir hayvandan 2 mm x 2 mm x 10 mm boyutunda 2 tane şerit oluşturuldu. Bu 2 şeritten her birinin uçları *in vitro* çalışmalar için **6/0 İpek iplik (039081 Doğsan, Türkiye)** ile bağlandı. Bağlanan dokular incelenmek üzere **izole organ banyosu düzeneğine (Commat Ltd., Ankara/ Türkiye)** yerleştirildi. Bunun için ipliklerin bir ucu doku 20 ml lik içinde Krebs solüsyonu bulunan organ banyosu haznesinin içinde kalacak şekilde aşağıdaki halkaya diğeri ise transdusere bağlandı. Organ banyosundaki Krebs solüsyonunun pH'ı 7.4 ve sıcaklığı 37 C de tutulmaya çalışıldı ve devamlı surette %5 CO<sub>2</sub> ve %95 O<sub>2</sub> içeren tüpten düzenek yardımıyla gazlandı. Organ banyosuna yerleştirilen dokular 60 dk süresince 0,5 gram gerilim uygulanarak ve Krebs solüsyonu her 15 dakikada bir değiştirilerek dinlendirildi. Dokuların izometrik gerilimi izometrik güç transduseri (FDT-5 A, 10 g Commat Ltd., Ankara/ Türkiye) ve bilgisayar bilgi işletim sistemi-MP36 (Commat Ltd., Ankara/ Türkiye) kullanılarak ölçüldü.

Dokular yaklaşık 1saat dinlendirildikten sonra deney aşamasına geçildi. Gevşeme yanıtlarını saptayabilmek için asılan CC şeritlerine 10 µM fenilefrin (**R-(-)-fenilefrin hidroklorid (P0398 TCI, Japonya)**) uygulandı ve bir kasılma yanıtı elde edildi. Fenilefrinle uyarılan kasılma yanıtı platoya ulaştığında, endotel bağımlı bir vazodilatör ajan olan Ach (**Asetilkolin klorid A6625-25G SIGMA-Aldrich, İsviçre**) nin artan konsantrasyonları (1 nM- 100 µM) kümülatif olarak organ banyosuna eklendi. Alınan yanıtlarla Ach konsantrasyon-gevşeme yanıtı eğrisi elde edildi. İkinci aşamada ACh ile elde edilen konsantrasyon-gevşeme yanıtına endotelial NO'in katkısını incelemek için şeritler 30 dk boyunca L-NAME (100 µM) (**N-Nitro-L-arginin metil ester hidroklorid (L-NAME), N5751 Sigma, ABD**) ile inkübe edildikten sonra aynı şekilde ACh uygulanarak konsantrasyon-gevşeme yanıtı eğrisi elde edildi. Bu deney protokolü her 3 grupta da tekrarlandı.

Değerlendirilmek istenen başka bir konu da dokuların nörojenik gevşeme yanıtları olduğundan deneylerin ikinci kısmında organ banyolarına platin elektrotlar bağlandı ve şeritler bu platin elektrotlar arasına yerleştirildi. Adrenerjik ve kolinerjik blok oluşturmak için (NANK değerlendirme yapabilmek için adrenerjik ve kolinerjik yanıtların bloke olması gerekmektedir) dokular sırasıyla 10 µM guanetidin

**(Guanethidin (G-8395 Sigma, ABD)** ve 1  $\mu$ M atropin (**Atropin (A-0257 Sigma, ABD)**) ile 30 dakika süreyle muamele edildi. Daha sonra bir stimülatör (May STPT 03 Research Stimulator, Commat Ltd., Ankara) yardımıyla elektriksel alan stimülasyonu (EFS---30 V, 5-ms, 2-32 Hz) uygulandı ve sonuçlar kaydedildi. Elde edilen yanıtlara NANK liflerden salınan nöronal NO'in katkısını incelemek içinse aynı düzenekte dokular öncelikle L-NAME (100  $\mu$ M) ile 30 dk inkübe edildi ve tekrar frekans-gevşeme yanıtları kaydedildi. Deneyleerin tamamı her 3 grup hayvanda da gerçekleştirildi.

Deneyleerin üçüncü kısmında ise hedef endotelden bağımsız gevşeme yanıtlarını değerlendirmek olduğundan endotel bağımsız bir vazodilatör ajan olan SNP (Sodyum Nitropurissid 13451-100G-R SIGMA-Aldrich Polonya) ile bir başka deney protokolü gerçekleştirildi ve SNP konsantrasyon – gevşeme eğrisi elde edildi. Bunun için dokular fenilefrin ile kasıldı ve kasılma platoya ulaştığı zaman SNP'nin kümülatif artan konsantrasyonları (0.1 nM-10  $\mu$ M) organ banyosuna eklenerek konsantrasyon- gevşeme yanıtı elde edildi. Bu deneyleer de her 3 grup hayvanda gerçekleştirildi ve yapılan incelemeler sonucu grupların arasında fark bulunup bulunmadığı istatistiksel analizlerle saptandı.

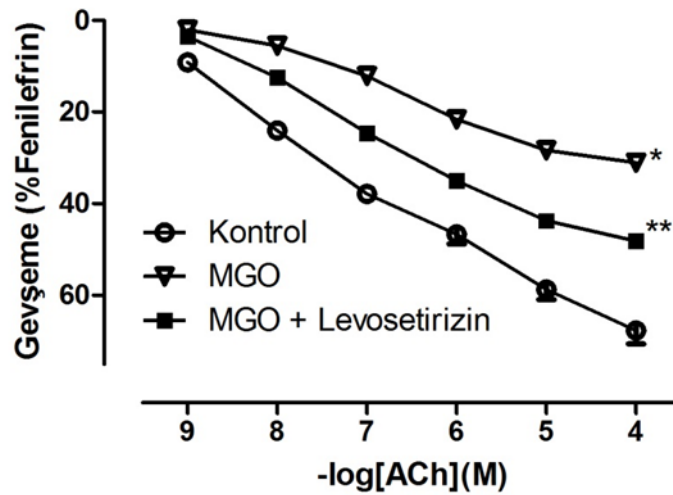
### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Bulunan değerler ortalama  $\pm$  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. Bu testlerden sonra post-hoc karşılaştırma için Tukey's post-hoc testi uygulandı. 0,05 altında bulunan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. MGO ve Levosetirizin'in NO'nun Aracılık Ettiği Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi

İzole edilen CC dokusunda uzun süreli MGO uygulanmasının endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine oluşturduğu etkiyi incelemek için öncelikle dokular fenilefrin ile kasılmış daha sonra ACh'nin artan dozları kümülatif olarak eklenerek doz-yanıt eğrisi oluşturulmuştur. Elde edilen sonuçlara göre 3 aylık MGO maruziyeti sonucu, ACh ile oluşturulan endotel aracılı gevşeme cevapları kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuştur (Şekil 4.1). MGO ile eş zamanlı olarak 0,5 mg/kg/gün levosetirizin tedavisi alan gruptaki hayvanların CC dokusunda ise MGO ile indüklenen endotel disfonksiyon durumunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak iyileştiği ortaya konmuştur.



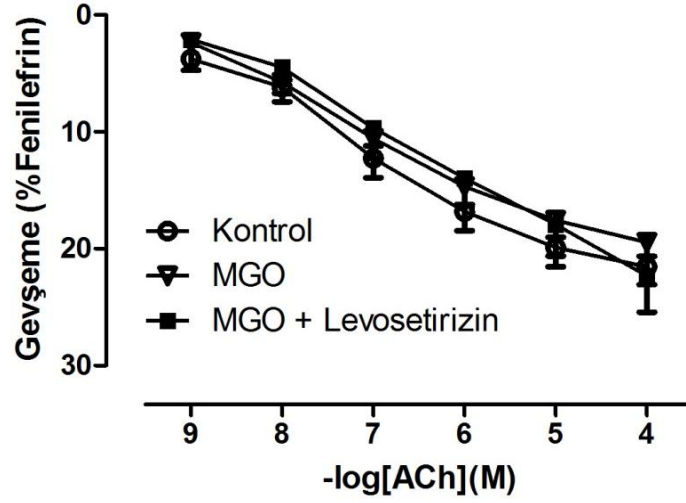
Şekil 4.1: MGO ve Levosetirizin'in NO'nun aracılık ettiği endotel bağımlı gevşeme yanıtları üzerine etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir. \*P<0.05 kontrol, \*\*P<0.05 ise MGO grubu sıçanlarla aradaki farkı ifade etmektedir.

### 4.2. L-NAME ile NOS Blokağı Yapılmış Dokularda Endotel Bağımlı Gevşeme Yanıtlarına MGO ve Levosetirizin'in Etkisi

L-NAME inkübasyonu yapılarak NO üretimi azaltılan izole CClarda ACh verilerek oluşturulan gevşeme etkisi MGO alan grupta kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu sonuca paralel olarak MGO grubundaki hayvanlara levosetirizin tedavisi yapıldığında da sonuç farklı olmamış ve NOS blokeri madde uygulandığında gevşeme yanıtları arasında fark gözlenmemiştir (Şekil 4.2). Özetle söylemek gerekirse her 3 grup hayvanın erektil dokusunda endotel bağımlı gevşeme yanıtları



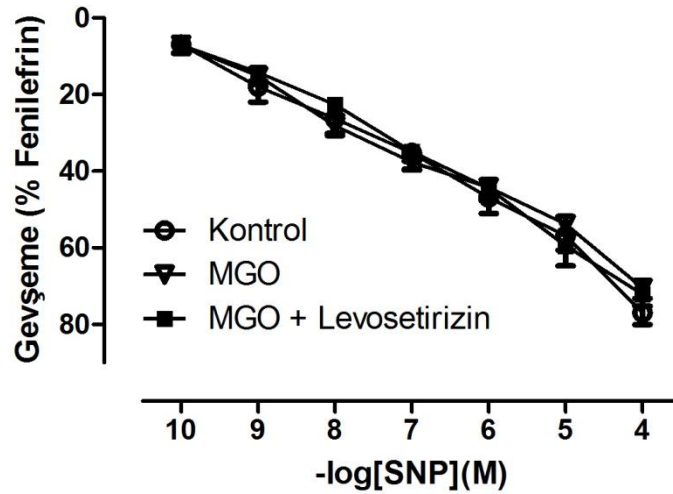
arasında daha önce saptanmış olan istatistiksel anlamlı fark in vitro olarak L-NAME uygulanması ile ortadan kalkmıştır.



Şekil 4.2 : L-NAME ile NOS blokajı yapılmış dokularda endotel bağımlı gevşeme yanıtına MGO ve Levosetirizin'in Etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir. \*P<0.05 kontrol, \*\*P<0.05 ise MGO grubu sıçanlarla aradaki farkı ifade etmektedir.

#### 4.3. Korus kavenozumda MGO ve Levosetirizin'in SNP ile Oluşturulan Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi

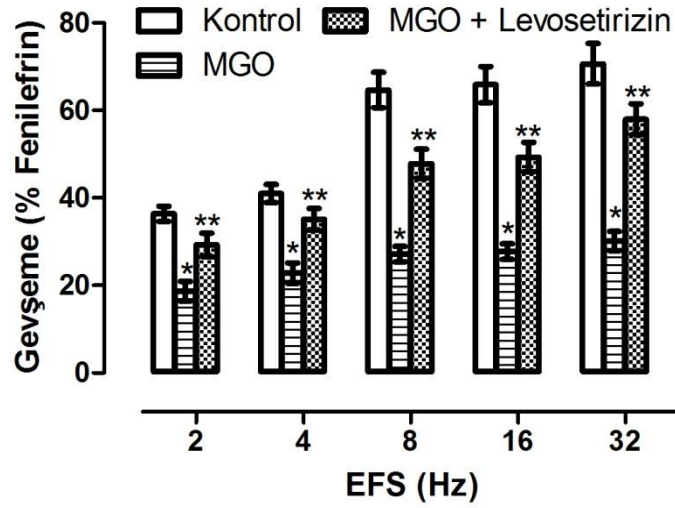
Endotel bağımsız gevşetici bir ajan olan SNP CC dokuları fenilefrinle kasıldıktan sonra artan dozlarda kümülatif olarak organ banyosuna eklenmiş, her üç grupta da gevşeme yanıtları değerlendirilmiştir. Uzun süreli MGO maruziyeti CC dokusunda gevşeme yanıtlarını anlamlı bir şekilde değiştirmemiştir (Şekil 4.3). Levosetirizin tedavisi alan sıçanlarda da benzer olarak SNP ile oluşan endotelden bağımsız gevşeme yanıtlarının diğer grup hayvanlardan farklı olmadığı saptanmıştır.



Şekil 4.3: Korus kavenozumda MGO ve Levosetirizin'in SNP ile oluşturulan gevşeme yanıtları üzerine etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir. \*P<0.05 kontrol, \*\*P<0.05 ise MGO grubu sıçanlarla aradaki farkı ifade etmektedir.

#### 4.4. Nöronal Gevşeme Yanıtları Üzerine MGO ve Levosetirizin'in Etkisi

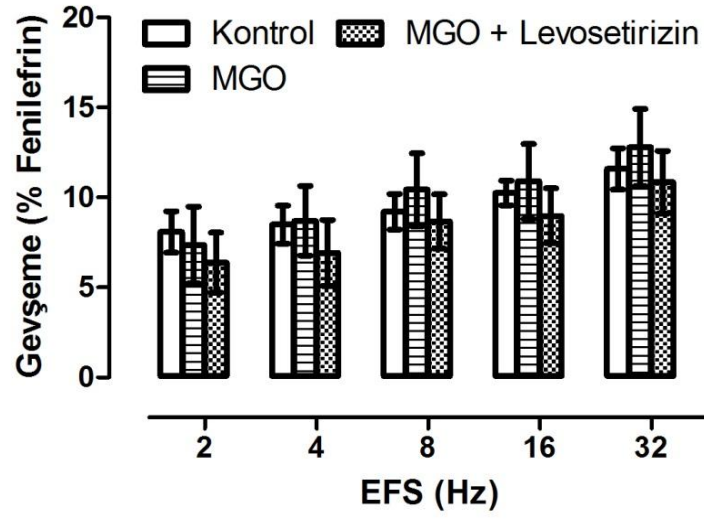
Uzun süreli MGO maruziyetinin NANK nöronal gevşeme yanıtları üzerindeki etkisini incelemek için adrenerjik ve kolinerjik sinirler atropin ve guanetidin ile bloke edilmiş ve sonrasında CC dokuları fenilefrinle kasılmıştır. Kasılan dokularda yanıt platoya geldikten sonra 2-32 Hz EFS uygulanmış ve doz-yanıt eğrisi oluşturulmuştur. Uzun süreli MGO maruziyeti EFS ile oluşan NANK gevşeme yanıtlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozmuştur (Şekil 4.4). Levosetirizin tedavisi alan grupta ise MGO grubuna kıyasla nöronal gevşeme yanıtlarında düzelme olmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 4.4 : Nöronal gevşeme yanıtları üzerine MGO ve Levosetirizin'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. MGO ve Levosetirizin Tedavisi Alan Sıçanların CC Dokusunda NOS Blokajının Nörojenik Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi

L-NAME inkübasyonu yapılarak NO üretimi azaltılan izole CC'lerde EFS uygulanarak indüklenen gevşeme yanıtları MGO grubu ve kontrol grubu arasında farklı bulunmamıştır. Aynı şekilde Levosetirizin ve Levosetirizin+MGO uygulanan gruptaki EFS yanıtları arasında da NOS inkübasyonu sonrası fark bulunmamıştır (Şekil 4.5). Özetlemek gerekirse; NOS uygulaması sonrası kontrol ve MGO grubu arasındaki NANK nöronal gevşeme yanıtı farkı ortadan kalkmıştır. Benzer olarak MGO grubu ile Levosetirizin+MGO grubu arasında sınırdan anlamlı olan EFS gevşeme yanıtı farkı da L-NAME inkübasyonu ile ortadan kalkmıştır.



Şekil 4.5: MGO ve Levosetirizin tedavisi alan sıçanların CC dokusunda NOS blokajının nörojenik gevşeme yanıtları üzerine etkisi. Tüm değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir. \*P<0.05 kontrol, \*\*P<0.05 ise MGO grubu sıçanlarla aradaki farkı ifade etmektedir.

## 5. TARTIŞMA

NO'nin erektil fonksiyondaki önemi yıllar içinde anlaşılmış ve erektil yapının anatomisi aydınlatıldıkça penisteki endotel tabakasından ve sinir uçlarından bu önemli mediyatörün sırasıyla eNOS ve nNOS isimli enzimler aracılığıyla salındığı bilgisi ortaya çıkmıştır (Burnett ve ark., 1995; Steers, 2000). NANK sinir uçlarından ve endotel tabakasından salınan NO, CC'deki düz kasların gevşemesini sağlayarak ereksiyonu oluşturmasını yanısıra ve oluşan ereksiyonun düzgün ve devamlı olmasını sağlamaktadır. Nöronal sinir veya endotel tabakasından meydana gelen hasar sonucu CC dokusunun gevşeme yanıtları bozulmakta ve ED ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar hiperglisemi, diyabet ve uzun süreli MGO maruziyeti gibi olumsuz koşulların da CC dokusundaki nörojenik ve endotel aracılı gevşeme yanıtlarını bozucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Akingba ve Burnett, 2001; Sena ve ark., 2012; Dalaklioglu ve ark., 2014).

Tez projesi kapsamında yaptığımız bu deneysel çalışma MGO verilen hayvanların izole erektil CC dokularında meydana gelen işlevsel bozulmanın antiinflamatuvar, antioksidan ve antialerjik bir madde olduğu bilinen levosetirizinin uzun süreli uygulanmasıyla iyileşip iyileşmeyeceğini test eden ilk in vivo çalışmadır. Bu amaç doğrultusunda oluşturulan deney düzeneğinde uzun süreli levosetirizin tedavisinin, MGO ile endotelyal ve nöronal hasar oluşturulan CC dokularındaki gevşeme yanıtlarını etkileyip etkilemediğine bakılmıştır. Bu gevşeme yanıtları endotel-bağımlı, endotel-bağımsız ve nörojenik gevşeme yanıtları olmak üzere üç ayrı deney başlığı altında incelenmiştir.

İlk adım olarak deney hayvanlarına verilen MGO'nun CC dokusundaki endotel bağımlı gevşeme yanıtını bozup bozmadığı değerlendirilmek istenmiş ve bu amaçla fenilefrinle kasılma yanıtı platoya ulaştığında banyolara endotel bağımlı gevşetici bir ajan olan ACh kümülatif artan dozlarda eklenmiştir. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde MGO maruziyetinin ratların CC dokularında endotel bağımlı gevşeme yanıtını kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturacak şekilde bozduğu görülmüştür. 12 hafta boyunca eş zamanlı olarak levosetirizin tedavisi alan deney hayvanlarında bozulan bu gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak iyileştiği saptanmıştır.

Diyabetik hastalarda AGE birikimi ile ilişkili ED daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Cartledge ve ark., 2001; Seftel ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada en reaktif AGE prekürsörü olan MGO'nun fare CC'sinde endotel bağımlı gevşeme yanıtlarını bozduğu gösterilmiştir (Boydens ve ark., 2016). Bu literatür bilgileri ile uyumlu olarak yaptığımız araştırma sonucunda uzun süreli MGO maruziyetinin, deney hayvanlarının erektil dokularında ACh bağımlı endotelial gevşeme yanıtlarını bozduğu bulunmuştur. MGO ile hasar oluşturulmuş CC'deki etkisi daha önce hiç çalışılmamış olan levosetirizin ile yapılan tedavinin ise bozulan bu endotelial fonksiyonu düzeltici yönde etki oluşturduğu gözlenmiştir. Levosetirizin tedavisi CC dokusunda ACh ile oluşan gevşeme yanıtlarını tek başına MGO grubuna göre anlamlı olarak arttırmıştır. Levosetirizin ile görülen bu olumlu etkinin hangi mekanizma üzerinden gerçekleştiğini anlamak için NOS blokleri L-NAME ortama eklenmiş ve aynı deney basamakları tekrarlanmıştır. Bu işlem sonucunda ise gruplar arasında daha önceden saptanmış olan anlamlı farkın ortadan kalktığı görülmüştür. Elde ettiğimiz bu sonuçtan yola çıkarak; uzun süreli MGO uygulamasının endotel bağımlı ACh ile uyarılan gevşeme yanıtlarını eNOS aracılı NO üretimini veya üretilen NO'nun biyoyararlanımını azaltarak bozduğunu ve levosetirizin tedavisinin bu olumsuz etkileri ortadan kaldırarak iyileştirici etki gösterebileceğini düşündürmüştür. Saptanan bu etkinin mekanizmasının daha iyi aydınlatılması için endotel bağımsız gevşetici bir madde olan SNP ile her 3 grupta gevşeme yanıtları elde edilmiş ve hem MGO maruziyetinin hem de levosetirizin tedavisinin endotel bağımsız gevşeme yanıtlarını anlamlı şekilde değiştirmediği görülmüştür. SNP ile görülen bu etki, MGO maruziyetinin CC dokusunda esasen endotel bağımlı gevşeme yanıtları üzerine olumsuz etki oluşturduğunu ve bunun temelinde ise NO sentezi ve/veya biyoyararlanımındaki bozulmanın yattığı, aynı zamanda levosetirizin tedavisinin de bu etkiyi anlamlı olarak iyileştirdiği görüşünü desteklemiştir.

Non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlerden salınan NO'nun CC gevşemesi üzerine olan etkileri göz önüne alınarak, çalışmamızda nöronal NO salınması da incelenmiş ve uzun süreli MGO uygulanmasının nNOS aracılı gevşeme yanıtları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Sinirsel uyarı ile oluşan CC gevşemesinde adrenerjik ve kolinerjik sinirler aracılı yanıtları dışlamak için organ banyosuna in vitro olarak atropin ve guanetidin eklenmiş ve bu şartlar altında dokulara EFS uygulanarak

nöronal (NANK) gevşeme yanıtları kaydedilmiştir. Kronik MGO uygulanmasının dokulardaki EFS ile oluşan gevşeme yanıtını anlamlı olarak bozduğu sonucu elde edilmiştir. Levosetirizin tedavisi, MGO uygulanan dokuların bozulmuş olan EFS gevşeme yanıtlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzeltmiştir. EFS ile oluşan CC gevşeme yanıtlarında NO yanısıra başka maddelerin de katkısı olabileceğinden, levosetirizin tedavisinin EFS ile indüklenen gevşeme yanıtlarına olumlu etkisinin nNOS aracılı NO ile mi, yoksa NO dışı diğer maddeler aracılığıyla mı oluştuğu da araştırılmak istenmiştir. Bu amaçla; NOS blokeri L-NAME varlığında nNOS inhibisyonu sonrası tekrarlanan deney prosedürleri sonucunda da gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı olan farkın ortadan kalktığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, kronik MGO maruziyetinin izole CC dokularında nNOS aracılı gevşeme yanıtlarını bozduğunu ve levosetirizin tedavisinin nNOS aracılı NO ile oluşan gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak düzelttiğine işaret etmektedir.

Elde edilen tüm sonuçlar kapsamlı olarak değerlendirildiğinde, kronik MGO uygulanmasının izole edilmiş CC dokusunda endotel bağımlı ve nöronal gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak bozduğu görülmüştür. Uygulanan levosetirizin tedavisi ise hem endotel bağımlı hem de nöronal gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak düzeltmiştir. Levosetirizin tedavisi ile ortaya çıkan bu olumlu etki çeşitli mekanizmalar aracılığıyla oluşmuş olabilir. Uzun süreli MGO uygulamasının aort, mezenterik arter, CC gibi farklı damar yataklarında oksidatif stresi indükleyerek endotel aracılı gevşeme yanıtlarını bozduğu bilinmektedir (Brouwers ve ark., 2010; Mukohda ve ark., 2011, Dalaklıoğlu ve ark., 2014). AGE'lerin CC dokusunda ROS üretimini arttırarak NO biyoyararlanımı azalttığı ve crosslink yaparak dokunun elastikiyet kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Seftel ve ark., 1997; Cartledge ve ark., 2000; Cartledge ve ark., 2001). ROS üretimi sonucu ortaya çıkan radikallerin NO biyoyararlanımını bozması yanısıra eNOS sentezi ve aktivitesi üzerine olan olumsuz etkileri MGO'nun hasar verici etkisinin başlıca mekanizmalarıdır. Benzer şekilde; kronik MGO maruziyetinin nNOS aracılı CC gevşeme yanıtlarını da bozduğu ve MGO aracılı bu olumsuz etkiye artan oksidatif stresin aracılık ettiği de bilinmektedir (Dalaklıoğlu ve ark., 2014). Daha önce yapılan birçok çalışmada ROS azaltıcı ajanların MGO'nun bozmuş olduğu ACh bağımlı endotel disfonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir (Dhar ve ark., 2010). Benzer şekilde; antioksidan özelliğe sahip birçok bileşik CC dokusunda MGO aracılı bozulmuş nNOS aracılı nöronal

gevşeme yanıtlarını da iyileştirmiştir (Boydens ve ark., 2016). Levosetirizin antihistaminik etkisi yanısıra antioksidan özelliğe de sahip olduğu gösterilmiş bir antihistaminik ajandır. STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda levosetirizin tedavisinin renal oksidatif stresi azalttığı, diyabetik hayvanların böbrek dokusunda NO biyoyararlanımını düzelttiği ve aortta artan fenilefrin aşırı yanıtılığını azalttığı gösterilmiştir (Anbar ve ark., 2016). Ayrıca levosetirizin tedavisi aortik doku duvarında oksidatif stresin azaltılmasına ve diyabetle oluşan vasküler hipertrofinin azalmasına da aracılık etmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise; yüksek doz fruktoz ile vasküler disfonksiyon oluşturulan ratlarda levosetirizinin etkisi incelenmiş (Shawky ve ark., 2014), ve levosetirizin yüksek früktoz diyeti sonucu azalan SOD ve artan MDA seviyelerini azaltarak antioksidan özellik göstermiştir. Bu bilgiler ışığında; MGO ile bozulan endotelial ve nöronal CC gevşeme yanıtları üzerine levosetirizinin bizim çalışmamızda gözlenen olumlu etkisinin oksidatif stresi azaltarak NO sentezini ve/veya biyoyararlanımını azaltıcı etkisi aracılığıyla ortaya çıkmış olabileceği tahmin edilmektedir.

AGE'ler RAGE aracılığıyla oksidatif stres yanıtı yanısıra inflamasyon sürecininin anahtar transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B üretimini uyarmakta ve böylece inflamasyon ile ilişkili olan birçok genin transkripsiyonel aktivasyonu gerçekleştirmektedir (Hall ve ark., 2006). Bu genler arasında ET-1, VEGF, TGF- $\beta$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ve TNF- $\alpha$ , VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri bulunmaktadır. Levosetirizinin potent antihistaminik etkisine ek olarak antiinflamatuvar etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir. Levosetirizin insan eozinofillerinde LPS ile indüklenen ise LTB<sub>4</sub>, ICAM-I, TNF- $\alpha$  ve IL-8 ekspresyonunu anlamlı olarak inhibe etmektedir (Walsh, 2005; Hasala ve ark., 2007). Ayrıca, STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda (Anbar ve ark., 2016) levosetirizin renal fonksiyonda düzelmeye birlikte renal TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ <sub>1</sub> artışını baskıladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde; yüksek doz fruktoz uygulanan ratlarda levosetirizinin artan serum CRP seviyelerini düşürerek antiinflamatuvar özellik gösterdiği bulunmuştur. Levosetirizinin alerjinin farklı modellerinde inflamatuvar mediyatörleri inhibe ederek antiinflamatuvar etkiler oluşturduğunu bildiren çeşitli yayınlar da bu sonucu desteklemiştir (Bautista ve ark., 2011; Ciebiada ve ark., 2013; Guilemany ve ark., 2012). Bu bilgiler ışığında, levosetirizin tedavisi endotelial ve nöronal CC gevşemesi üzerine uzun süreli MGO uygulamasının neden olduğu hasarlayıcı etkiyi

antiinflamatuvar özelliği nedeniyle düzeltmiş de olabilir. Bu olumlu etkinin farklı mekanizmaları da olabilir ve yapılacak yeni çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

Sonuç olarak bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olmakla birlikte ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutmaktadır. Elimizdeki az miktardaki literatür bilgisi ışığında başladığımız ve tamamladığımız deneylerimizin sonucunda MGO maruziyeti CC dokularında endotelyal ve nöronal gevşeme yanıtlarını bozarak ED oluşturmuş ve levosetirizin tedavisi ise bu durumu düzeltici etki göstermiştir. Yaptığımız çalışmada kullandığımız levosetirizin dozu insan terapötik dozu olan 5 mg/gün'e eş ve aynı zamanda santral etkilerin de görölmediği klinik doz olarak seçilmiştir. Bu sonuçlar MGO maruziyeti ilişkili ED'nin tedavisinde H<sub>1</sub> antihistaminiklerinin kullanılması yönünde yeni bir yaklaşımı telkin etmektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma endojen ve eksojen yolla yaygın olarak maruz kalınabilen toksik bir ajan olan MGO ile CC dokusunda görülen endotelial ve nöronal gevşeme yanıtlarındaki bozulmanın antialerjik bir ilaç olduğu bilinen levosetirizin ile düzeltilebileceğini gösteren ilk çalışmadır. Son yıllarda NO'nun hem endotel aracılı hem de nöronal gevşeme yanıtları üzerine önemli bir ajan olduğu ön plana çıkmıştır ve ED ve çeşitli kardiyovasküler bozuklukların endotel ve nöronal patofizyolojilerinin düzeltilmesinde NO sentez ve biyoyararlanımını artırıcı tedavi stratejilerinin önemi artmıştır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde bulunan levosetirizin aracılı iyileştirici etkinin hem endotelial hem de nöronal NO sentez ve/veya biyoyararlanımında artma ile ilişkili olduğu ileri sürülmekle birlikte, bu etkinin olası mekanizmasının aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

Akingba AG and Burnett AL. Endothelial Nitric Oxide Synthase Protein Expression, Localization, and Activity in the Penis of the Alloxan-Induced Diabetic Rat. *Molecular Urology* 2001; 5-4.

Abdel Aziz MT, Motawi T, Rezaq A, Mostafa T, Fouad HH, Ahmed HH, et al. 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.

Abicht J. Testing the autonomic system. In: *Erectile Dysfunction*. 1991; 187–194.

Aboseif S, Shinohara K, Borirakchanyavat S, et al. The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. *Br J Urol* 1997;80:918.

Akihide Tanimoto, Ke-Yong Wang, Yoshitaka Murata, Satoshi Kimura, Masako Nomaguchi, Sei Nakata, Masato Tsutsui, Yasuyuki Sasaguri. Histamine Upregulates the Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Human Intimal Smooth Muscle Cells via Histamine H1 Receptor and NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1556-1561.

Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci*. 2004;75: 639–653.

Alkhalaf, A., Klooster, A., van Oeveren, W., Achenbach, U., Kleefstra, N., Slingerland, R.J., Mijnhout, G.S., Bilo, H.J., Gans, R.O., Navis, G.J., Bakker, S.J., A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy. *Diabet Care* 2010;33: 1598–1601.

Amr MM, Nigel R. Webster. Histamine and antihistamines. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2011; 12:324-329.

Ana Sanchez, Cristina Contreras, Maria Pilar Martinez, Belen Climent, Sara Benedito<sup>1</sup>, Albino Garcia-Sacristan, Medardo Hernandez<sup>1</sup>, Dolores Prieto. Role of Neural NO Synthase (nNOS) Uncoupling in the Dysfunctional Nitroergic Vasorelaxation of Penile Arteries from Insulin-Resistant Obese Zucker Rats. *Plos One* 2012; 7:4

Anbar, H. S., Shehatou, G. S. G., Suddek, G. M., Gameil, N. M. Comparison of the effects of levocetirizine and losartan on diabetic nephropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 2016;780: 82–92.

Andersson K-E, Nehra A, Lue T, Burnett A, Goldstein I, Morales A. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol* 2003;170:S6–14.

Andersson KE and Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1997;75:191–236.

Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev.* 2011;63(4):811-59.

Aoki Y, Qui D, Zhao GH ; Kao PN. Leukotriene B4 mediates histamine induction of NF-kb and IL-8 in human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: L1030-9.

Azadzoï KM, Saenz de Tejada I. Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol* 1992; 147: 1675±81.

Babaei-Jadidi, R., Karachalias, N., Ahmed, N., Battah, S., Thornalley, P.J.: Prevention of Incipient Diabetic Nephropathy by High-Dose Thiamine and Benfotiamine. *Diabetes*. 2003;52: 2110 – 2120 .

Bacon C. G., Hu F. B., Giovannucci E., Glasser D. B., Mittleman M. A., Rimm E.B. Association of Type and Duration of Diabetes With Erectile Dysfunction in a Large Cohort of Men. *Diabetes Care*. 2002; 25(8): 1458–1463.

Bakala, H. Ladouce,R.,Baraibar,M.A.,Friguet,B. Differential expression and glycative damage affect specific mitochondrial proteins with aging in rat liver. *Biochim.Biophys. Acta*. 2013;1832: 2057–2067.

Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G

alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol.* 2001;60:1133–1142.

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

Bautista, A.P., Eisenlohr, C.P., Lanz, M.J., Nasal nitric oxide and nasal eosinophils decrease with levocetirizine in subjects with perennial allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2011;25: 383–387.

Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1708–16.

Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes.* 1999; 48(1): 1–9.

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

Bejin A. The epidemiology of premature ejaculation and of its association with erectile dysfunction. *Andrologie.* 1999; 9: 211–25.

Behr-Roussel D., J. Bernabe, S. Compagnie et al., “Distinct mechanisms implicated in atherosclerosis-induced erectile dysfunction in rabbits,” *Atherosclerosis.* 2002; 162 :355–362.

Bella AJ, Deyoung LX, Al-Numi M, Brock GB. Daily administration of phosphodiesterase type 5 inhibitors for urological and nonurological indications. *Eur Urol.* 2007; 52: 990–1005.

Bierhaus A, Chevion S, Chevion M, et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF- $\kappa$ B is suppressed by  $\alpha$ -lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes.* 1997;46:1481– 90.

Bolton, W.K., Cattran, D.C., Williams, M.E., Adler, S.G., Appel, G.B., Cartwright, K., Foiles, P.G., Freedman, B.I., Raskin, P., Ratner, R.E., Spinowitz, B.S., Whittier,

F.C., Wuerth, J.P., 2004. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 24, 32–40.

Bongarzone S., Savickas V., Luzi F., Gee A.D. Targeting the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE): a medicinal chemistry perspective, *J. Med. Chem.* 2017; 60:7213–7232.

Borg, D. J., Forbes, J. M. Targeting advanced glycation with pharmaceutical agents: where are we now? *Glycoconjugate Journal.* 2016;33(4):653–670.

Boulton AJ, Selam JL, Sweeney M, Ziegler D: Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2001; 44:1296–1301.

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. *Cardiovascular Diabetology.* 2016; 15(1).

Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the ‘Cologne Male Survey’. *Int J Impot Res.* 2000; 12: 305–11.

Brouwers, O., Niessen, P. M., Haenen, G., Miyata, T., Brownlee, M., Stehouwer, C. D., Schalkwijk, C. G. 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;3(5): 989–1000.

Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988;318:1315-1321

Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes.* 1985; 34:938-941..

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

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, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H: Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:6434-6438.

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 USA*. 1994; 91:9441-9445.

Bucala R, Mitchell R, Arnold K, Innerarity T, Vlassara H, Cerami A: Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem*. 1995; 270:10828-10832.

Bucala, R., Tracey, K. J., Cerami, A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;87(2): 432–438.

Burchardt M, Burchardt T, Baer L et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol*. 2000; 164: 1188±91..

Burchardt T, Burchardt M, Karden J, et al.: Reduction of endothelial and smooth muscle density in the corpora cavernosa of the streptozotocin induced diabetic rat. *J Urol*. 2000, 164:1807–1811.

Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, Chang TSK, Snyder SH Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257:401–403.

Burnett AL, Musicki B, Jin L, Bivalacqua TJ. Nitric oxide/redox based signalling as a therapeutic target for penile disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2006; 10: 445–57.

Burnett AL, Ricker DD, Chamness SL, et al. Localization of nitric oxide synthase in the reproductive organs of the male rat. *Biol Reprod.* 1995;52:1–7.

Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J, Ignarro LJ. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1992;147:1650–1665.

Bush PA, Aronson WJ, Rajfer J, Buga GM, Ignarro LJ. Comparison of nonadrenergic, noncholinergic, and nitric oxide-mediated relaxation of corpus cavernosum *Int J Impotence Res.* 1992;4:85–93.

Butler R, Morris AD, Struthers AD. Cigarette smoking in men and vascular responsiveness. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52:145–149.

C. Lu, J.C. He, W. Cai, H. Liu, L. Zhu, H. Vlassara, Advanced glycation end product (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101. 2004;11767–11772.

Cai W., He J.C., Zhu L., Chen X., Wallenstein S., Striker G.E., Vlassara H. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotxin diet: association with increased AGER1 expression. *Am. J. Pathol.* 2007;170: 1893–1902.

Cai W., He J.C, Zhu L., Lu C., Vlassara H. Advanced glycation end product (AGE) receptor 1 suppresses cell oxidant stress and activation signaling via EGF receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103: 13801–13806.

Cai W., Ramdas M., Zhu L., Chen X., Striker G.E., Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109: 15888–15893.

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

Carg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1989;83: 1774–1777.

Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2005; 96: 257–80.

Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JFB. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. *B/U Int.* 2000; 85; 735-41.

Cartledge, J. J., Eardley, I., & Morrison, J. F. Advanced glycation endproducts are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. *BJU International.* 2001;87: 402–407.

Cefalu, W.T., Bell-Farrow, A.D., Wang, Z.Q., Sonntag, W.E., Fu, M.X., Baynes, J.W., Thorpe, S.R.,. Caloric restriction decreases age-dependent accumulation of the glycoxidation products, N-epsilon-(carboxymethyl)lysine and pentosidine, in rat skin collagen. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 1995;50: B337–41.

Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993; 88:2149–2155.

Chang, T., and Wu, L.. Methylglyoxal, oxidative stress, and hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006;84(12): 1229–1238.

Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al.: Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 99:168–177.

Chetyrkin, S.V., Zhang, W., Hudson, B.G., Serianni, A.S., Voziyan, P.A.,. Pyridoxamine protects proteins from functional damage by 3-deoxyglucosone: mechanism of action of pyridoxamine. *Biochemistry.* 2008;47: 997–1006.

Ciebiada, M., Barylski, M., Gorska, C.M.,. Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with allergic rhinitis treated with



montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2013;27:e58–e62.

Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G et al. Cetirizine reduces inflammatory cell rekrutment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early- and late- phase reactions after allegen-spesific challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95:612-21.

Ciprandi G, Pronzato C, Passalacqua G et. al. Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule expression on nasal epithelial cells: an anti-allergic activity. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98:1088-96.

Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 573 – 579.

Cooper, M.E., Thallas, V., Forbes, J., Scalbert, E., Sastra, S.: The cross-link breaker, N-phenacylthiazolium bromide prevents vascular advanced glycation end-product accumulation. *Diabetologia.* 2000; 43: 660 –664.

Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest.* 1990; 86: 228 – 234.

D.S. Gill, M.A. Barradas, V.A. Fonseca, P. Dandona, Plasma histamine concentrations are elevated in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease, *Metabolism* 38 (3) (1989) 243–247.

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.

Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005;32:379–95.

Degenhardt, T.P., Alderson, N.L., Arrington, D.D., Beattie, R.J., Basgen, J.M., Steffes, M.W., Thorpe, S.R., Baynes, J.W. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Kidney Int.* 2002;61:939–950.

DeGroot, J., Verzijl, N., Wenting-Van Wijk, M.J., Bank, R.A., Lafeber, F.P., Bijlsma, J.W., TeKoppele, J.M. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase-mediated degradation: the role of advanced glycation end products. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 2562–2571.

Demady DR, Lowe ER, Everett AC, Billecke SS, Kamada Y, Dunbar AY, Osawa Y. Metabolism based inactivation of neuronal nitric-oxide synthase by components of cigarette and cigarette smoke. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.* 2003; 31:932–937

Desai, K. M., Chang, T., Wang, H., Banigesh, A., Dhar, A., Liu, J., Wu, L. Oxidative stress and aging: Is methylglyoxal the hidden enemy? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2010;88(3): 273–284.

Desai, K., and Wu, L. Methylglyoxal and advanced glycation endproducts: new therapeutic horizons? *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2007;2(2): 89–99.

Desai, K., and Wu, L.. Methylglyoxal and advanced glycation endproducts: new therapeutic horizons? *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2007;2(2): 89–99.

Desai, K.M., and Wu, L. Free radical generation by methylglyoxal in tissues. *Drug Metabol. Drug Interact.* 2008;23(1-2): 151– 173.

Dhar, A., Dhar, I., Desai, K. M., Wu, L. Methylglyoxal scavengers attenuate endothelial dysfunction induced by methylglyoxal and high concentrations of glucose. *British Journal of Pharmacology.* 2010;161(8):1843–1856.

Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol.* 1998;159(2):433–6.

Fadel R, Herpin-Richard N, Rihoux J-P, Henocq E . Inhibitory effect of cetirizine 2HC1 on eosinophil migration in vivo. *Clin Allergy.* 1988;17:373-9.

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(1):54-61.

Fogel W.A., Chmielecki C., Gralek M., Maslinski C. Histamine metabolism in diabetic rats, *Agents Actions*. 1990;30(1-2):243-246.

Forgue S.T., et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):280-8.

Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LJ 2nd, Virmani R. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med*. 1985;313:1138-1141.

Fournier Jr GR, Juenemann KP, Lue TF, Tanagho EA. Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration. *J Urol* 1987;137:163-7.

Freedman, B.I., Wuerth, J.P., Cartwright, K., Bain, R.P., Dippe, S., Hershon, K., Mooradian, A.D., Spinowitz, B.S. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine clinical trial in overt type 2 diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control. Clin. Trials*. 1999;20: 493-510.

Freidja, M.L., Tarhouni, K., Toutain, B., Fassot, C., Loufrani, L., Henrion, D.: The AGE-Breaker ALT-711 Restores High Blood Flow-Dependent Remodeling in Mesenteric Resistance Arteries in a Rat Model of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2012; 61: 1562-1572.

Galasko D., Bell J., Mancuso., Kupiec J.W., M.N. Sabbagh, C. van Dyck, R.G. Thomas, P.S. Aisen, S. Alzheimer's Disease Cooperative, Clinical trial of an inhibitor of RAGE-Abeta interactions in Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;82: 1536-1542.

Garban H, Vernet D, Freedman A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effect of aging on nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Am J Physiol*. 1995; 268: H467±75.

Gardner T.W., Eller A.W., Friberg T.R., D'Antonio J.A., Hollis T.M. Antihistamines reduce blood-retinal barrier permeability in type I (insulin-dependent) diabetic patients with nonproliferative retinopathy. A pilot study, *Retina*. 1995;15(2) :134–140.

Genuth, S.; Sun, W.; Cleary, P.; Gao, X.; Sell, D.R.; Lachin, J.; Group, D.E.R.; Monnier, V.M. Skin Advanced Glycation End Products Glucosepane and Methylglyoxal Hydroimidazolone Are Independently Associated with Long-Term Microvascular Complication Progression of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015; 64: 266–278.

Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S: Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab*. 2003;29:6S28-35.

Giardino I., Edelstein D., Brownlee M: BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation endproducts in bovine endothelial cells. *J Clin Invest*. 1996; 97:1422-1428.

Giardino, I., Edelstein, D., Brownlee, M.,. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes. *J. Clin. Invest*. 1994;94: 110–117.

Gilligan DM, Sack MN, Guetta V, Casino PR, Quyyumi AA, Rader DJ, et al. Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 1611 – 1617.

Giuseppe, C., Ferdinando, F., Ciro, I., Vincenzo M. Pharmacology of erectile dysfunction in man. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006;111:400–423.

Gonzalez CM, Brannigan RE, Bervig T, et al. Protein and gene expression of nitric oxide synthase isoforms I and III in the rat penile shaft. *J Androl*. 2001;22:54-61.

Goswami, S., Vishwanath, M., Gangadarappa, S., Razdan, R., & Inamdar, M. Efficacy of ellagic acid and sildenafil in diabetes-induced sexual dysfunction. *Pharmacognosy Magazine*. 2014;10(39):581.

Gu, Q., Wang, B., Zhang, X.F., Ma, Y.P., Liu, J.D., Wang, X.Z. Contribution of receptor for advanced glycation end products to vasculature-protecting effects of exercise training in aged rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;741:186–194.

Guilemany, J.M., Garcia-Pinero, A., Alobid, I., Centellas, S., Marino, F.S., Valero, A., Bernal-Sprekelsen, M., Picado, C., Mullol, J. The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO study). *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012;158:184–190.

Gupta, A., Gillard, M., Christophe, B., Chatelain, P., Massingham, R., Hammarlund Udenaes, M. Peripheral and central H1 histamine receptor occupancy by levocetirizine, a non-sedating antihistamine; a time course study in the guinea pig. *Br. J Pharmacol.* 2007;151:1129–1136.

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

Haas CA, Seftel AD, Razmjouei K, Ganz MB, Hampel N, Ferguson K. Erectile dysfunction in aging: upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Urology.* 1998; 51: 516±22

Hall G , Hasday JD , Rogers TB . Regulating the regulator: NF-kappaB signaling in heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2006 ; 41 : 580 – 59

Hammes, H.-P., Du, X., Edelstein, D., Taguchi, T., Matsumura, T., Ju, Q., et al.: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat. Med.* 2003;9:294 –299.

Han D, Yamamoto Y, Munesue S, Motoyoshi S, Saito H, Win MT, Watanabe T, Tsuneyama K, Yamamoto H. Induction of receptor for advanced glycation end products by insufficient leptin action triggers pancreatic  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. *Genes Cells.* 2013;18:302-314.

Hasala, H., Janka-Junttila, M., Moilanen, E., & Kankaanranta, H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2007;28(5):582–591.

Hayashi K, Sasaki H, Fukagai T, Kurokawa I, Sugishita H, Tanifuji S, et al. Association between vascular lesion and penile erection hardness in Japanese patients with erectile dysfunction. *Urol Sci*. 2018;29:202-5.

Heaton, J. P., Adams, M. A., Morales, A. Apomorphine SL effective in the treatment of non organic erectile dysfunction: Results of a multicenter trial. *International Journal of Important Research*. 1996;8: A64, 115.

Hedin U., Roy J., and Tran P. K. Control of smooth muscle cell proliferation in vascular disease. *Curr. Opin. Lipidol*. 2004;15: 559–565.

Hollis T.M., Sill H.W., Butler C., Campos M.J., Gardner T.W. Astemizole reduces blood-retinal barrier leakage in experimental diabetes. *J. Diabetes Complications*. 1992; 6(4) : 230–235.

Hollis T.M., Kern J.A., Enea N.A., Cosgarea A.J. Changes in plasma histamine concentration in the streptozotocin-diabetic rat. *Exp. Mol. Pathol*. 1985; 43(1):90–96.

Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Characterisation of inhibitory neurotransmission in the isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *J Physiol* 1992;449:295–311.

Holmquist F, Hedlund H, Andersson KE. Acta Physiol Scand. L-N -nitroarginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum. *Acta Physiol Scand*. 1991;141:441–442.

Holmquist F, Stief CG, Jonas U, Andersson KE. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor N -nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. *Acta Physiol Scand*. 1991;143:299–304.

Holmquist F, M, Hedlund H, Andersson KE. Actions of B 3-morpholinonydnominin (SIN-1) on rabbit isolated penile erectile tissue. *J Urol* . 1993;150:1310–1315.

Hu Q, Desphande S, Irani K, Ziegelstein RC. [Ca] oscillation frequency regulates agonist – stimulated NF-KB transcriptional activity. *J Biol Chem.* 1999; 274: 33995-8.

Hu TY, Liu CL, Chyau CC, Hu ML. Trapping of methylgly-[128] oxal by curcumin in cell-free systems and in human umbilical vein endothelial cells. *J Agric Food Chem.* 2012; 60: 8190 – 819.

Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, Fishman MC. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature.* 1995; 377: 239–42.

Huang M, Pang X., Letourneau R., Boucher W., Theoharides T.C. Acute stress induces cardiac mast cell activation and histamine release, effects that are increased in Apolipoprotein E knockout mice. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55 (1) :150–160.

Huang Z.G., Jin Q., Fan M., Cong X.L., Han S.F., Gao H., Shan Y. Myocardial remodeling in diabetic cardiomyopathy associated with cardiac mast cell activation. *PLoS One* 2013;8(3):e60827.

Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:4061–6.

Illien-Jünger, S., Lu, Y., Qureshi, S.A., Hecht, A.C., Cai, W., Vlassara, H., Striker, G.E., Iatridis, J.C. Chronic ingestion of advanced glycation end products induces degenerative spinal changes and hypertrophy in aging pre-diabetic mice. *PLoS One* 10. 2015;e0116625.

Ishii DN. Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Brain Res Rev.* 1995; 20: 47±67.

Ishibashi Y., Matsui T., Takeuchi M., Yamagishi S. Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Horm. Metab. Res.* 2012;44 :891–895.

Jackson G. The importance of risk factor reduction in erectile dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2007; 8: 463–66.

Jacobs MC, Lenders JW, Kapma JA, Smits P, Thien T. Effect of chronic smoking on endothelium-dependent vascular relaxation in humans. *Clin Sci.* 1993; 85: 51±5

Jaisson S., Gillery P., Evaluation of nonenzymatic posttranslational modification-derived products as biomarkers of molecular aging of proteins. *Clin. Chem.* 2010;56:(9) 1401-1412.

Jang YJ, Wang JH, Kim JS, Kwon HJ, Yeo NK, Lee BJ: Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced ICAM-1 and cytokine expression and viral replication in airway epithelial cells. *Antiviral Res.* 2009;81:226-33.

Jiaan DB, Seftel AD, Fogarty J, et al.: Age-related increase in an advanced glycation end product in penile tissue. *World J Urol.* 1995;13:369–375.

Jin L., Lagoda G., Leite R., Webb R. C., and Burnett A. L. “NADPH oxidase activation: a mechanism of hypertension-associated erectile dysfunction,” *Journal of Sexual Medicine.* 2008; 5(3) : 544–551.

Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995;91:1314–9.

Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinley JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40±69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 2000; 163: 460±

John WG, Lamb EJ .The Maillard or browning reaction in diabetes *Eye* 7. 1993;230-237.

Kalapos, M.P. The tandem of free radicals and methylglyoxal. *Chem. Biol. Interact.* 2008; 171(3): 251–271.

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: 343–50.



Kew-Kim. Pharmacotherapy of erectile dysfunction: Current standards. *Indian Journal of Urology*. 2006;22: 235–240.

Khalifah, R.G., Chen, Y., Wassenberg, J.J. Post-Amadori AGE inhibition as a therapeutic target for diabetic complications: a rational approach to second-generation Amadorin design. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1043:793–806.

Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, Davies MG, Hagen PO, Carson CC. Experimental hypercholesterolaemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *J Urol*. 1994; 151: 198±205

Kim SC, Kim IK, Seo KK, Baek KJ, Lee MY. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res*. 1997; 25: 341–6.

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.

Kim, J.J., Sears, D.D., TLR4 and insulin resistance. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2010.

Kimura S, Wang KY, Tanimoto A, Murata Y, Nakashima Y, Sasaguri Y. Acute inflammatory reactions caused by histamine via monocytes/macrophages chronically participate in the initiation and progression of atherosclerosis effect of histamine on MCP-1. *Pathol Int*. 2004;54:465–475.

Kleinert H, Schwarz PM, Forstermann U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biol Chem*. 2003;384:1343–1364.

Kloner R., “Erectile dysfunction and hypertension” *International Journal of Impotence Research*. 2007; 19(3):296–302.

Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Basal and acetylcholine-stimulated nitric oxide formation mediates relaxation of rabbit cavernous smooth muscle. *J Urol*. 1991;146:1429–1433.

Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Nitric oxide mediates relaxation rabbit and human corpus cavernosum smooth muscle. *Urol Res*. 1992;20:253–25.

Kovanen P.T., Kaartinen M., Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92 (5): 1084–1088.

Kranstuber, A., del Rio, C., Biesiadecki, B., Hamlin, R., Ottobre, J., Gyorke, S. et al.: Advanced glycation end product cross-link breaker attenuates diabetes-induced cardiac dysfunction by improving sarcoplasmic reticulum calcium handling. *Front. Physiol.* 2012;3.

Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature*. 1990; 344: 160±2

Kuhla, B., Luth, H.J., Haferburg, D., Boeck, K., Arendt, T., and Münch, G. Methylglyoxal, glyoxal, and their detoxification in Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1043(1): 211–216.

Kwant WO, Seeman P. The displacement of membrane calcium by a local anaesthetic (chlorpromazine) . *Biochim Biophys Acta*. 1969; 193:338-49.

Lander H, Tauras J, Ogiste J, et al. Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21ras-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem* .1997;272:17810–4.

LaSelva, M., Beltramo, E., Pagnozzi, F., Bena, E., Molinatti, P.A., Molinatti, G.M., et al.: Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation endproducts in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetologia*. 1996;39:1263–1268 .

Le, K.A., Tappy, L. Metabolic effects of fructose. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* ., 2006;9:469–475.

Leahy, J.L. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.* 2005;36: 197–209.

Lebret T, Herve JM, Gorny P, et al. Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2002;41:608–13.

Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol.* 1989;142:992.

Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endotheliumdependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet.* 1993; 341: 1496±500

Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1996; 93: 1107 – 1113.

Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, et al. Definitions/ epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7: 1598–607.

Li H, Burkhardt C, Heinrich UR, Brausch I, Xia N, Forstermann U. Histamine upregulates gene expression of endothelial nitric oxide synthase in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2003;107:2348–2354.

Liao W., Rudling M., Angelin B. Novel effects of histamine on lipoprotein metabolism: suppression of hepatic low density lipoprotein receptor expression and reduction of plasma high density lipoprotein cholesterol in the rat. *Endocrinology.* 1997; 138(5): 1863–1870.

Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: Blunted response in essential hypertension. *Circulation.* 1990; 81: 1762 – 1767.

Lindstedt KA, Kovanen PT. Mast cells in vulnerable coronary plaques:potential mechanisms linking to mast cell activation to plaque erosion and rupture. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:567–573.

Lindstedt K.A., Mayranpaa M.I., Kovanen P.T. Mast cells in vulnerable atherosclerotic plaques—a view to a kill. *J. Cell. Mol. Med.* 2007; 11 (4) :739–758.

Liu, J., Masurekar, M.R., Vatner, D.E., Jyothirmayi, G.N., Regan, T.J., Vatner, S.F., et al.: Glycation end-product cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003;285: H2587–H2591.

Lo Twc, Westwood Me, Mcllellan Ac, Selwood T, Thornalley Pj: Binding and modification of proteins by methylglyoxal under physiological conditions – a kinetic and mechanistic study with N-alpha-acetylarginine, N-alpha-acetylcysteine, and N-alpha-acetyllysine, and bovine serum albumin. *J Biol Chem.* 1994; 269: 32299-32305.

Lonsdale, D.: A Review of the Biochemistry, Metabolism and Clinical Benefits of Thiamin(e) and Its Derivatives. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2006;3, :49–59.

Lue TF: Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000, 342:1802–1181.

Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, et al. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med.* 2002;7:213-225.

Macías-Cervantes, M. H., Rodríguez-Soto, J. M. D., Uribarri, J., Díaz-Cisneros, F. J., Cai, W., & Garay-Sevilla, M. E. Effect of an advanced glycation end product-restricted diet and exercise on metabolic parameters in adult overweight men. *Nutrition.* 2015;31(3): 446–451.

Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M: Androgen-dependent nitric oxide release correlates with constitutive NOS isoenzymes. *Biol Reprod.* 1999;61:1012–1016.

Masaki, T., Yoshimatsu, H., Chiba, S., Watanabe, T., Sakata, T. Central infusion of histamine reduces fat accumulation and upregulates UCP family in leptinresistant obese mice. *Diabetes* 2001;50:376–384.

Masaki, T., Yoshimatsu, H., Chiba, S., Watanabe, T., Sakata, T. Targeted disruption of histamine H1-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes.* 2001;50:385–391.

Maseroli, E., Corona, G., Rastrelli, G., Lotti, F., Cipriani, S., Forti, G., Maggi, M. Prevalence of Endocrine and Metabolic Disorders in Subjects with Erectile Dysfunction: A Comparative Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2015; 12(4): 956–965.

Masters, W Johnson, V. *Human Sexual Response*. Boston: Little Brown, 1970

McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia*. 1980;18: 279±83

McLellan, A.C., Thornalley, P.J., Benn, J., and Sonksen, P.H. Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1994; 87(1): 21–29.

McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992; 35: 771 – 776.

Menini S., Iacobini C., Ricci C., Blasetti C., Fantauzzi, Salvi L., Pesce C.M., Relucenti M., Familiari G., Taurino M., Pugliese G., The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis, *Cardiovasc. Res*. 2013;100 472–480.

Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*. 1996;270:H1435–40.

Michal V. Arterial disease as a cause of impotence. *Clin Endocrinol Metab*. 1982; 11: 725±48.

Michel L, De Vos C, Rihoux J-P , Burtin C, Benveniste J, Dubertret L. Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen induced histamine and PAF-acether release and eosinophil recruitment in human skin . *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:101-9.

Mittawae B, El-Nashaar AR, Fouda A, Magdy M, Shamloul R. Incidence of erectile dysfunction in 800 hypertensive patients: a multicenter Egyptian national study. *Urology*. 2006; 67: 575–78.

Miyazawa N., Watanabe S., Matsuda A., Kondo K., Hashimoto H., Umemura K., Nakashima, M. Role of histamine H1 and H2 receptor antagonists in the prevention of intimal thickening. *European Journal of Pharmacology*. 1998; 362(1):53–59.

Monnier V.M. Intervention against the Maillard reaction in vivo. *Arch. Biochem. Biophys*. 2003;419:1–15.

Monnier V.M., Sell D.R. Prevention and repair of protein damage by the Maillard reaction in vivo. *Rejuvenation Res*. 2006;9:264–273.

Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol*. 2003;44:360–5.

Morgan, M. M., Khan, D. A., Nathan, R. A. Treatment for Allergic Rhinitis and Chronic Idiopathic Urticaria: Focus on Oral Antihistamines. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(12):2056–2064.

Moroi M, Zhang L, Yasuda T, Virmani R, Gold HK, Fishman MC, Huang PL. (1998) Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest*. 1998; 101: 1225–32.

Mota I , Dias Da Silva W. The antianaphylactic and histamine releasing properties of the anti-histamines: their effect on mast cells. *Br J Pharmacol*. 1960;15:396-404.

Mukohda, Masashi & Morita, Tomoka & Okada, Muneyoshi & Hara, Yukio & Yamawaki, Hideyuki. Long-Term Methylglyoxal (MGO) Treatment Impairs Endothelium-Dependent Relaxation Through Down-regulation of Endothelial Nitric Oxide (NO) Synthase (eNOS) in Organ-cultured Rat Mesenteric Artery. 2011; E88-E89.

Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Gen Intern Med*. 1993;8:517.

Murata Y, Tanimoto A, Wang KY, Tsutsui M, Sasaguri Y, De Corte F, Matsushita H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor increases the expression of

histamine and histamine receptors in monocytes/macrophages in relation to arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:430–435.

Murphy D. Acute complications of diabetes mellitus. *Nurse Pract. Forum.* 1998; 9(2):69–73.

Musicki B and Burnett AL. Constitutive NOS uncoupling and NADPH oxidase upregulation in the penis of type 2 diabetic men with erectile dysfunction. *Andrology* . 2017 ; 5(2): 294–29.

Nicholl, I.D., Bucala, R. Advanced glycation endproducts and cigarette smoking. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 1998;44:1025–1033.

Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology.* 2003; 61: 201–06.

Nowotny, K., Grune, T. Degradation of oxidized and glycoxidized collagen: role of collagen cross-linking. *Arch. Biochem. Biophys.* 2014;542:56–64.

Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, Arai H, Miyazaki A, Hakamata H, Horiuchi S, Nakayama H. CD36, serves as a receptor for advanced glycation endproducts (AGE). *J Diabetes Complications.* 2002;16:56-59.

Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Morikami Y, Ogawa H, Obata K. Effect of H<sub>1</sub> receptor stimulation on coronary artery diameter in patients with variant angina: comparison with effect of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:338 –345.

Orosz Z, Csiszar A, Labinskyy N, Smith K, Kaminski PM, Ferdinandy P, Wolin MS, Rivera A, Ungvari Z. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol HeartCirc Physiol.* 2007; 292:H130–139.

Padma-Nathan H. Efficacy and tolerability of tadalafil, a novel phosphodiesterase 5 inhibitor, in treatment of erectile dysfunction. *Am J Cardiol.* 2003;92(9A):19M–25M.

Pageon, H., Zucchi, H., Rousset, F., Monnier, V.M., Asselineau, D. Skin aging by glycation: lessons from the reconstructed skin model. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014;52:169–174.

Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990; 323: 22 – 27.

Peachell PT, Pearce FL. Effect of calmodulin inhibitors on histamine secretion from mast cells. *Agents Actions.* 1985; 16:43-4.

Pearchell PT, Pearce FL. Divalent cation dependence of the inhibition by phenothiazines of mediator release from mast cells. *Br J Pharmacol.* 1989; 97:547-55.

Peluffo G, Calcerrada P, Piacenza L, Pizzano N, Radi R. Superoxide-mediated inactivation of nitric oxide and peroxynitrite formation by tobacco smoke in vascular endothelium: studies in cultured cells and smokers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 296:H1781–1792.

Perticone F., Sciacqua A., Maioetal R. “Asymmetricdimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension,” *Journal of the American College of Cardiology.* 2005; 46- 3: 518–523.

Perzanowska M, Malhotra D, Skinner SP et al. The effect of cetirizine and loratadine on codeine-induced histamine release in human skin in vivo assessed by cutaneous microdialysis. *Inflam Res.* 1996; 45:486-90.

Pierpaoli S., Marzocca C., Bello M.G., Schunack W., Mannaioni P.F., Masini E., Histaminergic receptors modulate the coronary vascular response in isolated guinea pig hearts. *Role of nitric oxide, Inflamm. Res.* (2003); 52 (9) :390–396.

Pini, A., Obara, I., Battell, E., Chazot, P. L., & Rosa, A. C. Histamine in diabetes: Is it time to reconsider? *Pharmacological Research.* 2016;111:316–324.

Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Med J Aust.* 1999; 171: 353–57.



Pittilo RM. Cigarette smoking and endothelial injury: a review. In Dana JN ed. Tobacco Smoking and Atherosclerosis. New York: Plenum Press. 1990:61±78 23

Prasad, C., Imrhan, V., Marotta, F., Juma, S., Vijayagopal, P. Lifestyle and advanced glycation end products (AGEs) burden: its relevance to healthy aging. *Aging Dis.* 2014;5:212–217.

Prieto D. Physiological regulation of penile arteries and veins. *Int J Impot Res.* 2008; 20: 17–29

Pugliese G., Pricci F., Iacobini C., Leto G., Amadio L., Barsotti P., Frigeri L., Hsu D. K., Vlassara H., Liu F.T., Di Mario U. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice, *FASEB J.: Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2001; 15: 2471–2479.

Rabbani, N., Alam, S.S., Riaz, S., Larkin, J.R., Akhtar, M.W., Shafi, T., Thornalley, P.J., 009. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia* 52, 208–212

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

Ramasamy R., Shekhtman A., Schmidt A.M. The multiple faces of RAGE—opportunities for therapeutic intervention in aging and chronic disease. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2016;20: 431–446.

Rayssiguier, Y., Gueux, E., Nowacki, W., Rock, E., Mazur, A. High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. *Magnes. Res.* 2006; 19:237–243.

Rihoux J, Michel L, Arnold R, Konig W. Hypothetical mechanisms of action an H<sub>1</sub>-antihistamine in asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 118:380-3.

Robert C. Dean and Tom F. Lue. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005;32(4): 379–v.

Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115 – 126.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;6423: 801–809.

Rowan S., Bejarano E., Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2018;1864: 3631–3643.

Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest.*; 1998;101: 731–6.

Ruggiero-Lopez D, Lecomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N: Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem Pharmacol.* 1999;58:1765-1773.

Sabbagh M.N., A. Agro, J. Bell, P.S. Aisen, E. Schweizer, D. Galasko, PF-04494700, an oral inhibitor of receptor for advanced glycation end products (RAGE), in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2011;25:206–212.

Sachs B, RL M. The physiology of male sexual behavior. In: *The Physiology of Reproduction.* Edited by E. Knobil, J. Neill, L. Ewing. New York: Raven Press. 1988;1393–1423.

Sadowska-Bartosz, I., Galiniak, S., Bartosz, G.. Kinetics of glycoxidation of bovine serum albumin by glucose, fructose and ribose and its prevention by food components. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2014c;19: 18828–18849.

Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med.* 1989;320:1025.

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.

Sampath, C., Rashid, M. R., Sang, S., & Ahmedna, M. Green tea epigallocatechin 3-gallate alleviates hyperglycemia and reduces advanced glycation end products via nrf2 pathway in mice with high fat diet-induced obesity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017;87:73–81.

Satoh T, Sugama K, Matsuo A, Kato S, Ito S, Hatanaka M, Sasaguri Y. Histamine as an activator of cell growth and extracellular matrix reconstruction for human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 1994;110:53–61

Scheijen, J., Skovgaard, D., Svensson, R., B., Eliasson, P., Mogensen, P., Hag, An advanced glycation endproduct (AGE)-rich diet promotes accumulation of AGEs in Achilles tendon. *Physiological Reports*. 2017;5(6):e13215.

Schmidt AM, Hori O, Chen JX, et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest*. 1995;96:1395–403.

Schwedler, S.B., Verbeke, P., Bakala, H., Weiss, M.F., Vilar, J., Depreux, P., et al.: N-phenacylthiazolium bromide decreases renal and increases urinary advanced glycation end products excretion without ameliorating diabetic nephropathy in C57BL/6 mice. *Diabetes Obes. Metab*. 2001;3:230 –239.

Sebeková, K., Hofmann, T., Boor, P., Sebeková Jr., K., Ulicná, O., Erbersdobler, H.F., Baynes, J.W., Thorpe, S.R., Heidland, A., Somoza, V. Renal effects of oral Maillard reaction product load in the form of bread crusts in healthy and subtotaly nephrectomized rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2005;1048: 482–491.

Schulster M.L., Liang S.E., Najari B.B. Metabolic syndrome and sexual dysfunction, *Curr. Opin. Urol*. 2017;27: 435–440.

Seeman P. The membrane actions of anaesthetics and tranquillizers . *Pharmacol Rev*. 1972; 24:583-655

Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, et al.: Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology*. 1997;50:1016–1022.

Seftel Allen D., Nosratola D. Vaziri, Zhemnin Ni, Karim Razmjouei, John Fogarty, Nehemia Hampel, Joseph Polak, Rui-Zhen Wang, Kelly Ferguson, Christine Block, And Christopher Haas Advanced Glycation End Products In Human Penis: Elevation In Diabetic Tissue, Site Of Deposition, And Possible Effect Through iNOS or eNOS. *Urology* 1997;50 (6).

Sell, D.R., Lane, M.A., Johnson, W.A., Masoro, E.J., Mock, O.B., Reiser, K.M., Fogarty, J.F., Cutler, R.G., Ingram, D.K., Roth, G.S., Monnier, V.M. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996;93:485–490.

Sell, D.R., Monnier, V.M. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation - a mini-review. *Gerontology* 2012;58: 227–237.

Semba, R.D., Sun, K., Schwartz, A.V., Varadhan, R., Harris, T.B., Satterfield, S., Garcia, M., Ferrucci, L., Newman, A.B. Health ABC Study Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with arterial stiffness in older adults. *J. Hypertens* 2015;33:797–803.

Sena, C. M., Matafome, P., Crisóstomo, J., Rodrigues, L., Fernandes, R., Pereira, P., & Seiça, R. M. Methylglyoxal promotes oxidative stress and endothelial dysfunction. *Pharmacological Research*. 2012: 65(5):497–506.

Shabsigh R, Fishman IJ, Schum C et al. Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991; 38: 227±32

Shawky, N. M., Shehatou, G. S. G., Abdel Rahim, M., Suddek, G. M., & Gameil, N. M. Levocetirizine ameliorates high fructose diet-induced insulin resistance, vascular dysfunction and hepatic steatosis in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2014; 740:353–363.

Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, Beisswenger P, Thorpe SR, Onorato J, Brownlee M. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits

intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 1998;101:1142e7.

Sick E, Brehin S., Andre P., Coupin G., Landry Y., Takeda K., Gies J.P. Advanced glycation end products (AGEs) activate mast cells.. *Br. J. Pharmacol.* 2010;161 (2): 442–455.

Sick E, Brehin S., Andre P., Coupin G., Landry Y., Takeda K., Gies J.P. Advanced glycation end products (AGEs) activate mast cells*Br. J.Pharmacol.* 2010;161 (2): 442–455.

Simonsen U, Prieto D, Hernández M, et al. Prejunctional 2-adrenoceptors inhibit nitrenergic neurotransmission in horse penile resistance arteries. *J Urol.* 1997;157:2356–60.

Singh, R., Barden, A., Mori, T., & Beilin, L. Advanced glycation endproducts: A review. *Diabetologia.* 2001; 44:129–146.

Sohal, R.S., Forster, M.J. Caloric restriction and the aging process: a critique. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 73-366–3821.

Solomon H, Wierzbicki AS, Lumb PJ, Lambert-Hammill M, Jackson G. Cardiovascular risk factors determine erectile and arterial function response to sildenafil. *Am J Hypertens* 2006;19:915–9.

Soro-Paavonen, A., Zhang, W.Z., Venardos, K., Coughlan, M.T., Harris, E., Tong, D.C., Brasacchio, D., Paavonen, K., Chin-Dusting, J., Cooper, M.E., Kaye, D., Thomas, M.C., Forbes, J.M. Advanced glycation end-products induce vascular dysfunction via resistance to nitric oxide and suppression of endothelial nitric oxide synthase. *J. Hypertens.* 2010; 28: 780–788.

Steers WD. Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:507–16.

Steffel J., Hermann M., Greutert H., Gay S., Luscher T.F., Ruschitzka F., Tanner F.C., Celecoxib decreases endothelial tissue factor expression through inhibition of c-Jun terminal NH2 kinase phosphorylation. *Circulation* . 2005;111(13):1685–1689.

Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med.* 2002; 8(11): 1211-17

Steinbrecher UP, Witztum JL: Glucosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes.* 1984; 33:130-134

Stirban, A., Negrean, M., Stratmann, B., Gawlowski, T., Horstmann, T., Gotting, C., Kleesiek, K., Mueller-Roesel, M., Koschinsky, T., Uribarri, J., Vlassara, H., Tschoepe, D., 2006. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29; 2064–2071.

Stracke, H., Hammes, H.P., Werkmann, D., Mavrakis, K., Bitsch, I., Netzel, M., et al.: Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2001; 109, 330 – 336 .

Stuckey BG, Walsh JP, Ching HL, et al. Erectile dysfunction predicts generalised cardiovascular disease: evidence from a case-control study. *Atherosclerosis.* 2007;194:458–64.

Susic D., Varagic J., Frohlich E.D.: Cardiovascular and renal effects of a collagen cross-link breaker (ALT 711) in adult and aged spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2004;1: 328–333.

Tahergorabi Z, Khazaei M. Imbalance of angiogenesis in diabetic complications: the mechanisms. *Int J Prev Med.* 2012; 3: 827-838

Takagishi T, Sasaguri Y, Nakano R, Arima N, Tanimoto A, Fukui H, Morimatsu M. Expression of the histamine H<sub>1</sub> receptor gene in relation to atherosclerosis. *Am J Pathol.* 1995;146:981–988.

Tanimoto A, Murata Y, Nomaguchi M, Kimura S, Arima N, Xu H, Hamada T, Sasaguri Y. Histamine increases the expression of LOX-1 via H<sub>2</sub> receptor in human monocytic THP-1 cells. *FEBS Lett.* 2001;508:345–349.

Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Luscher TF. Oxidised low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. *Circulation*. 1991; 83: 2012±20.

Thornalley P.J. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1998;44:1013-1023.

Thornalley P.J. Pharmacology of methylglyoxal: formation, modification of proteins and nucleic acids, and enzymatic detoxification: a role in pathogenesis and antiproliferative chemotherapy. *Gen. Pharmacol*. 1996; 27(4): 565–573.

Thornalley P.J. The glyoxalase system in health and disease. *Mol. Aspects Med*. 1993;14,: 287–371.

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.

Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97: 22 – 28.

Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, et al. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl* 2003; 24: 381–87.

Turk Z. Glycotoxines, Carbonyl Stress and Relevance to Diabetes and Its Complications. *Physiol. Res*. 2010;59: 147-156.

Ulrich P., Cerami, A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog. Horm. Res*. 2001;56: 1–21.

Uribarri J., Cai W., Peppia 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.

Ushiyama M, Morita T, Kuramochi T, Yagi S, Katayama S. Erectile dysfunction in hypertensive rats results from impairment of the relaxation evoked by neurogenic carbon monoxide and nitric oxide. *Hypertens Res.* 2004; 27: 253–61.

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.

Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997 – 1000.

Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function: State of the art lecture. *Hypertension.* 1989; 13: 658 – 667.

Vasan S., Zhang X., Zhang X., Kapurniotu A., Bernhagen J., Teichberg S., Basgen J. Wagle D., Shih D., Terlecky I., Bucala R., Cerami A., Egan J., Ulrich P. An agent cleaving glucose-derived protein crosslinks in vitro and in vivo. *Nature.* 1996;382:275–278.

Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet.* 1985; 1: 181–84. 46.

Vlassara H, Li YM, Imani F, Wojciechowicz D, Yang Z, Liu FT, Cerami A. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. *Mol Med.* 1995;1: 634-646.

Wake, H., Takahashi, H. K., Mori, S., Liu, K., Yoshino, T., & Nishibori, M. Histamine Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Adhesion Molecule Expression on Human Monocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2009; 330(3):826–833.



Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 1982;128:492.

Walsh G. M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine - are they clinically relevant or just an interesting additional effect? *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2009; 5(1):14.

Wang K.Y, Arima N, Higuchi S, Shimajiri S, Tanimoto A, Murata Y, Hamada T, Sasaguri Y. Switch of histamine receptor expression from H2 to H1 during differentiation of monocytes into macrophages. *FEBS Lett.* 2000;473:345–348.

Wang H., Meng, Q.H., Gordon, J.R., Khandwala, H., and Wu, L. Proinflammatory and proapoptotic effects of methylglyoxal on neutrophils from patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Biochem.* 2007;40(16-17): 1232–1239.

Wang K.Y., Tanimoto, A., Yamada, S., Guo, X., Ding, Y., Watanabe, T., Watanabe, T., Kohno, K., Hirano, K., Tsukada, H., Sasaguri, Y. Histamine regulation in glucose and lipid metabolism via histamine receptors: model for nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 713–723.

Wautier MP, Chappey O, Corda S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E685–94.

Wermuth L, Stenager E. Sexual aspects of Parkinson's disease. *Semin Neurol.* 1992;12:125.

Williams M.E., Bolton W.K., Khalifah R.G., Degenhardt T.P., Schotzinger R.J., McGill J.B. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 2007;27:605–614.

Wolffenbittel B.H., Boulanger C.M., Crijns F.R.L., Huijberts M.S.P., Poitevin P.: Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sc. - PNAS* 95. 1998; 4630–4634.

Wright K.J., Thomas M.M., Betik A.C., Belke D., Hepple R.T. Exercise training initiated in late middle age attenuates cardiac fibrosis and advanced glycation end-product accumulation in senescent rats. *Exp. Gerontol.* 2014;50: 9–18.

Wu L., Juurlink B.H. Increased methylglyoxal and oxidative stress in hypertensive rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 2002;39: 809–814.

Xie Y, Garban H, Ng C, et al.: Effect of long-term passive smoking on erectile function and penile nitric oxide synthase in the rat. *J Urol.* 1997;157:1121–1126.

Xie Y, Garban H, Ng C, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effect of long-term passive smoking on erectile function and penile nitric oxide synthase in the rat. *J Urol.* 1997; 157:1121–1126.

Xu B., Chibber R., Ruggiero D., Kohner E., Ritter J., Ferro A. Impairment Of Vascular Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity By Advanced Glycation End Products. *The FASEB Journal.* 2003; 17(10):1289–1291.

Xue M, Weickert MO, Qureshi S, Kandala NB, Anwar A, Waldron M, Shafie A, Messenger D, Fowler M, Jenkins G, Rabbani N, Thornalley PJ. Improved Glycemic Control and Vascular Function in Overweight and obese subjects by glyoxalase 1 inducer formulation. *Diabetes.* 2016;65:2282e94.

Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889–97.

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.

Yeh WJ, Yang HY, Pai MH, Wu CH, Chen JR. Long-term administration of advanced glycation end product stimulates the activation of NLRP3 inflammasome and sparking the development of renal injury. *J Nutr Biochem.* 2016;39:68e76.

Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Osaki T. Suppression by azelastine hydrochloride of NF- $\kappa$ B activation involved in generation of cytokines and nitric oxide. *Jpn J Pharmacol* 1997; 73: 145-53.

Yoshinaga, E.Kawada, A., Ono, K., Fujimoto., Wachi, H.,Harumiya, S.Nagai, R.Tajima,S. N- (carboxymethyl)lysine modification of elastin alters its biological properties: implications for the accumulation of abnormal elastic fibers in actinic elastosis. *J.Invest. Dermatol.* 2012; 132:315–323.

Young J.M., et al. Tadalafil improved erectile function at twenty-four and thirty-six hours after dosing in men with erectile dysfunction: US trial. *J Androl.* 2005;26(3):310–8.

Yu P.H. Involvement of cerebrovascular semicarbazide-sensitive amine oxidase in the pathogenesis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Med. Hypotheses.* 2001; 57(2): 175–179.

Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;63(5):902–12.

Zeihner AM, Drexler H, Saubier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest.* 1993; 92: 652 – 662.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Kübra	<b>Uyruğu</b>	T.C.
<b>Soyadı</b>	ERYILMAZ	<b>Tel no</b>	05062836438
<b>Doğum tarihi</b>	22.05.1991	<b>e-posta</b>	kubra38sendil@hotmail.com

### Eğitim Bilgileri

	<b>Mezun olduğu kurum</b>	<b>Mezuniyet yılı</b>
<b>Lise</b>	Özel Antalya Yağmur Lisesi	2005-2009
<b>Lisans</b>	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2009-2014
<b>Yüksek Lisans</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	2016-2019

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (yıl-yıl)</b>
<b>Mesül Müdür</b>	Şendil Eczanesi / Muratpaşa/Antalya	2016-2019
<b>Araştırma Görevlisi</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	2016-2019

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Sınav türü</b>	<b>Puanı</b>
<b>İngilizce</b>	YDS 2016	60,00