T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT İNSAN REKOMBİNANT RELAKSİN (rhRLX) UYGULAMASININ İN VİTRO İNDÜKLENMİŞ DİYABETİK SIÇAN KORPUS KAVERNOSUMUNUN GEVŞEME YANITLARINA ETKİSİ

Selin ACAR ŞAHAN
ORCID: 0000-0003-4083-8660

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
Farmakoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

İZMİR
OCAK 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2017970078

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT İNSAN REKOMBİNANT RELAKSİN (rhRLX) UYGULAMASININ İN VİTRO İNDÜKLENMİŞ DİYABETİK SIÇAN KORPUS KAVERNOSUMUNUN GEVŞEME YANITLARINA ETKİSİ

Selin ACAR ŞAHAN
ORCID: 0000-0003-4083-8660

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Farmakoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nergiz DURMUŞ SÜTPİDELER
ORCID: 0000-0003-4739-9154

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 2018.KB.SAG.065 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
OCAK 2023

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum "Akut İnsan Rekombinant Relaksin (rhRLX) Uygulamasının *İn-vitro* İndüklenmiş Diyabetik Sıçan Korpus Kavernosumunun Gevşeme Yanıtlarına Etkisi" başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Selin Acar Şahan

08.12.2022

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca akademik bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan, deneysel araştırmaların tüm basamaklarını bana ayrıntılarıyla öğreten, çalışma ve tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Nergiz DURMUŞ SÜTPİDELER'e,

Doktora eğitimimi en donanımlı şekilde almamı sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Doktora eğitimim boyunca beni destekleyen İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ ve değerli hocalarım Doç. Dr. Barış KARADAŞ, Doç. Dr. İsmail YILMAZ ve Prof. Dr. Yusuf Cem KAPLAN'a,

Tez çalışmalarımı yürütmede gösterdiği emekler için Uzm. Dr. Özge GÜNER ve Doç. Dr. Mehmet ATEŞ'e,

İstatistiksel yöntem ve analizler konusunda desteklerinden dolayı Emine Nur ÖZBEK'e,

Her anımda yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren, beni hep destekleyen ve bugünlere gelmemi sağlayan annem Songül ACAR ve babam Durak ACAR'a,

Sonsuz sevgisi ve desteği için sevgili eşim Oğuz ŞAHAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada elde edilen bulguların literatüre katkıda bulunması ve serelaksinin diyabetik erektil disfonksiyonda kullanılması ile ilgili daha ileri araştırmaların önünü açması dileğiyle…

Selin ACAR ŞAHAN

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **i**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iii**

ÖZET ..... **v**

ABSTRACT ..... **vi**

1.GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Diyabetes Mellitus 3

2.1.1. Diyabetes Mellitus ve Endotel Disfonksiyon İlişkisi 3

2.2. Ereksiyon Fizyolojisi 4

2.3. Erektil Disfonksiyon 8

2.3.1. Diyabetes Mellitus'te Erektil Disfonksiyon 9

2.3.2. Erektil Disfonksiyon'un Tedavisi 10

2.4. Relaksin 11

2.4.1. Relaksin Biyolojisi ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü 11

2.4.2. Relaksinin vasküler düz kasa ve endotele etkileri 16

3.GEREÇ ve YÖNTEM **20**

3.1. Hayvanlar, Dokuların Hazırlanması ve Çalışma Protokolleri 20

3.2. *İn vitro* Organ Banyosu Çalışmaları 22

3.2.1. Relaksinin korpus kavernozum üzerine etkisi ve aracılık eden olası mekanizmaların araştırılması 23

3.2.2. İn vitro hiperglisemi modelinin oluşturulması 25

3.2.3. İn vitro hiperglisemik koşullarda serelaksin ko-inkübasyonunun endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi 25

3.3. Kullanılan kimyasallar 26

3.4. İstatistiksel analiz 27

4. BULGULAR 28

4.1. Sıçan ağırlıkları, deney başlangıcı ve sonu KCl kasılmaları 28

4.2. Relaksinin korpus kavernozum üzerine etkisi ve aracılık eden olası mekanizmanın araştırılması 28

4.3. *İn vitro* koşullarda hiperglisemi modelinin oluşturulması 31

4.4. *İn vitro* olarak oluşturulan hiperglisemik koşullarda serelaksin ko-inkübasyonunun endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi 31

4.4.1. Serelaksinin NO aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi 31

4.4.2. Serelaksinin PGI_2 gevşeme yanıtları üzerine etkisi 33

5.TARTIŞMA 35

6.SONUÇ ve ÖNERİLER 40

7. KAYNAKLAR 41

8.EKLER 54

KATKI 56

ÖZGEÇMİŞ 57

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Serelaksinin, L-NAME varlığında serelaksinin ve wortmannin varlığında serelaksinin Emaks ve pD_2 değerleri 30

Tablo 2. Normoglisemi, Hiperglisemi ve Hiperglisemi+serelaksin gruplarında asetilkolin ve iloprostun Emaks ve pD_2 değerleri 34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Penil düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması (47). 6
Şekil 2. Düz kas kasılma ve gevşemesinin temel mekanizması (44). 7
Şekil 3. İnsanlarda RXFP1 reseptörlerinin doku dağılımı ve relaksine fizyolojik yanıtlar (77) 12
Şekil 4. Serelaksinin kısa dönem etkileri (77) 14
Şekil 5. Serelaksinin uzun dönem etkileri (77) 15
Şekil 6. Erkek Wistar Sıçan 20
Şekil 7. İzole korpus kavernozum dokusu 21
Şekil 8. Longitudinal korpus kavernozum parçaları 21
Şekil 9. Deney boyunca 37°C'de %95 O_2 ve %5 CO_2 ile gazlandırılan korpus kavernozum şeridi 22
Şekil 10. Deney grupları 23
Şekil 11. Relaksinin etki ve etki mekanizmasının araştırılması için çalışılan yolaklar (18) 24
Şekil 12A/B. Fenilefrin ile indüklenen ön kasılma sonrası L-NAME veya wortmannin varlığında ve yokluğunda serelaksinin konsantrasyon-cevap eğrileri. 29
Şekil 13. Serelaksinin zaman kontrolüne göre korpus kavernozumdaki direkt etkisi. ... 30
Şekil 14. Normoglisemik ve hiperglisemik ortamda 3 saat inkübasyonun, korpus kavernozumda maksimum asetilkolin gevşeme cevabına etkisi. 31
Şekil 15. Fenilefrin ile indüklenen ön kasılma sonrası DMSO varlığında ve yokluğunda asetilkolin konsantrasyon-cevap eğrileri. 32
Şekil 16. Normoglisemik, hiperglisemik ve serelaksin+hiperglisemik ortamda 3 saat inkübasyonun, korpus kavernozumda NO bağımlı gevşeme cevabına etkisi. 33
Şekil 17. Normoglisemik, hiperglisemik ve serelaksin+hiperglisemik ortamda 3 saat inkübasyonun, korpus kavernozumda iloprost gevşeme cevabına etkisi. 34

KISALTMALAR

NANK……...Non-adrenerjik Non-kolinerjik
NO .....Nitrik oksit
KK .....Korpus kavernozum
nNOS .....Nöronal nitrik oksit sentaz
eNOS .....Endotelyal nitrik oksit sentaz
ED.....Erektil disfonksiyon
DM .....Diyabetes Mellitus
kDa .....Kilodalton
STZ.....Streptozosin
MGO.....Metilglioksal
AGE'ler .....İleri glikasyon son ürünleri
ROS .....Reaktif oksijen türleri
Nox4 .....NADPH oksidaz 4
PGI_2 .....Prostasiklin
EDHF .....Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
ET-1.....Endotelin-1
VIP .....Vazoaktif intestinal peptit
ATP .....Adenozin trifosfat
cGMP .....Siklik guanozin monofosfat
cAMP .....Siklik adenozin monofosfat
MLCP .....Miyozin hafif zincir fosfataz
MLC .....Miyozin hafif zincir
PGE_1 .....Prostaglandin E1
$PGF_{2\alpha}$.....Prostaglandin F2α
sGC.....Soluble (çözünebilir) guanilat siklaz
GTP .....Guanozin trifosfat
PDE .....Fosfodiesteraz
PDE 5 .....Fosfodiesteraz 5
GPCR .....G proteini kenetli reseptör
AC .....Adenilat siklaz
PKG.....Protein Kinaz G
PKA.....Protein Kinaz A
SR.....Sarkoplazmik retikulum

IP3-R ..... İnositol trifosfat reseptörü

Kam ..... Kalmodulin

MLCK ..... Miyozin hafif zincir kinaz

KVS ..... Kardiyovasküler sistem

SSRI ..... Selektif serotonin geri alım inhibitörü

SSS ..... Santral sinir sistemi

CI: ..... Güven aralığı

PI3K Fosfatidilinositol-3-kinaz

RAGE ..... İleri glikasyon son ürünleri reseptörü

RXFP ..... Relaksin Aile Peptit Reseptörleri

RXFP1 ..... Relaksin Aile Peptit Reseptörü 1

VEGF ..... Vasküler endotelyal büyüme faktörü

MMP ..... Matriks metalloproteinaz

iNOS ..... İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

GLUT-4 ..... Glikoz taşıyıcı-4

PGF ..... Plasental büyüme faktörü

EDH ..... Endotel kaynaklı hiperpolarizasyon

KCl ..... Potasyum klorür

NG ..... Normoglisemi(k)

HG ..... Hiperglisemi(k)

L-NAME ..... Nω-Nitro-L-arjinin metil ester

COX ..... Siklooksijenaz

Emaks ..... Maksimum gevşeme yanıtı

DMSO ..... Dimetil sülfoksit

L-NMMA ..... L-NG-monometil arjinin

TNF-α ..... Tümör Nekroz Faktör-α

ET-3 ..... Endotelin-3

IK_{Ca} ..... Orta konduktanslı, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları

BK_{Ca} ..... Büyük konduktanslı, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları

K_{ATP} ..... ATP'ye duyarlı potasyum kanalları

s.c. ..... subkutan

i.v. ..... intravenöz

AKUT İNSAN REKOMBİNANT RELAKSİN (rhRLX) UYGULAMASININ İN VİTRO İNDÜKLENMİŞ DİYABETİK SIÇAN KORPUS KAVERNOSUMUNUN GEVŞEME YANITLARINA ETKİSİ

Doktora Tezi

Selin ACAR ŞAHAN

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Endojen bir peptit hormonu olan relaksin, doğrudan etkisiyle veya endotele bağımlı gevşeme yanıtlarını modüle ederek vasküler gevşeme sağlamaktadır. Bununla birlikte, penis dokusu üzerindeki *in vitro* etkisi henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada rekombinant insan relaksin-2'si olan serelaksin'in korpus kavernozum (KK) üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Serelaksinin KK üzerine direkt etkisi ve etki mekanizması, izole organ banyosuna serelaksinin tek başına, Nω-Nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) (10^{-4} M) veya wortmannin (10^{-6} M) varlığında kümülatif uygulanmasıyla (10^{-12}-10^{-7} M) değerlendirildi. Serelaksinin (10^{-8} M) endotel aracılı yanıtlara etkisi ise 44 mM glukoz monohidrat + 120 μM metilglioksal (MGO) inkübasyonu ile oluşturulan *in vitro* hiperglisemi modelinde araştırıldı. Serelaksin ve dokunun spontan gevşemesi ile elde edilen maksimum gevşeme yanıtları (Emaks) arasında fark bulunmadı. L-NAME varlığında serelaksin ile elde edilen Emaks değerleri, tek başına serelaksin ile elde edilen Emaks değerlerine göre azalırken, wortmannin varlığında elde edilen Emaks değerleri değişmedi. Sıçan KK'sının *in vitro* hiperglisemik koşullarda 3 saat inkübasyonu sonucu, asetilkolin ve iloprost'un Emaks ve pD_2 değerleri normoglisemik koşullara göre azaldı. Serelaksin ko-inkübasyonu ile, hiperglisemik ortamda azalmış olan asetilkolinin Emaks değeri daha da azaldı, ancak iloprost'un Emaks değeri anlamlı olarak değişmedi. Serelaksin ko-inkübasyonu ile, asetilkolin ve iloprostun pD_2 değerleri değişmedi. Sonuçlarımız, *in vitro* serelaksin uygulamasının penis dokusunda gevşemeye neden olmadığını ve diyabeti taklit eden hiperglisemik koşullarda kısa süreli *in vitro* serelaksin tedavisinin, NO aracılı yanıtları kötüleştirerek endotele bağımlı yanıtları modüle ettiğini göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları, hemodinamik değişikliklerin etkisi olmaksızın relaksin ve penis dokusu arasındaki ilişkiye ve tedavi süresinin önemine dikkat çekmektedir. Serelaksin, tedavi süresine bağlı olarak değişik mekanizmalar aracılığıyla farklı etkiler oluşturabildiğinden, uzun dönem serelaksin uygulamasının penil dokudaki etkilerinin, *in vivo* diyabetik hayvan modellerinde yapılacak ileri çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: relaksin, erektil disfonksiyon, hiperglisemi, korpus kavernozum, endotel bağımlı gevşeme

Tezin sayfa adedi: 67

Danışman: Prof. Dr. Nergiz DURMUŞ SÜTPİDELER

EFFECT OF ACUTE HUMAN RECOMBINANT RELAXIN (rhRLX) ADMINISTRATION ON RELAXATION RESPONSES OF IN VITRO INDUCED DIABETIC RAT CORPUS CAVERNOSUM

Doctoral Thesis

Selin ACAR SAHAN

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Department of Pharmacology

ABSTRACT

Relaxin, an endogenous peptide hormone, provides vascular relaxation by its direct effect or by modulating endothelium-dependent relaxation responses. However, its *in vitro* effect on penile tissue has not yet been studied. In this study, it was aimed to investigate the effect of serelaxin, a recombinant human relaxin-2, on the corpus cavernosum (CC). The direct effect and mechanism of action of serelaxin on CC were evaluated by cumulative application (10^{-12}-10^{-7} M) to the isolated organ bath alone, in the presence of Nω-Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) (10^{-4} M) or in the presence of wortmannin (10^{-6} M). The effect of serelaxin (10^{-8} M) on endothelium-mediated responses was investigated in the *in vitro* hyperglycemia model created by incubation of 44 mM glucose monohydrate + 120 μM methylglyoxal (MGO). There was no difference between the maximum relaxation responses (Emax) obtained with serelaxin and spontaneous relaxation of the tissue. In the presence of L-NAME, Emax values obtained with serelaxin decreased compared to the Emax values obtained with serelaxin alone, while Emax values obtained in the presence of wortmannin did not change. After 3 hours of incubation of rat CC under hyperglycemic conditions *in vitro*, Emax and pD_2 values of acetylcholine and iloprost decreased compared to normoglycemic conditions. With serelaxin co-incubation, the Emax value of acetylcholine, which was decreased in the hyperglycemic conditions, was further decreased, but the Emax value of iloprost was not significantly changed. The pD_2 values of acetylcholine and iloprost did not change with serelaxin co-incubation. Our results show that *in vitro* administration of serelaxin does not cause relaxation of penile tissue and that short-term *in vitro* serelaxin treatment in hyperglycemic conditions mimicking diabetes worsens NO-mediated responses and modulates endothelium-dependent responses. The results of this study draw attention to the relationship between relaxin and penile tissue and the importance of treatment duration without the effect of hemodynamic changes. Since serelaxin may produce different effects through different mechanisms depending on the duration of treatment, the effects of long-term administration of serelaxin on penile tissue should be investigated with further studies in *in vivo* diabetic animal models.

Keywords: relaxin, erectile dysfunction, hyperglycemia, corpus cavernosum, endothelium-dependent relaxation

Page number: 67

Advisor: Prof. Dr. Nergiz DURMUS SUTPIDELER

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kavernöz non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) nöronlarda bulunan nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ve korpus kavernozum (KK)'un endotel hücrelerinde bulunan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi ile sentezlenen nitrik oksit (NO), kavernöz dokudaki vasküler düz kasların gevşemesinde ve dolayısıyla penil ereksiyonda önemli bir mediyatördür (1). Erektil disfonksiyon (ED), cinsel aktivite için yeterli penis ereksiyonuna ulaşma ve ereksiyonu devam ettirme konusunda yetersizlik olarak tanımlanır (2). ED'nin global prevalansı %3–%76,5 arasındadır (3). ED için risk faktörleri; yaş, kardiyovasküler sistem hastalıkları, Diyabetes Mellitus (DM), benign prostat hipertrofisi, endokrin bozukluklar, psikojenik faktörler, sigara içmek, alkol ve madde kullanımı olarak sayılabilir (4). Diyabeti olan erkeklerde ED prevalansı %52,5'tur (5). ED'nin diyabetteki etiyolojisinde; endotelyal disfonksiyon, düz kas disfonksiyonu, otonomik nöropati, psikolojik ve kişiler arası sorunlar yer almaktadır (6). Deneysel indüklenmiş diyabetik sıçan penisinde eNOS protein ekspresyonu ve eNOS aktivitesinde azalma görülmüştür (7). Hiperglisemiye bağlı olarak eNOS aktivitesinde görülen değişiklikler; kofaktörlerin ya da substrat l-arjininin kullanılabilirliğinin azalmasının, eNOS fosforilasyondaki anormalliklerin, anormal eNOS düzenleyici protein etkileşiminin ve eNOS kenetsizlenmesinin sonucu olarak ortaya çıkabilir (8). Deneysel *in vivo* ve *in vitro* diyabet modellerinde, endotel aracılı gevşeme cevaplarının bozulduğu çeşitli damar yataklarında ve KK'da gösterilmiştir (9-12).

Relaksin, insanlarda doğal olarak bulunan, 6 kDa ağırlığında peptit yapılı bir hormondur. İlk önce reproduktif etkileri ile tanımlanmış, daha sonra kan damarları, kalp, beyin, böbrek, akciğer ve karaciğer gibi birçok organda etkileri ortaya konulmuştur (13,14). Relaksin reseptörleri G proteini ile kenetli reseptörler olup; RXFP1, RXFP2, RXFP3 ve RXFP4'tür. Relaksinin insanlar için biyolojik önemi olan formu relaksin-2'dir ve RXFP1 reseptörüne bağlanarak etki gösterir (15). Unemori'nin 2017 yılında yayınlanan derleme makalesinde insan relaksin-2 peptidinin rekombinant formu olan serelaksinin, akut kalp yetmezliğinde, kronik kalp yetmezliğinde, sistemik sklerozda, siroz hastalarında, sağlıklı gönüllülerde, hepatik bozukluğu olan kişilerde, renal bozukluğu olan kişilerde, gün aşımı olan (post-date) gebe kadınlarda yapılmış çeşitli klinik çalışmaları olduğu görülmektedir (16). Relaksinin, artan dozlarda *in vitro* uygulanmasının; insan küçük rezistan arterleri, subkutanöz arterleri, sıçan ve fare küçük renal arterlerinde endotel ve NO aracılı mekanizmalar ile

gevşeme yanıtı oluşturduğu bildirilmektedir (17,18). Patolojik koşullarda vasküler etkilerini değerlendiren çalışmalara bakıldığında ise; *in vitro* ortamda yüksek doz glukozla inkübe edilen fare aortuna serelaksinin eşzamanlı uygulamasının endotel disfonksiyonunu düzelttiği ve bunu prostasiklin (PGI_2) üretimini artırarak ve superoksidi azaltarak yaptığı gösterilmiştir (19). Yine streptozosin (STZ) ile indüklenen diyabetik fare modelinde *in vivo* serelaksin uygulanmasının çeşitli damarlarda NO aracılı gevşeme yanıtını iyileştirerek endotel fonksiyonunu düzelttiği bildirilmektedir (20). Relaksinin çeşitli damarlarda akut etki ile NO salınımına neden olarak veya endotel bağımlı gevşeme yanıtlarını NO ve PGI_2 yolaklarını modüle ederek artırdığı bilinmekte, ancak vaskuler bir yapı olarak da tanımlanan penil dokuda etkisi bilinmemektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızın ilk amacı, fizyolojik koşullarda insan relaksin-2 peptidinin rekombinant formu olan serelaksinin *in vitro* olarak penil dokuda akut etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır. İkinci amacı ise, serelaksinin hiperglisemi gibi endotel yanıtının bozulduğu koşullarda endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisinin araştırılması ve böylece ereksiyon fizyopatolojisinde rolü olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabet; insülin sekresyonundaki, etkisindeki veya her ikisindeki bozulmadan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (21). 2021 yılında yaklaşık 537 milyon yetişkinin diyabeti olduğu, ve bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona ulaşacağı düşünülmektedir (22). DM'nin Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel olmak üzere üç tipi vardır. Tip 1 DM, insüline bağımlı diyabet olarak bilinir. Tip 1 DM esas olarak kişinin genetik yatkınlığına bağlı ise de aslında, pankreatik β hücre fonksiyonunu bozan genetik, immun ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşiminin sonucudur (23). Tip 2 DM ise temel olarak insülin direncine bağlıdır ve tüm diyabet vakalarının yaklaşık % 90'ını oluşturan en yaygın diyabet türüdür (23,24). İnsülin direnci; eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıtı ifade eder (25). Tip 2 DM ile ilişkilendirilmiş çok sayıda risk faktörü vardır. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında; aşırı kilo veya obezite, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam, beslenme ile ilgili faktörler, sigara içimi, daha önceden tespit edilmiş glukoz toleransı, anormal lipid seviyeleri, hipertansiyon, inflamasyon ve intrauterin çevre yer almaktadır. Değiştirilemez risk faktörleri arasında ise; yaş, cinsiyet, etnik köken, ailesel tip 2 DM öyküsü, gestasyonel diyabet öyküsü ve polikistik over sendromu sayılabilir (26).

DM'de artan kan glukozunun başlıca glikolizi ve otooksidasyonu sonucu metilglioksal (MGO) oluşur (27). MGO, proteinlerin amino grupları ile çapraz bağlar yaparak irreversibl ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumuna yol açar (28). Ayrıca, MGO'nun aminoasitlerle glikasyon reaksiyonu sonucunda reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur (29). Hiperglisemide artan MGO, AGE'ler ve ROS; oksidatif stres, apoptozis, otofaji, nekroptozis ve proinflamatuar sitokinlerin artışına neden olur ve diyabetin komplikasyonları oluşur (30). MGO'nun, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde, apoptoza neden olduğu gösterilmiştir (31). Endotelyal hücre apoptozu, DM'deki vaskuler komplikasyonların patofizyolojik mekanizmasında önemli bir rol oynar. Vaskuler endotelyal hücre apoptozunun temel sebebinin, NADPH oksidaz 4 (Nox4)-bağımlı ROS birikimi olduğu bildirilmektedir (32).

2.1.1. Diyabetes Mellitus ve Endotel Disfonksiyon İlişkisi

AGE'lerin, insan koroner arter endotel hücrelerinde eNOS ekspresyonunu azaltarak ve oksidatif stresi artırarak endotel disfonksiyona neden olduğu bildirilmektedir (33). AGE'lerin endotel hücrelerinde bulunan reseptörlerine bağlanması oksidatif stresi arttırmaktadır (34).

Diyabetik vaskulopatide vaskuler permeabilite artar. STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, AGE reseptör blokajının vaskuler hiperpermeabiliteyi azalttığı, bunun da oksidan stresin azalmasına bağlı olduğu bulunmuştur (35). Tip 2 DM hastalarında AGE'lerin artmış serum konsantrasyonları, endotelyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (36).

DM'de artan sitokinlerin, damar endotelyumunun enerji metabolizması ve NO üretimi üzerine önemli etkileri vardır (37). Sitokinler, vasküler hücrelerde ROS oluşumuna neden olur. Düşük konsantrasyonlarda ROS, bazı hücre aktivitelerinin düzenlenmesinde rol alırken, yüksek konsantrasyonlarda hücresel hasara ve ölüme neden olabilir. Endotel hücreleri, oksidatif stresin major hedefidir ve endotel hücre fonksiyonunun bozulması, vasküler hastalıkların patofizyolojisinde kritik rol oynamaktadır (38). Endotel hücreler, sentezledikleri vazodilatör (NO, PGI_2 ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF)) ve vazokonstriktörler (Endotelin-1 (ET-1), tromboksan ve anjiyotensin II) ile vasküler tonusunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Sitokinlerin bu vazodilatör ve vazokonstriktörler üzerine çeşitli etkileri vardır (38). Dolayısıyla endotel disfonksiyonda dolaylı rolleri bulunmaktadır.

Hiperglisemi, endotel hücrelerinde gen düzeyinde değişikliğe neden olur ve gen ekspresyon paternlerini değiştirir (39).

DM'de endotelyal fonksiyonun araştırıldığı; sıçan, fare, tavşan, köpekte oluşturulan çeşitli hayvan modelleri vardır. Deneysel hayvan çalışmalarında *in vivo* ve *in vitro* DM modellerinde; abdominal aorta, torakal aorta, ana mezenterik arter/arteriolleri, 2. ve 3. sıra mezenterik arterler, KK, interlobar arter, iskelet kası arteri/arteriolleri, koroner arter, pial arterioller, baziler arterlerde endotel aracılı gevşemenin (asetilkolin aracılı) bozulduğu ve endotelden bağımsız gevşemenin değişmediği gösterilmiştir (9,12,19,40). *İn vivo* modeller; sıçanlarda biobred türler kullanılarak ya da STZ ile indüklenerek, köpek ve tavşanlarda ise alloksan ile indüklenerek oluşturulmuştur (9). *İn vitro* diyabet modelleri ise damarların 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 20, 24 ve 72 saat yüksek doz glukoz (11, 15, 20, 22, 25, 30, 40, 44, 45, 46 mM) ile inkübasyonu ve fare KK'sının 2 saat yüksek glikoz (30mM) ve MGO (120 μM) ile inkübasyonu ile oluşturulmuştur (12,19,40).

2.2. Ereksiyon Fizyolojisi

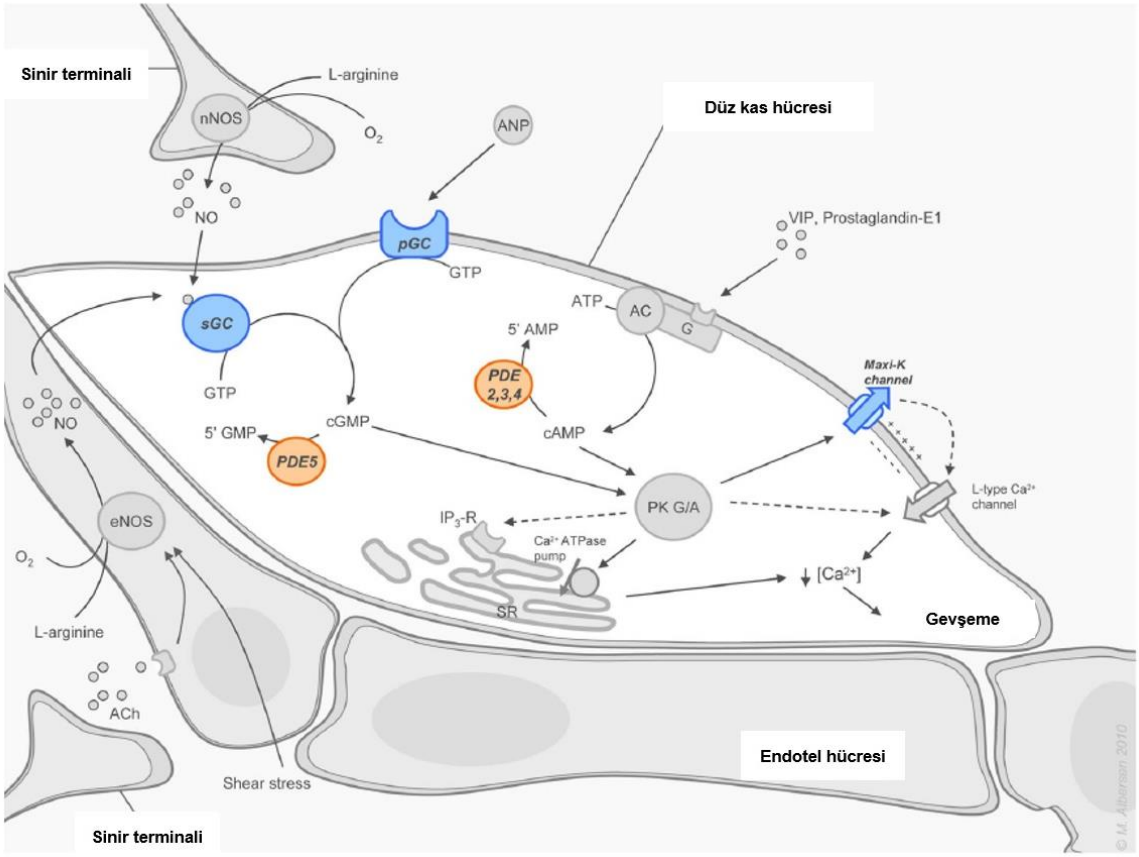
Ereksiyon, aktif bir nöral-hemodinamik süreçtir ve ereksiyondan hem santral hem de periferal mekanizmalar sorumludur (41). Penil düz kas gevşemesini ve dolayısı ile

ereksiyonu; sinirler, nörotransmitterler ve endotel kaynaklı maddeler kontrol eder (42). Penisin inervasyonu, hem otonom hem de somatik sinir sistemi ile olur (43). Normal koşullarda adrenerjik nöronların tonik aktivitesinin düz kas kasılmasına neden olmasıyla, penis flasid durumdadır (42).

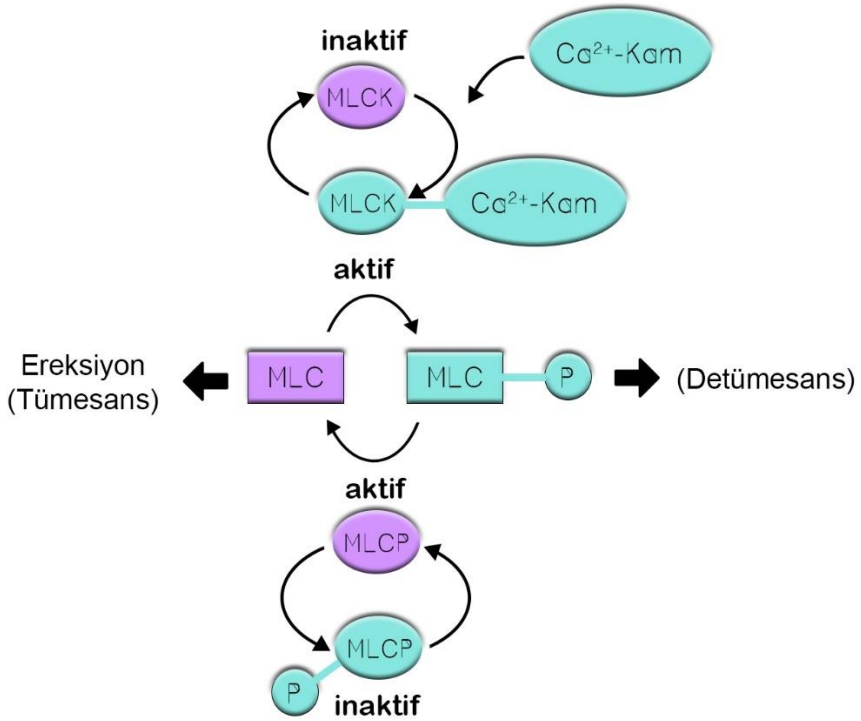
Kavernöz düz kasın kontraktil aktivitesini düzenleyen hücreler arası kasıcı ve gevşetici mesajcılar bulunmaktadır. Kasıcı mesajcılar; noradrenalin, nöropeptid Y, ET-1, anjiyotensin II ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) gibi bazı prostanoidlerdir. Gevşetici mesajcılar ise; NO, asetilkolin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), adenozin trifosfat (ATP) ve prostaglandin E'ler gibi bazı prostanoidlerdir (44). Kavernözal düz kasın kasılma ve gevşemesi, intraselüler Ca^{2+} seviyelerine bağlıdır. İntraselüler Ca^{2+} konsantrasyonunu kontrol eden en önemli intraselüler ikinci mesajcılar siklik guanozin monofosfat (cGMP) ve siklik adenozin monofosfat (cAMP)'tır. Penil düz kas gevşemesini kontrol ettiği bilinen mekanizmalardan bir diğeri ise, Rho/Rho-kinaz yolağıdır. Penil düz kas gevşemesinde önemli bir role sahip olan miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP) aktivitesi, RhoA/Rho-kinaz yolağı ile modüle edilir. Aktif RhoA'nın hedeflerinden biri, penil düz kasta bulunan Rho-kinazdır. Rho-kinaz MLCP'yi inhibe eder ve MLCP'nin aktivitesinin düşük olması, miyozin hafif zincir (MLC)'in fosforile halde kalmasına neden olur. Böylece düz kas kasılması sürdürülür ve gevşeme gerçekleşemez (42,45,46).

Ereksiyonun periferal mekanizmalarına bakıldığında; kavernöz düz kas gevşemesinin, bilinen iki nörotransmitere bağlı olduğu görülür; prostaglandin E_1 (PGE_1) ve NO (41). Seksüel stimülasyon ile KK'de NANK sinir terminallerinden NO salınır. Ayrıca, kolinerjik sinir terminallerinden salınan asetilkoline KK endotel hücrelerinden yanıt olarak NO salınır. NO'nun başka bir kaynağı da, korporal sinüzoidlerde artmış kan akımı ile meydana gelen shear stress'tir; shear stress de KK endotel hücrelerinden NO salınmasını uyarır. NO, KK düz kas hücresine difüze olarak soluble (çözünebilir) guanilat siklaz (sGC)'a bağlanır ve böylece bu enzimi aktive eder. sGC, Guanozin trifosfat (GTP)'ın cGMP'ye dönüşümünü katalizler. Bu yolak, fosfodiesteraz 5 (PDE 5) inhibitörleri ile inhibe edilir. PGE_1 ile başlatılan yolakta ise, PGE_1, G proteini kenetli reseptör (GPCR)'ünü aktive eder, bu da adenilat siklaz (AC)'ın aktivasyonuna neden olur ki AC de ATP'den cAMP oluşumunu katalizler. cGMP'nin aktive ettiği protein kinaz G (PKG) ve cAMP'nin aktive ettiği protein kinaz A (PKA), düz kas hücre membranındaki K^+ ve Ca^{2+} kanallarını ve sarkoplazmik retikulum (SR) membranındaki Ca^{2+}-ATPaz pompasını ve inositol trifosfat reseptörünü (IP3-R) modüle eder. Bu olaylar, sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonunun düşmesine ve bu da Ca^{2+}'un kalmodulin (Kam)'den ayrılmasına

neden olur. Ca^{2+}'un Kam'dan ayrılması ile Kam miyozin hafif zincir kinaz (MLCK)'dan ayrılır ve MLCK inaktive olur, MLCK inaktive olunca MLC'yi fosforilleyemez ve miyozin, aktin filamentlerinden ayrılır ve düz kas gevşemesi, sonrasında ise penil tümesansı gerçekleşir (Şekil 1 ve Şekil 2) (44,47,48).



Şekil 1. Penil düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması (47).



Şekil 2. Düz kas kasılma ve gevşemesinin temel mekanizması (44).

Kavernöz düz kasların, arteriolar ve arteriyel duvarların düz kaslarının gevşemesi, sırasıyla şu olayların gerçekleşmesi ile sonuçlanır:

1. Hem diyastolik hem de sistolik fazlarda artmış kan akışıyla arteriollerin ve arterlerin dilatasyonu,

2. Genişleyen sinüzoidler ile gelen kanın sıkışması,

3. Venöz çıkışın azalarak, subtunikal venular pleksusların tunika albuginea ve periferal sinüzoidler arasında sıkışması,

4. Tunikanın, iç dairesel ve dış uzunlamasına katmanlar arasındaki emissary venleri tıkayan ve ayrıca venöz çıkışı minimuma indiren kapasitesine gerilmesi,

5. Kandaki parsiyel oksijen basıncının ve intrakavernozal basıncın artması ile tam ereksiyon fazı,

6. İskiokavernöz kasların kasılması ile daha fazla basınç artışı ve rijit ereksiyon fazı (43,49).

2.3. Erektil Disfonksiyon

ED, tatmin edici cinsel aktivite için yeterli penis ereksiyonuna ulaşma ve ereksiyonu devam ettirme konusunda yetersizlik olarak tanımlanmıştır (2). Ereksiyona ulaşma ve ereksiyonu sürdürme fizyolojisi; psikolojik, hormonal, nörolojik ve vasküler yolakların birleşimini içerir. ED, bu nedenle geniş bir yelpazede yer alan birçok patolojinin bir semptomudur (3). ED'nin global prevalansı %3–%76,5 arasındadır (3) ve 2025 yılında dünya çapında prevalansın yaklaşık 322 milyon olması beklenmektedir (50). Türkiye'deki ED prevalansı ise %69,2'dir (51).

ED için yaş önemli bir risk faktörüdür. Yaşlandıkça ED prevalansı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, ≥20 yaş erkeklerde ED'nin genel prevalansı %18,4 olarak bulunmuştur. Yaşa göre bakıldığında ED prevalansları; 20-39 yaş aralığındaki erkeklerde %5,1, 40-59 yaş aralığındaki erkeklerde %14,8, 60-69 yaş aralığındaki erkeklerde %43,8 ve ≥70 yaşındaki erkeklerde %70,2'dir (52). ED için önemli risk faktörlerinden bazıları da kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları ve DM'dir. KVS hastalıkları, arterlerin daralması ve sertleşmesine, bu durum da ereksiyon için KK'ye gereken yeterli kan akışının olmamasına neden olur (53). DM'de görülen glisemik düzensizlik, endotelyal disfonksiyon ve diğer mekanizmalar yoluyla makrovasküler aterosklerotik hastalığın ortaya çıkmasında rol oynar. Bununla birlikte, glisemik düzensizlik, otonomik ve periferal nöropati olarak kendini gösteren sinir iskemisi ve hasarına yol açan mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına da neden olur (4). ED için diğer risk faktörleri; benign prostat hipertrofisi, endokrin bozukluklar, psikojenik faktörler, sigara içmek, alkol ve madde kullanımı ve bazı ilaçların (tiyazid grubu diüretikler, beta adrenerjik reseptör blokörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar)) kullanımı olarak sayılabilir (4,54).

ED, fizyolojik olarak ereksiyon oluşumundaki yolakların kesintiye uğraması ile olur. ED patofizyolojisi için önerilmiş olan birçok sınıflama vardır (43). Uluslararası İmpotans Araştırma Derneği'nin sınıflandırmasına göre, ED, organik ve psikojenik olmak üzere ikiye ayrılır. Organik kaynaklı ED ise; vaskülojenik, nörojenik, anatomik ve endokrinolojik patolojilere dayanır (55). Kavernozal düz kas gevşemesinin bozulması veya arteriyel içe akım

stenozu veya korporal veno-okluzif disfonksiyon durumunda venöz kaçak nedeniyle vaskülojenik ED meydana gelebilir (56,57). Nörojenik ED, nörolojik bir bozukluğa veya disfonksiyona bağlı olarak gelişir ve bu durum, santral sinir sistemi (SSS)'ni ya da periferik sinirleri etkileyen çeşitli hastalıklara bağlı olabilir (58). ED'nin endokrinolojik nedenlerine bakıldığında; DM, hipogonadizm, tiroid disfonksiyonu, adrenal hastalıklar, hiperprolaktinemi, obezite gibi hastalıklara ve iyatrojenik nedenlere bağlı endokrin bozukluklar karşımıza çıkar (59).

2.3.1. Diyabetes Mellitus'te Erektil Disfonksiyon

DM, ED'nin en önemli risk faktörlerinden biridir (60). Vaskülojenik ve nörojenik ED, DM ile ilişkilidir (61). ED'nin, DM'deki prevalansı 52,5% (95% CI, 48,8- 56,2)'tur (5). DM hastalarının %12'sinde ED, DM'nin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkar (62).

Tip 1 ve Tip 2 DM'de, vazokonstriktör ve vazodilatör yolaklar arasındaki denge bozulmuştur. Bu dengenin vazokonstriktör yolaklar lehine bozulması, ganglionlara giden kan akımındaki azalmasına neden olur. Bu durum, DM'de ED oluşumunun ilk basamağı olarak sayılabilir (60). DM'de vaskülojenik ve nörojenik ED'den sorumlu mekanizmalara değinilirken, DM'nin nitrerjik fonksiyona ve endotelyal NO üretimine etkilerinden bahsetmek gerekir (60). DM'de Maillard reaksiyonu ile AGE'ler oluşur (63). Ayrıca, DM'de ROS oluşumu ile oksidatif stres artar. DM'de artan AGE'ler ve oksidatif stres sonrası penil endotel hücrelerinin fonksiyonel yanıtları bozulur (64,65). Böylece endotel hücrelerinin penil düz kas üzerindeki düzenleyici mekanizmaları bozulur ve diyabetik erektil disfonksiyon oluşur (66).

AGE'lerin, kendi hücresel reseptör (RAGE)'leri ile etkileşmesi, DM komplikasyonlarının gelişmesinde çok önemli bir rol oynar. RAGE'ler; düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri ve astrositlerin hücre yüzeylerinde bulunur (67). Hiperglisemide artan AGE'ler, hücre yüzeylerindeki reseptörlerine bağlanarak, damar endotel hücrelerinin apoptozuna neden olur. Endotelyal hücre apoptozu, DM'deki vaskuler komplikasyonların patofizyolojik mekanizmasında önemli bir rol oynar. Endotel hücrelerinin fonksiyonunu yerine getirememesi sonucunda azalan NO, kavenöz düz kasların gevşeyememesine, dolayısıyla ED'ye neden olur. DM'nin neden olduğu endotel disfonksiyon, arteriyojenik ED'ye yol açabilir (61). Damarlarda yeterli NO üretiminin olmaması, damar gevşemesinin bozulmasıyla vaskülojenik ED'ye ve takibinde, vasa nervorum'da vazokonstriksiyona neden olur. Vasa nervorum, kavernöz siniri çevreleyen arteriyoller ve venüllerden oluşur ve nöronların fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için gerekli kan

akımını sağlar. Diyabette, vasa nervorum'daki vazokonstriksiyon ve kan akışının azalması, gangliyonun ve sinirin hipoksik kalmasına neden olur (60). Böylece nitrerjik dejenerasyon olur. Nitrerjik dejenerasyon olduktan sonra ED geri dönüşümsüz faza geçer (60). Ayrıca, DM'de vazokonstriktör ve vazodilatör yolaklar arasındaki dengenin vazokonstriktör yolakların lehine kayması ile meydana gelen vazokonstriksiyon nedeni ile kavernöz sinire gelen kan akımı azalır ve kavernöz sinir hasarı meydana gelir. Kavernoz sinir hasarı sonucu kavernöz sinirlerde bulunan nNOS enzimi ile NO oluşumu azalır ve NO kavernöz düz kasa difüze olamaz ve gevşeme meydana gelemez, bu da ED'ye neden olur.

2.3.2. Erektil Disfonksiyon'un Tedavisi

ED'nin tedavi algoritmasında; öncelikle hastada serum testosteron düzeylerine bakılır ve eğer düşükse testosteron replasman tedavisi düşünülür. Eğer testosteron düzeyleri normalse diğer tedavi seçeneklerine geçilir. Birinci basamak tedavi olarak PDE 5 inhibitörleri oral olarak kullanılır (68). PDE 5, başlıca KK düz kasında bulunan ve cGMP'yi seçici olarak 5′-GMP'ye indirgeyen bir enzimdir. PDE 5 inhibitörleri yapı olarak cGMP'ye benzer; PDE 5'e kompetitif olarak bağlanırlar ve cGMP hidrolizini inhibe ederler, böylece NO'nun etkilerini arttırırlar (69). Bu grupta yer alan, ED'de kullanılan etken maddeler; sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafildir. PDE 5 inhibitörleri nitrat tedavisi alan erkeklerde kontrendikedir çünkü nitratlarla birlikte kullanıldığında, belirgin sistemik vazodilatasyon ve şiddetli hipotansiyon görülebilir (53). PDE 5 inhibitörlerine yanıt alınamaz ise, ikinci basamak tedavi seçeneklerine geçilir. İkinci basamakta; alprostadil, papaverin+fentolamin+alprostadil gibi etken madde ya da etken madde kombinasyonları intrakavernozal self enjeksiyon olarak uygulanabilir, transüretral alprostadil supozituvarı uygulanabilir, vakum konstrüksiyon cihazları kullanılabilir (68). PGE_1 olan alprostadil etkisini, hücre içi cAMP sentezini artırarak ve KK düz kaslarını gevşeterek gösterir (70). Papaverin, afyon (opium) droğunda bulunan bir alkaloiddir. KK düz kasını direkt etki ile gevşetir. Bu etki, kısmen PDE enziminin inhibisyonuna bağlıdır (71). Fentolamin, α-1 ve α-2 reseptörlerinin reversibl antagonistidir. Adrenalin ve noradrenalinin etkilerini bloke eder ve böylece vazodilatasyona neden olur (72). İkinci basamak tedavide başarısız olunursa, üçüncü basamağa geçilir. Üçüncü basamak tedavi seçeneği ise penil protez implantasyonudur (68).

2.4. Relaksin

2.4.1. Relaksin Biyolojisi ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü

Relaksin, 6 kDa ağırlığında peptid yapılı bir hormondur. İlk olarak 1926'da Frederick L. Hisaw tarafından, dişi üreme sisteminde pubik ligamanlardaki gevşetici etkisiyle tanımlanmıştır (73). Relaksinin 3 tipi vardır; relaksin-1, relaksin-2 ve relaksin-3. Relaksin-2, insanlarda dolaşımda bulunan ve biyolojik olarak önemli formdur (74). Relaksin, "Relaksin Aile Peptit Reseptörleri" (relaxin family peptide receptors) olarak adlandırılan reseptörleri etkileyerek etki gösterir. Bu reseptörler RXFP1, RXFP2, RXFP3, RXFP4'tür ve G proteinine kenetli reseptörlerdir (75). Serelaksin, relaksin-2 peptidinin rekombinant formudur (76) ve RXFP1 reseptörüne afinitesi yüksektir. Serelaksin reseptörü RXFP1 vücutta farklı reproduktif ve non-reproduktif organ ve dokularda bulunur. Bunlar başlıca; beyin, kalp, kan damarları, böbrekler, akciğerler, karaciğer, cilt, kas, kemik, meme ve üreme organlarıdır (77). Relaksinin çok çeşitli organ ve sistemler üzerine etkileri bildirilmiştir (Şekil 3) (13,75-80).

RXFP1 Ekspresyonu	Relaksine Fizyolojik Yanıt
Beyin 	Remodeling, Vazodilatasyon
Kalp 	Remodeling, Vazodilatasyon, Anti-fibrozis, Anti-apoptozis
Kan Damarları 	Remodeling, Vazodilatasyon, Anti-fibrozis, Anjiyojenezis, Anti-enflamasyon
Böbrekler 	Vazodilatasyon, Anti-fibrozis
Akciğerler 	Vazodilatasyon, Anti-fibrozis
Karaciğer 	Vazodilatasyon, Anti-fibrozis
Deri 	Anti-fibrozis
Kas 	Vazodilatasyon
Kemik 	Remodeling
Meme 	Remodeling
Üreme Organları 	Remodeling, Vazodilatasyon, Anti-fibrozis, Anjiyojenezis

Şekil 3. İnsanlarda RXFP1 reseptörlerinin doku dağılımı ve relaksine fizyolojik yanıtlar (77)

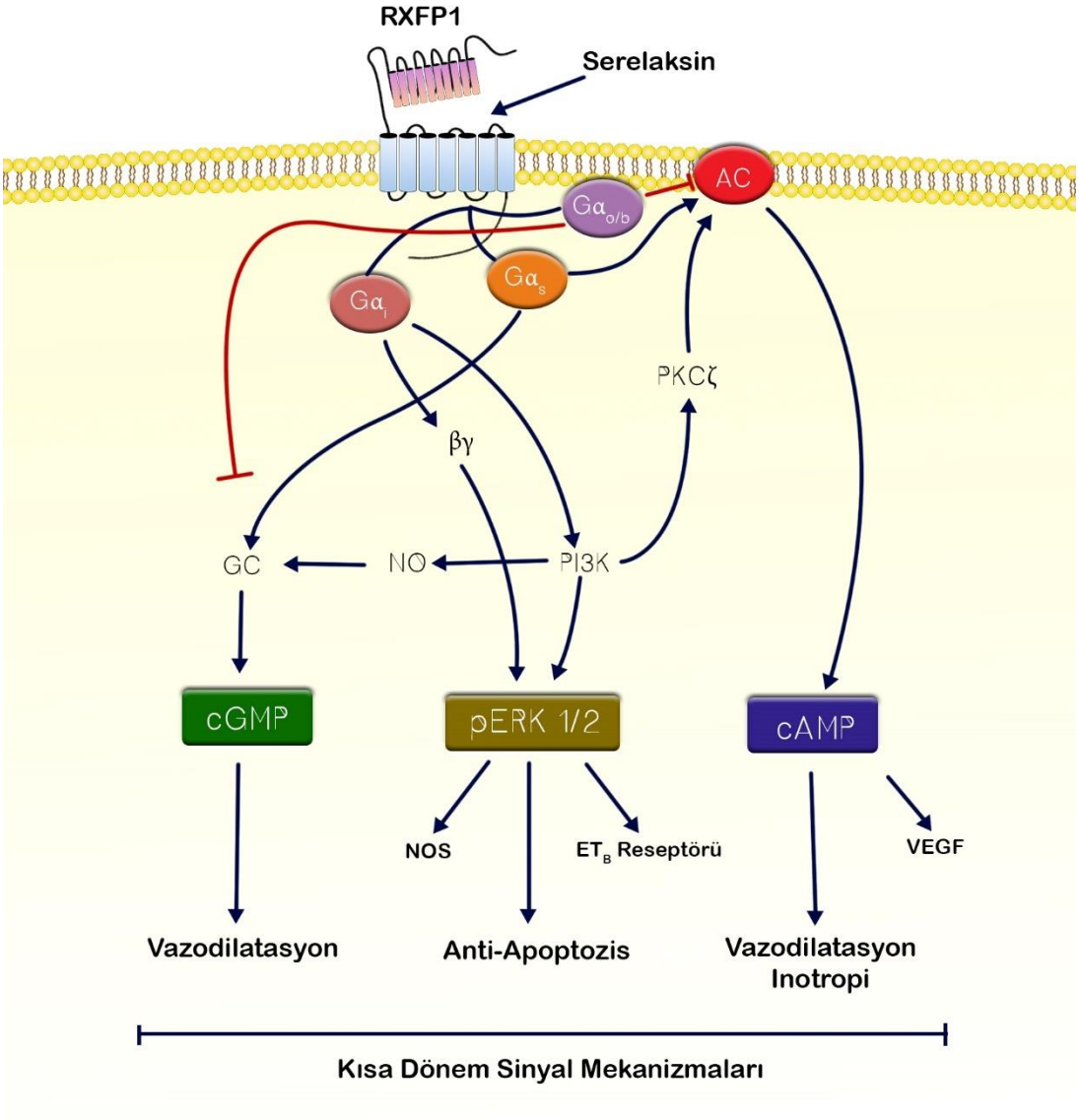
Gebe kadınlarda ilk trimesterde dolaşımdaki relaksin konsantrasyonları yükselerek renal ve kardiyovasküler adaptasyonların sağlanmasına katkı sağlar (81). Relaksin, gebelerde hemodinamik adaptasyonlara katkıda bulunmakla beraber erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda da kardiyovasküler fonksiyonu düzenlemeye katkıda bulunur, kan basıncını, inflamasyonu, hücre hasarı/ölümünü, fibrozisi, hipertrofiyi ve anjiyojenezi modüle eder (78,80,82).

Relaksin, erkek hayvanların üreme sisteminde üretilir, seminal sıvıya salınır ve spermatozoanın motilitesini artırarak fertiliteyi artırabilir (83,84). Relaksin immünoreaktivitesi, insanlarda seminal plazmada, prostatın glandüler epitelinde, seminal veziküllerde ve vas deferens'in ampuller kısmında tanımlanmıştır (85,86). Relaksin Aile Peptit Reseptörü 1'in (RXFP1) mRNA ekspresyonu, insan prostat bezinde hem normal hem de kanserli dokularda gösterilmiştir (87). RXFP1 reseptörü ejaküle edilmiş insan spermatozoasında da tanımlanmıştır (88,89). Ferlin ve ark. relaksinin, fertilizasyon yeteneği ile bağlantılı insan sperm fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir. Bu etkilere RXFP1 reseptörünün aracılık ettiği düşünülmektedir (88).

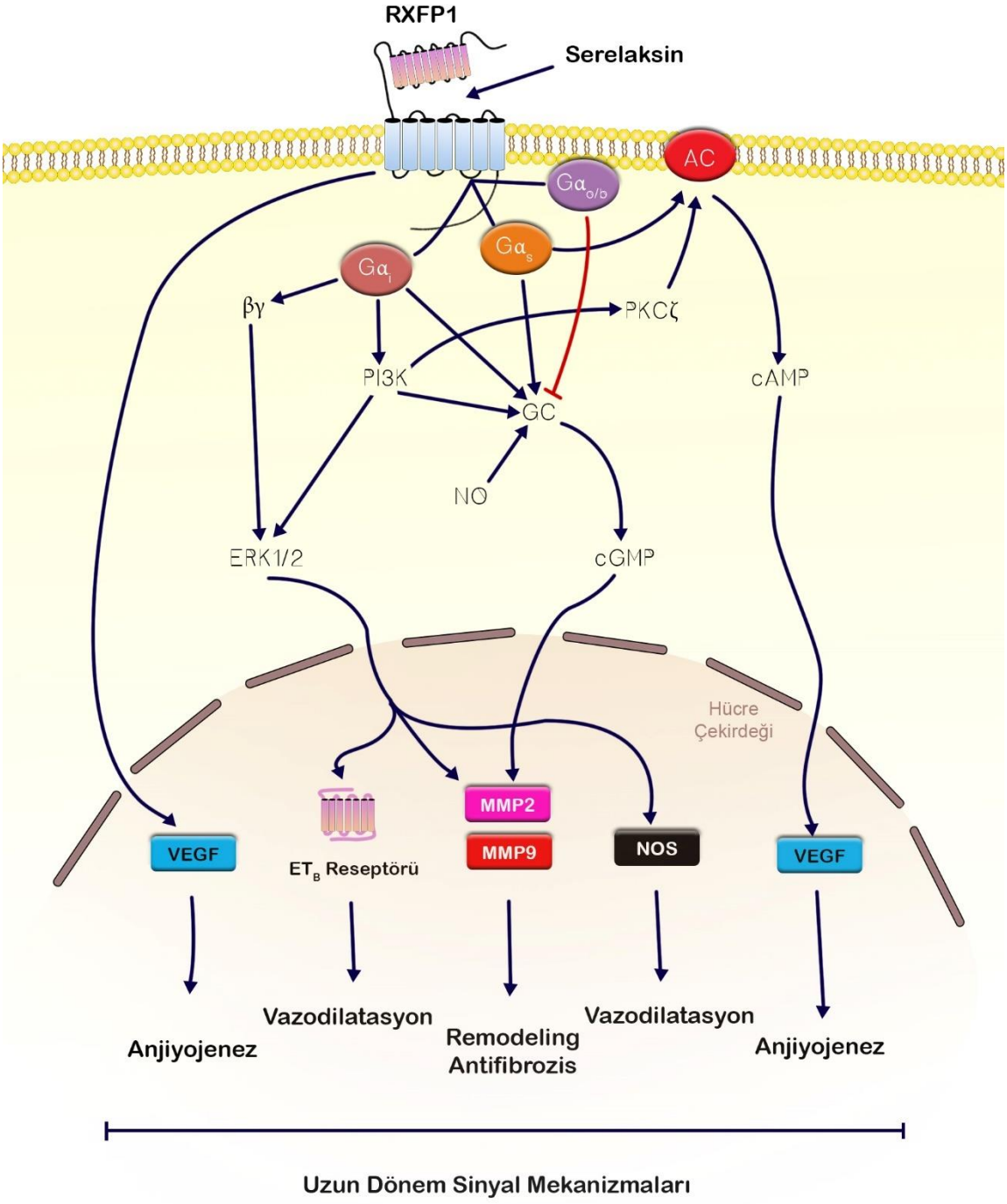
Relaksin, kalp üzerine güçlü pozitif kronotropik ve inotropik etki gösterir (78). Ayrıca kardiyak iskemi-reperfüzyondan sonra hasarlı myokardda görülen ardışık hücre ölümü, mikrovaskuler hasar, doğal immun cevap, onarıcı ve/veya reaktif myokardial fibrozisi sınırlar (77). Farelerde miyokard enfarktüsünden sonra 14 gün relaksin ile tedavinin atrial fibrilasyonu azalttığı gösterilmiştir (90).

Relaksin ile; konjestif kalp yetmezliği, sistemik skleroz, indüklenmiş doğum, infertilite, koroner arter hastalığı, karaciğer sirozu, portal hipertansiyon ve akut kalp yetmezliğinde yapılmış klinik çalışmalar bulunmaktadır (91). RELAX-AHF akut kalp yetmezliği randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışmasında, 48 saat intravenöz (i.v.) infüzyon ile serelaksin tedavisi ile dispnede ve 180 günde mortalitede azalma görülmüştür (92). Bununla birlikte RELAX-AHF-2 klinik çalışmasında primer sonlanım noktalarında başarısızlık görülmüştür. Serelaksin tedavisi ile, kardiyovasküler nedenlerle ölüm insidansında azalma ve kalp yetmezliğinde kötüleşmede azalma görülmemiştir (93).

Serelaksin ile RXFP1 reseptörü aktive olduğu zaman, RXFP1 reseptörü G proteini ile etkileşir ve çeşitli hücre içi yolakların aktivasyonu ile kısa dönemde antiapoptotik, vazodilatör ve inotropik etkiler meydana gelir (Şekil 4) (77). Serelaksin uzun dönemde ise matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve MMP-9, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), NOS ve ET_B reseptör ekspresyonunu etkileyerek anjiyojenik, vazodilatör, antifibrotik etkilere ve remodelinge neden olur (Şekil 5) (77).



Şekil 4. Serelaksinin kısa dönem etkileri (77)



Şekil 5. Serelaksinin uzun dönem etkileri (77)

Relaksinin, eNOS, iNOS, nNOS olmak üzere tüm NOS tiplerinin aktivitesini ve/veya ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (18,94,95). Bununla birlikte relaksinin NOS alt tipleri ile etkileşimi ve NOS alt tipleri üzerine etkisi türe ve dokuya bağımlı olarak değişmektedir (77,96). Oluşan NO ile NO/cGMP yolağı aktive olur (77). *İn vivo*'da NOS/NO/cGMP yolağı, relaksin ile indüklenen vasodilatasyonda, kardiyak korumada ve akciğer fibrozisini azaltmada (97) önemlidir (77).

Serelaksin, insan vasküler hücrelerinde pERK1/2'yi hızlı bir şekilde artırır (98), bunun insanda relaksinin, anti-apoptotik etkisine ve kardiyak hücre sağ kalımı etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir (77).

Relaksin ile stimüle edilen cAMP üretimi, VEGF transkripsiyonunda artışa ve böylece anjiyojeneze aracılık eder (99). Diyabetik farelere kronik relaksin uygulamasının, yara bölgesinde VEGF seviyelerini yükselttiği ve cilt iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir (100).

İnsülin ve relaksin farklı reseptörler üzerinden etki gösterir, bununla birlikte hem insülin reseptörleri hem de RXFP1 reseptörü sinyal yolağında Akt aktive olur (99,101). Akt, hücre zarına glikoz taşıyıcı-4 (GLUT-4) mobilizasyonunda ve dokulara glikoz alımıyla kan glukozunu düşürmede rol oynayan anahtar bir kinazdır (102). Bu nedenle relaksin, kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynayabilir (78). Ancak, diyabetik hayvan modellerinde bu konuda yapılan çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar vermiştir (100,103,104). Bu nedenle relaksinin kan glukozu üzerine etkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (78).

2.4.2. Relaksinin vasküler düz kasa ve endotele etkileri

Rodentlerde, RXFP1, aortada (105), küçük renal ve mezenterik arterlerde eksprese edilir (106). RXFP1 ağırlıklı olarak; sıçan aortasında, mezenterik arterinde, mezenterik veninde ve vena cavasında endotel hücrelerinde lokalize olmuş iken; sıçan femoral arterin, femoral venin ve küçük pulmoner arterin düz kas hücrelerinde endotel hücrelerine göre daha fazladır (107).

Relaksinin vasküler yapı üzerine olumlu etkileri; NO üretimini artırmasına, oksidatif stresi ve ROS'u azaltmasına, antifibrotik etkisine, VEGF'yi uyarıcı etkisine ve antienflamatuvar etkisine bağlıdır.

Relaksin geni olmayan erkek farelerde yapılan çalışmalarda vasküler fenotiplerde çeşitli değişiklikler olduğu gösterilmiştir (76). Küçük renal arterlerde artmış miyojenik reaktivite (106), mezenterik arterlerde fenilefrine ve U46619'a (tromboksan A_2 mimetik)

artmış sensitivite ve endotel disfonksiyon (108), aortada superoksit üretiminde artış, NO aracılı gevşemede azalma ve PGI_2 analogu iloprosta azalmış sensitivite görülmüştür (76,105).

Relaksin, farklı damarlarda farklı mekanizmalar ile endotel fonksiyonu düzenler (76). Serelaksin akut olarak uygulandığında, insan umbilikal arter ve ven düz kas hücrelerinde ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinde cAMP, cGMP ve pERK1/2'de artış görülmüştür (98). Bu sinyal yolakları büyük olasılıkla, insan subkutanöz arterleri, sıçan ve fare küçük renal arterlerinde görülen hızlı dilatasyona aracılık etmektedir (18,77). Bununla birlikte relaksin uygulaması ile gevşemenin görülmediği bazı türler ve damarlar vardır. Yani literatüre bakıldığında relaksinin gevşetici etkisi hem damara hem de türe spesifik gibi görünmektedir.

Relaksinin eNOS'u aktive ederek ve fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)'a bağımlı şekilde dakikalar içinde akut dönemde arterlerde dilatasyon yaptığı gösterilmiştir (18). Bununla birlikte serelaksinin *in vivo* akut tek doz uygulamadan 3 saat sonra bradikinin aracılı gevşetici etkisine endotel kaynaklı hiperpolarizasyon (EDH)'un (IK_{Ca} kanalları yoluyla), uzamış (24 saat sonra) bradikinin aracılı gevşetici etkisine PGI_2'nin aracılık ettiği gösterilmiştir (109). Serelaksin ile indüklenen hızlı vazodilatasyonda BK_{Ca} ve K_{ATP} kanallarının da rolü olduğu ortaya konulmuştur (110). Relaksinin akut dönemde olduğu gibi uzun dönemde de vazodilatör etkileri vardır. Sağlıklı sıçanlara 2 gün i.v. serelaksin infüzyonu sonrası mezenterik arterlerde NO bağımlı gevşemede artış görülmüştür. 3 gün i.v. serelaksin infüzyonu sonrası da mezenterik arterlerde gevşemede artış görülmüştür; ancak bunun NO'ya değil artmış PGI_2 üretimine bağlı olduğu bildirilmektedir (111). Sağlıklı sıçanlara 5 gün subkutan (s.c.) serelaksin tedavisi, mezenterik arterlerde NO artışına bağlı şekilde bradikinin aracılı gevşemeyi artırmış ancak asetilkolin aracılı gevşemeyi artırmamıştır (107).

Relaksinin vazodilatör cevabına ET_B reseptörlerinin de aracılık ettiği gösterilmiştir (77). İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinin ve epitelyal (HeLa) hücrelerinin *in vitro* relaksin ile tedavisinin ET_B reseptör ekspresyonunu upregule ettiği bulunmuştur. Ayrıca sıçan aorta ve mezenterik arterinin relaksin ile *in vitro* ön tedavisi, ET-1'e maksimum kontraktil cevabı ve ET-1 sensitivitesini ET_B reseptörüne bağımlı bir şekilde azaltmış, ET_B agonisti Endotelin-3 (ET-3)'ün dilatör etkisini de artırmıştır (112). Sıçanlara kuyruk veninden akut i.v. serelaksin enjeksiyonundan 3 saat sonra ET-1'e maksimum kontraksiyon yanıtı, endotel kaynaklı NO aracılı yolak ile azalmıştır, 24 saat sonra ET-1'e maksimum kontraksiyon yanıtı eski haline dönmüştür (109). Gebe olmayan dişi sıçanlara 5 gün *in vivo* relaksin uygulamasının, küçük renal arterlerin ve küçük mezenterik arterlerin miyojenik reaktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Küçük renal arterlerde azalmış miyojenik cevabın ET_B reseptörü ve NO ile düzenlendiği bulunmuştur (113). Gebelikte, relaksinin, endotelyal ET_B reseptörü ve

NO aracılığıyla küçük renal arterlerin miyojenik reaktivitesini azalttığı, renal vazodilatasyona neden olduğu, hiperfiltrasyonu stimüle ettiği bildirilmektedir (114). *İn vitro* relaksin uygulamasının bazı hücrelerde ET_B reseptör ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur. Sarwar ve ark., 24 ve/veya 48 saat serelaksin uygulamasının, insan umbilikal ven endotel hücreleri, insan umbilikal arter düz kas hücreleri, insan kardiyak fibroblastları ve insan umbilikal ven düz kas hücrelerinde ET_B reseptör ekspresyonunda artışa neden olduğunu göstermiştir (98).

Relaksin, küçük renal arterlerde MMP-2'yi aktive ederek ET-1'den $ET\text{-}1_{1–32}$ oluşumuna aracılık eder ve ET_B reseptörü/NO sinyal yolağı aktive olarak renal vazodilatör cevap oluşur (115). Gebe olmayan dişi sıçanlarda uzun süre (5 günlük) serelaksin infüzyonu küçük renal arterler, küçük mezenterik arterler ve torasik aortada MMP-2 aktivitesini (116), 4–6 saatlik kısa dönem s.c. serelaksin tedavisi küçük renal arterlerde ve mezenterik arterlerde MMP-9 aktivitesini artırmıştır (117). *İn vitro* uzun süre (48 saat) serelaksin uygulamasının, insan kardiyak fibroblastları ve insan umbilikal ven düz kas hücrelerinde MMP-2 ve MMP-9 aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (98).

Uzun süre (48 saat) *in vitro* serelaksin uygulaması, insan umbilikal ven endotel hücreleri, insan umbilikal arter düz kas hücreleri ve insan kardiyak fibroblastlarında VEGF ekspresyonunu artırır (98). Fare ve sıçan küçük renal ve insan küçük subkutanöz arterlerinde serelaksin-aracılı vazodilatasyonda VEGF ve Plasental büyüme faktörü (PGF)'ün rolü olabileceği gösterilmiştir (118).

Sıçanlarda anjiyotensin II ve Nω-Nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ile indüklenen hipertansiyonda relaksinin etkisi araştırılmıştır. 2 hafta relaksin tedavisi, anjiyotensin II ile indüklenen hipertansiyonda ortalama arteriyel basıncı, albümin atılımını ve NO yararlanımındaki bozulmaları azaltmıştır ancak L-NAME ile indüklenen hipertansiyonda bu iyileşmeler görülmemiştir. Anjiyotensin II ile indüklenen hipertansiyonda relaksinin olumlu etkileri oksidatif stresi azaltmasına bağlıdır (119). Başka bir çalışmada, yaşlı spontan hipertansif sıçanların 2 hafta relaksin tedavisi ile, aortik remodeling geri çevrilmiş ve arteriyel kompliyans iyileşmiştir. Ayrıca arteriyel kollajen içeriği azalmıştır (120).

Relaksin, genetik olarak diyabetik olan farelerde anjiyojenez ve vaskülojenezi hızlandırarak, ayrıca fibrozisi engelleyerek diyabetik yara iyileşmesini düzeltir (79,100,121). Relaksinin damarlarda NO üretimini artırması da, diyabetik yara iyileşmesinde ek bir rol oynayabilir (79).

Kronik hipergliseminin endotel disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (104). Ayrıca *in vitro* yüksek doz glikoz ile inkübasyonun da endotel aracılı gevşeme yanıtlarını

bozduğu gösterilmiştir (19,122-124). STZ ile indüklenen diyabetik fare modelinde 2 hafta *in vivo* s.c. serelaksin uygulanmasının aorta ve mezenterik arterde NO aracılı gevşeme yanıtını iyileştirerek endotel fonksiyonunu düzelttiği bildirilmektedir (104). Aynı çalışmada serelaksin tedavisi mezenterik arterlerde EDH tip gevşemeyi düzeltmede başarısız olmuştur (104). Serelaksin tedavisi, sağlıklı sıçanlarda mezenterik arterlerde (109) ve serebral parenkimal arteriollerde (125) EDH tipi gevşemeyi artırmıştır. Yani ekzojen relaksin uygulamasının mezenterik arterde EDH tipi gevşeme üzerine etkileri hayvan türü ve fizyolojik koşullara (sağlıklı/ hasta) bağlı olarak değişebilir (79). Relaksinin *in vitro* oluşturulan diyabet modelinde endotel fonksiyonu üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada; *in vitro* ortamda yüksek doz glukozla inkübe edilen fare aortuna serelaksinin eşzamanlı uygulamasının endotel disfonksiyonu düzelttiği ve bunu bozulan PGI_2 üretimini düzelterek ve superoksiti azaltarak yaptığı (19) bildirilmektedir. Yani *in vitro* ve *in vivo* diyabetik koşullarda relaksin tedavisi, endotel fonksiyonunu düzeltir ya da korur. Relaksin, diyabette vazodilatör fonksiyonlar üzerine olumlu etki göstermekle birlikte vazokonstriktör ajanların etkilerini azaltır. Diyabetik farelerin serelaksin ile tedavisi, mezenterik arterlerinde anjiyotensin II ile indüklenen artmış kontraksiyonları zayıflatmış, ayrıca diyabette görülen endotel disfonksiyona vazokonstriktör prostanoidlerin katkısını azaltmıştır (104).

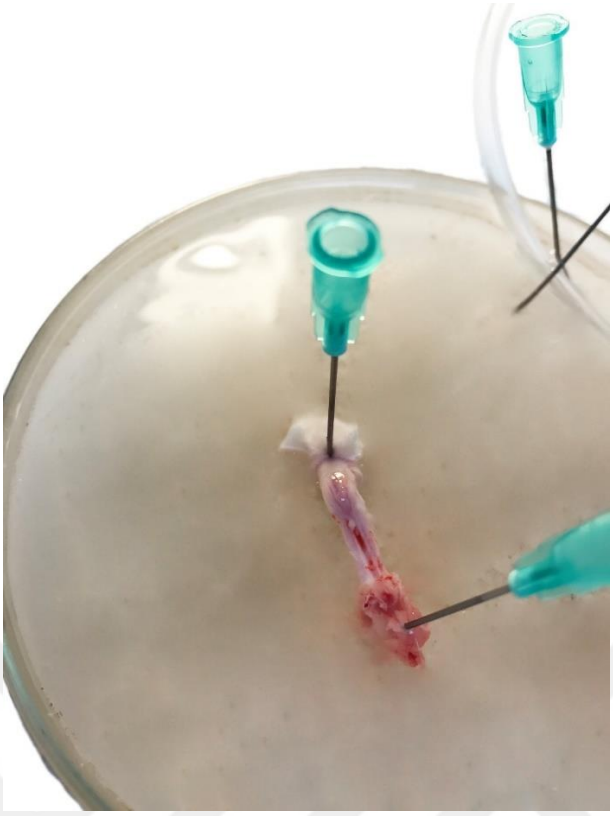
3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvanlar, Dokuların Hazırlanması ve Çalışma Protokolleri

300-350 g ağırlığında 61 adet erkek Wistar sıçan (Şekil 6), Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisiplin Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan izin (02/2020) ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı'ndan temin edildi. Çalışma gününe kadar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı'nda barındırıldı. Çalışma sabahı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına getirilerek servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Sıçanların KK dokuları hızlıca Krebs solüsyonuna alındı. Krebs solüsyonunun içeriği (mM): NaCl 118, KCl 4.7, CaCl2.2H2O 2.5, MgSO4 1.2, KH2PO4 1.2, NaHCO3 25 ve glukoz monohidrat 11. Tunika albuginea ve korpus spongiozum dokusu çıkarıldıktan sonra (Şekil 7) KK longitudinal iki parçaya bölündü (Şekil 8). Bir KK'dan yaklaşık olarak eşit boyutta (2x2x10 mm^3) iki şerit elde edildi.



Şekil 6. Erkek Wistar Sıçan



Şekil 7. İzole korpus kavernozum dokusu



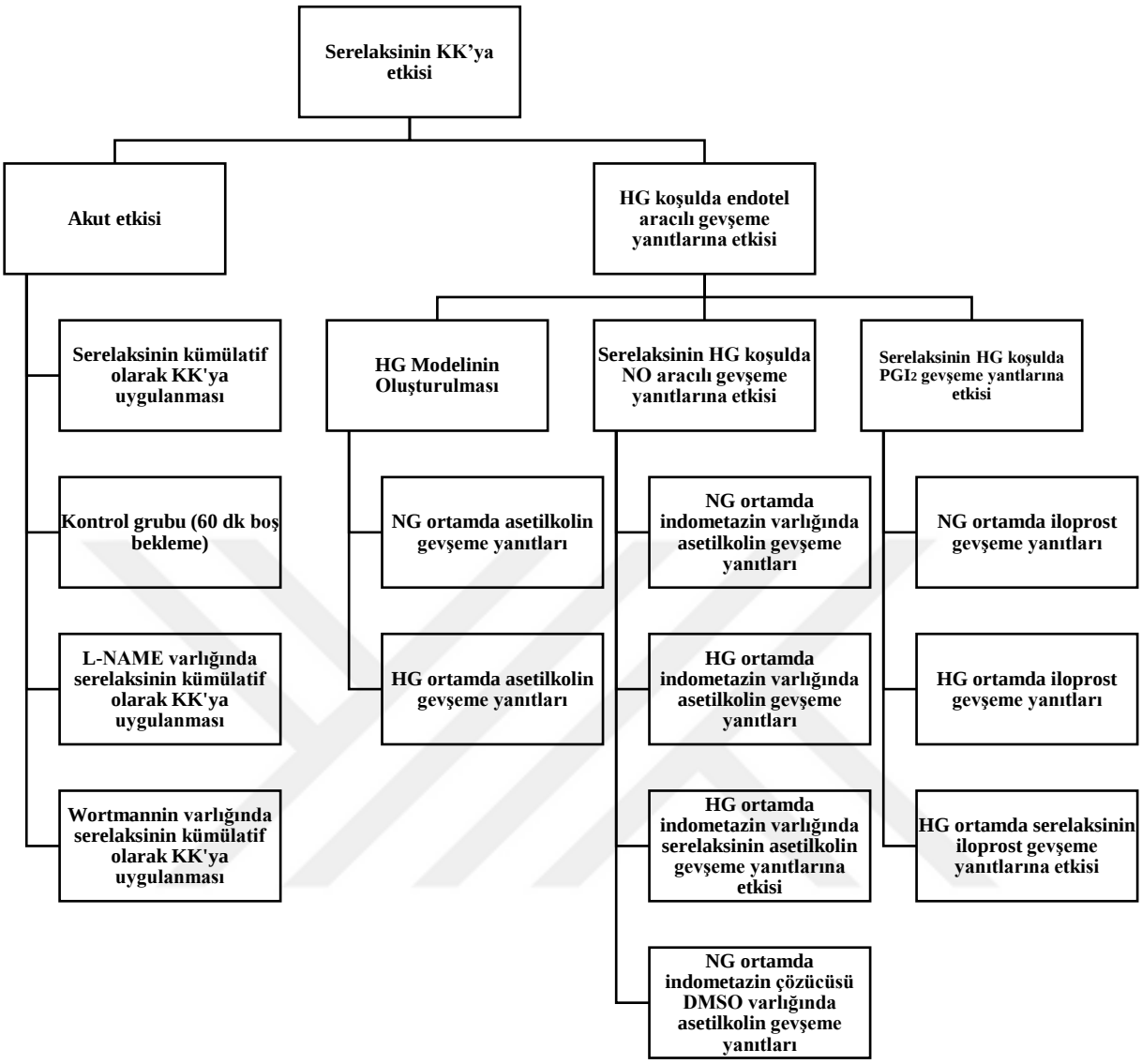
Şekil 8. Longitudinal korpus kavernozum parçaları

3.2. *İn vitro* Organ Banyosu Çalışmaları

KK şeritleri, iki paslanmaz çelik kancanın arasında olacak şekilde 10 mL Krebs içeren organ banyosuna asıldı ve bazal gerilim 500 mg'a ayarlandı. Organ banyosu çalışma boyunca 37°C'de tutuldu ve dokular çalışma boyunca %95 O_2 ve %5 CO_2 ile gazlandırıldı (Şekil 9). Deney protokollerine geçilmeden önce dokular 60 dk dinlendirildi, bu sırada 15 dk'da bir dokular Krebs solüsyonu ile yıkandı. 60 dk dinlenme-yıkama periyodundan sonra dokuların canlılığını ölçmek için, dokular 80 mM potasyum klorür (KCl) ile kasıldı. Aşağıda anlatılan deney protokollerinin her biri ayrı organ banyosunda ayrı dokulara uygulandı (Şekil 10).



Şekil 9. Deney boyunca 37°C'de %95 O_2 ve %5 CO_2 ile gazlandırılan korpus kavernozum şeridi



Şekil 10. Deney grupları

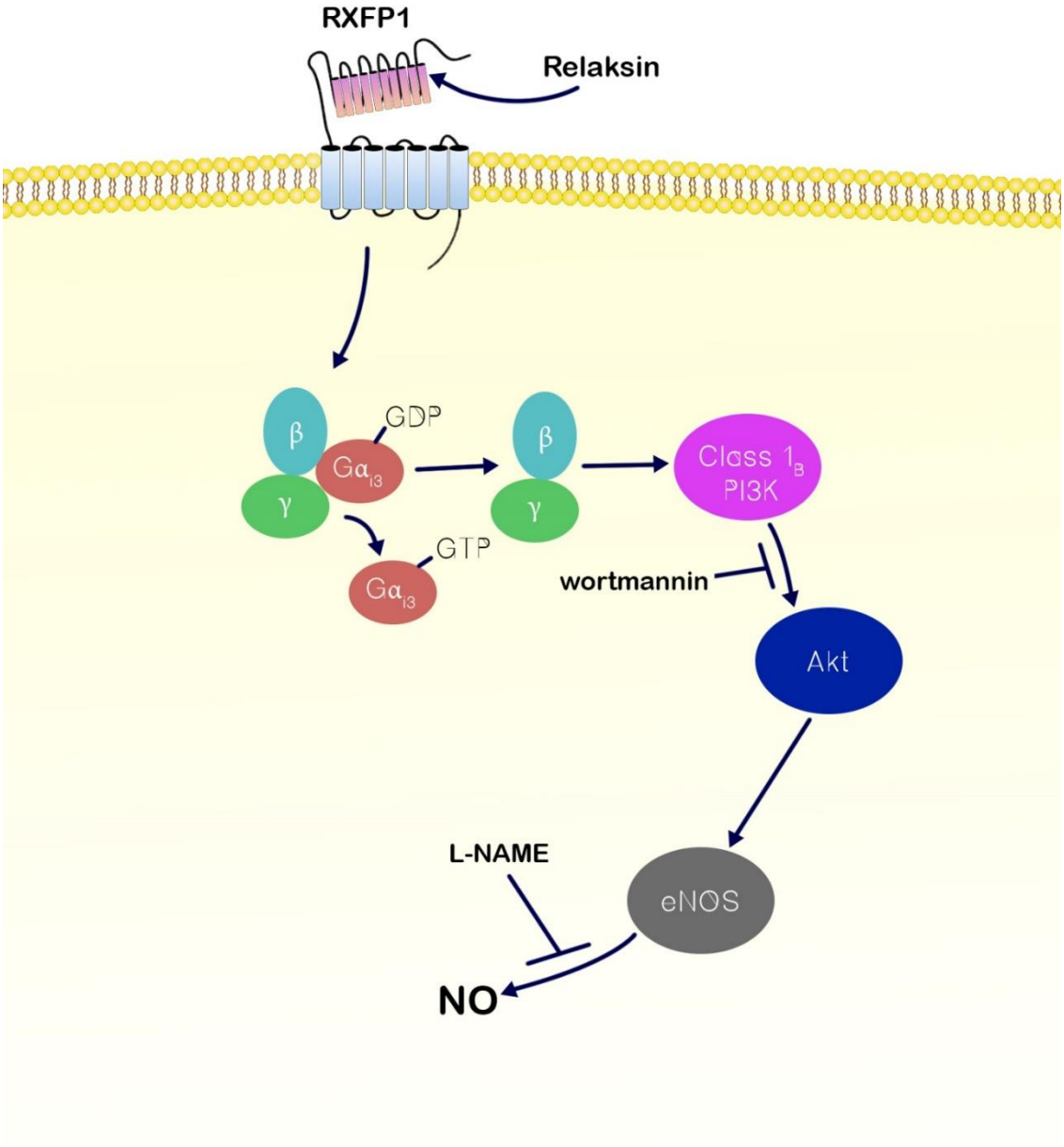
NG: Normoglisemi(k), HG: Hiperglisemi(k)

3.2.1. Relaksinin korpus kavernozum üzerine etkisi ve aracılık eden olası mekanizmaların araştırılması

Relaksinin KK üzerine olan akut etkisini değerlendirmek amacıyla $3x10^{-5}$ M fenilefrin ile kastırılan dokulara rekombinant insan relaksin-2'si olan serelaksin kümülatif olarak 10^{-12} – 10^{-7} M konsantrasyonlarda (17) uygulandı.

Relaksinin etkisinin NO üzerinden olup olmadığını araştırmak amacıyla oluşturulan gruplarda ise, NO sentezinden sorumlu enzimi (NOS) farklı yollardan inhibe ederek serelaksin doz cevap eğrisi elde edildi. Bu amaçla ilk grupta non-selektif NOS inhibitörü L-

NAME (10^{-4} M) ile 30 dk inkübasyonu (126) takiben dokular $3x10^{-5}$ M fenilefrin ile kastırılarak serelaksin kümülatif olarak uygulandı. Bir diğer grupta ise, eNOS aktivasyonundaki diğer bir yolak olan PI3K/Akt/eNOS inhibitörü wortmannin (10^{-6} M) ile inkübasyonun (30 dk) ardından (127) dokular $3x10^{-5}$ M fenilefrin ile kastırılıp serelaksin kümülatif olarak 10^{-12} – 10^{-7} M konsantrasyonlarda uygulandı (Şekil 11). Böylelikle farklı bölgelerden NO sentezi bloke edildiğinde serelaksin yanıtında azalma olup olmadığı araştırıldı.



Şekil 11. Relaksinin etki ve etki mekanizmasının araştırılması için çalışılan yolaklar (18)

Bu protokoller tamamlandıktan sonra, başlangıçta planlanmamasına rağmen çalışma sırasında serelaksin doz cevap eğrisi elde edilmesi sırasında dozlar arası uzun süre beklendiği için (toplamda 60 dk) zaman bağımlı bir kontrol grubu oluşturulmaya karar verildi. Elde edilen yanıtın kastırılan dokunun spontan gevşemesi mi yoksa serelaksine ait bir gevşeme mi olduğunun ortaya konması amacıyla kontrol grubu olarak $3x10^{-5}$ M fenilefrin ile kastırılan dokular, kasılma yanıtı platoya ulaştıktan sonra 60 dk hiçbir madde uygulanmadan bekletildi ve dokunun spontan gevşemesi kaydedildi.

3.2.2. İn vitro hiperglisemi modelinin oluşturulması

Literatürde, çeşitli hayvan türlerinde ve farklı dokularda DM'ye bağlı endotel disfonksiyonun araştırılması için oluşturulmuş *in vitro* ve *in vivo* DM modelleri bulunmaktadır. *İn vitro* yüksek konsantrasyonda glukoz inkübasyonunun asetilkolin gevşeme yanıtına etkisi, çeşitli damarlarda ve çeşitli inkübasyon sürelerinde denenmiştir (19,122-124). KK'da ise *in vitro* DM modeli farede 2 saat yüksek doz glukoz ve MGO inkübasyonu ile oluşturulmuştur (12). Bu literatürlerden faydalanarak yaptığımız ön çalışmalar sonucunda 44 mM glukoz monohidrat + 120 μM MGO içeren krebs solüsyonu içinde 3 saat sıçan KK dokularının inkübasyonu ile hiperglisemi modeli oluşturuldu. Dokulardaki endotel yanıtlarındaki bozulma asetilkolin doz cevap eğrisiyle değerlendirildi. Bu amaçla uygulanan protokolde $3x10^{-5}$ M fenilefrin ile kastırılan dokulara 10^{-9} M-10^{-4} M asetilkolin kümülatif olarak uygulandı. Dokular 30 dk dinlendirildikten sonra 44 mM glukoz monohidrat + 120 μM MGO içeren krebs solüsyonunda 3 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi tamamlanınca dokular $3x10^{-5}$ M fenilefrin ile kastırıldıktan sonra 10^{-9} M-10^{-4} M asetilkolin kümülatif olarak uygulanarak asetilkolin doz cevap eğrisi elde edildi. Endotel yanıtlarındaki bozulmanın hiperglisemik ortama bağlı olduğunu teyit etmek amacıyla aynı protokol 3 saat normoglisemik ortam inkübasyonuyla da yapılarak normoglisemik ortamda inkübasyon öncesi ve inkübasyon sonrası elde edilen asetilkolin yanıtlarında fark olmadığı gösterildi.

3.2.3. İn vitro hiperglisemik koşullarda serelaksin ko-inkübasyonunun endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi

Vasküler yapıda endotel aracılı gevşeme yanıtları EDHF, NO ve PGI_2 aracılığıyla oluşmaktadır. Penil dokuda ise endotel aracılı gevşeme yanıtlarına ağırlıklı olarak NO ve PGI_2 aracılık etmekte, EDHF katkıda bulunmamaktadır (128). Asetilkolin endotelde bulunan M_3 reseptörüne bağlandıktan sonra endotelden eNOS aracılığıyla NO salgılanmasına, siklooksijenaz (COX) aracılığıyla ise PGI_2 salgılanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle asetilkolin doz cevap eğrisiyle değerlendirdiğimiz NO aracılı gevşeme yanıtları non selektif

prostaglandin inhibitörü indometazin varlığında değerlendirildi. PGI_2 yanıtları ise dışarıdan doğrudan uygulanan PGI_2 analoğu iloprost ile değerlendirildi.

3.2.3.1. Serelaksinin NO yanıtları üzerine etkisi

Serelaksinin hiperglisemik ortamda NO yanıtları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanan protokolde öncelikle hipergliseminin NO aracılı yanıtlar üzerindeki etkisinin gösterilmesi hedeflendi. Bu amaçla normoglisemik ortamda ve hiperglisemik ortamda inkübasyonun son 30 dakikasında 10^{-6} M indometazin eklenerek (129) 10^{-9} M-10^{-4} M asetilkolin ile doz cevap eğrisi elde edildi. Ayrıca indometazin çözücüsü olan DMSO da KK'da endotel aracılı gevşeme oluşturabildiği için kullandığımız konsantrasyonda (%0,055) asetilkolin aracılı gevşeme yanıtlarını etkilemediğini göstermek amacıyla 3 saat normoglisemik ortamda inkübasyonun son 30 dakikasında son konsantrasyonu %0,055 olacak şekilde DMSO eklenerek asetilkolin doz cevap eğrisi elde edildi. Serelaksinin hiperglisemik koşula bağlı değişen NO yanıtlarına etkisini değerlendirmek amacıyla ise 3 saat hiperglisemik ortamda 10^{-8} M serelaksinle inkübe edilen dokularda (19,118) 10^{-6} M indometazin varlığında 10^{-9} M-10^{-4} M asetilkolin doz cevap eğrisi elde edilerek NO aracılı gevşeme cevapları alındı.

3.2.3.2. Serelaksinin PGI_2 yanıtları üzerine etkisi

Serelaksinin hiperglisemik ortamda PGI_2 yanıtları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanan protokolde öncelikle hipergliseminin PGI_2 yanıtları üzerine olan etkilerinin gösterilmesi hedeflendi. Bu amaçla dokuların 3 saat normoglisemik ortamda / hiperglisemik ortamda inkübasyonu sonrası PGI_2 analoğu iloprost ile doz cevap eğrisi (10^{-9} M-10^{-6} M) (130) elde edildi. Bir sonraki aşamada ise 10^{-8} M serelaksin varlığında 3 saat hiperglisemik ortamda inkübasyon sonrası 10^{-9} M-10^{-6} M iloprost kümülatif olarak uygulandı (130) ve PGI_2 aracılı gevşeme cevapları değerlendirildi.

3.3. Kullanılan kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasallar ve alındıkları firmalar şu şekildedir: Asetilkolin klorid (Sigma®), fenilefrin hidroklorid (Sigma®), L-NAME (Sigma®), indometazin (Sigma®), wortmannin (BioVision®), iloprost (SML 1651) (Sigma®), rekombinant insan relaksin-2 (serelaksin) (A1917, Cat no 0314424) (PeproTech®), MGO solüsyonu (Sigma®), DMSO (Merck®). Fenilefrin hidroklorid, asetilkolin klorid, serelaksin ve L-NAME stok çözeltileri distile su ile hazırlanmıştır. Wortmannin ve iloprost stok çözeltileri %0,01 DMSO ile, indometazin stok çözeltisi %0,055 DMSO ile hazırlanmıştır. Sadece %0,055 DMSO konsantrasyonu için bir kontrol grubu yapılmıştır. KK dokusu üzerinde %0,055 DMSO

konsantrasyonunun etkisi gösterilmediğinden daha düşük konsantrasyonların etkisi çalışılmamıştır.

3.4. İstatistiksel analiz

Asetilkolin, serelaksin ve iloprost ile elde edilen gevşeme yanıtları, fenilefrin kasılmasının yüzdesi olarak ifade edildi. Agonistlere duyarlılık, potens (pD_2)=-logEC_{50} (M) ile değerlendirildi. Veriler ortalama ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edildi. Çoklu konsantrasyon karşılaştırmaları durumunda istatistiksel analizler 2-yönlü Anova ve posthoc Bonferroni testi ile yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında bağımlı ya da bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Üçlü grup karşılaştırmalarında Tek-yönlü Anova ve posthoc Bonferroni testi kullanıldı. (GraphPad Prism 9.3.1, San Diego, CA, USA). p değerleri <0,05 için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

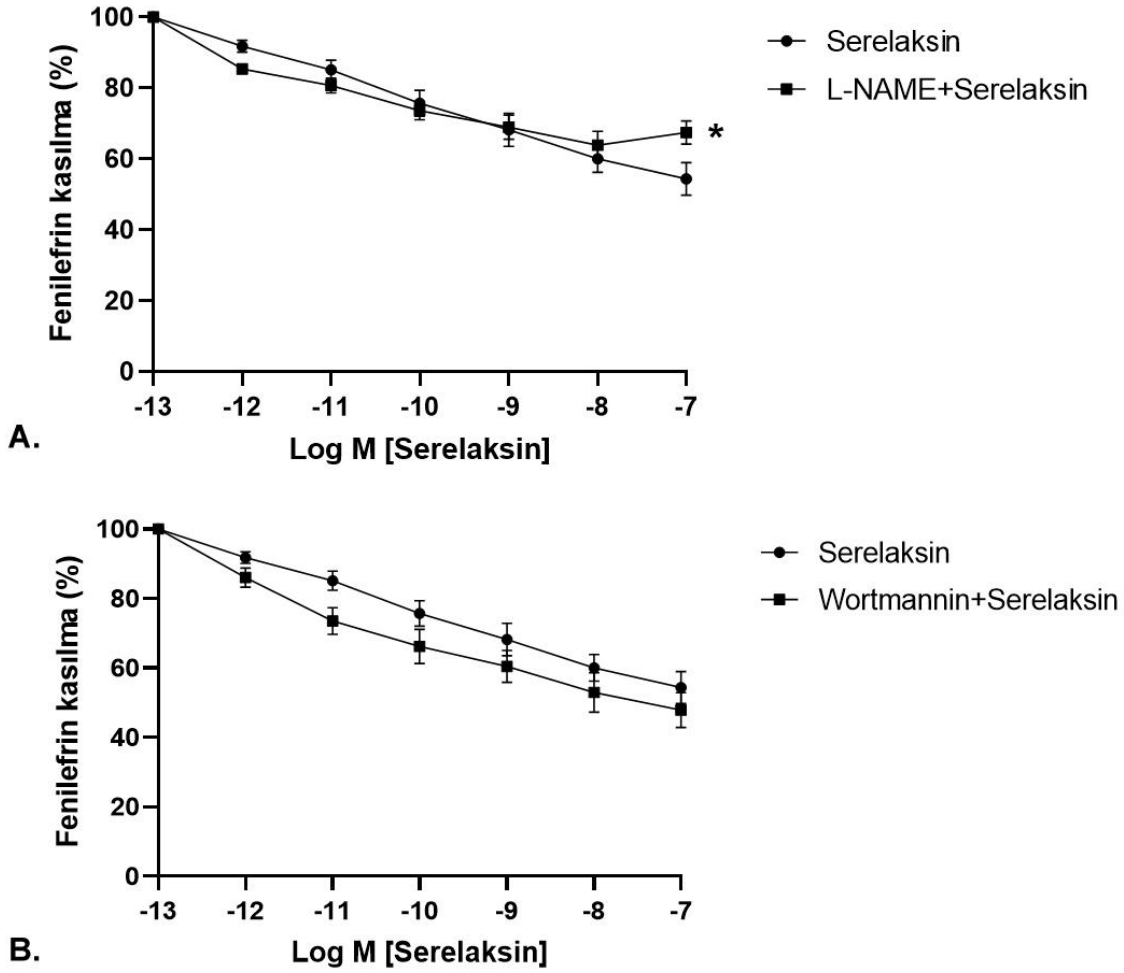
4.1. Sıçan ağırlıkları, deney başlangıcı ve sonu KCl kasılmaları

Çalışmamızda kullanılmış olan sıçanların ağırlıkları 348,2 ± 3,4 g'dı (n=48, ortalama ± SEM). Dokuların canlılığını değerlendirmek amacıyla 80 mM KCl ile inkübasyon sonrasında elde edilen kasılma yanıtlarının ortalaması 179,6 ± 9,3 mg olarak hesaplandı.

4.2. Relaksinin korpus kavernozum üzerine etkisi ve aracılık eden olası mekanizmanın araştırılması

KK'da kümülatif serelaksin uygulamasına bağlı gözlenen maksimum gevşeme yanıtı (Emaks) %45,6 ± 4,6 olarak elde edildi. L-NAME ile NO sentezi inhibe edildiğinde ise serelaksin ile elde edilen maksimum gevşeme yanıtı %32,6 ± 3,3 (n=6) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,03) (Şekil 12A). Serelaksin doz-cevap eğrilerinden elde edilen pD_2 değerleri ile L-NAME varlığında serelaksin doz-cevap eğrilerinden elde edilen pD_2 değerleri karşılaştırıldığında ise 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (pD_2±SEM sırasıyla 7,4 ± 0,3 n=6; 6,9 ± 0,1 n=6; p=0,1). Serelaksinin kümülatif uygulaması sonucu elde edilen maksimum gevşeme yanıtı ile PI3K/Akt/eNOS yolağı inhibitörü wortmannin varlığında serelaksinle elde edilen maksimum gevşeme yanıtı karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Emaks±SEM sırasıyla %45,6 ± 4,6 n=6; %52,1 ± 5,0 n=7; p>0,9999) (Şekil 12B). Serelaksin doz-cevap eğrilerinden elde edilen pD_2 değerleri ile Wortmannin varlığında serelaksin doz-cevap eğrilerinden elde edilen pD_2 değerleri karşılaştırıldığında 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (pD_2±SEM sırasıyla 7,4 ± 0,3 n=6; 8,1 ± 0,4 n=7; p=0,3) (Tablo 1).

Serelaksin doz cevap eğrisi elde edilmesi sırasında dozlar arası uzun süre beklendiği için (toplamda 60 dk), elde edilen yanıtın kastırılan dokunun spontan gevşemesi mi yoksa serelaksine ait bir gevşeme mi olduğunu ortaya koymak amacıyla fenilefrin ile kastırılan dokularda 60 dk boş bekleme sonrasında dokudaki spontan gevşeme yanıtı ile kümülatif olarak uygulanan serelaksinle elde edilen maksimum gevşeme yanıtı karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; Emaks±SEM %34,5 ± 7,3 n=6, %45,6 ± 4,6 n=6, p=0,5) (Şekil 13).



Şekil 12A/B. Fenilefrin ile indüklenen ön kasılma sonrası L-NAME veya wortmannin varlığında ve yokluğunda serelaksinin konsantrasyon-cevap eğrileri.

A. L-NAME varlığında ya da yokluğunda serelaksinin konsantrasyon-cevap eğrileri. Şerit sayısı serelaksin grubunda n=6; L-NAME+serelaksin grubunda n=6 B. Wortmannin varlığında ya da yokluğunda serelaksinin konsantrasyon-cevap eğrileri. Şerit sayısı serelaksin grubunda n=6; wortmannin+serelaksin grubunda n=7. Veriler, fenilefrin ile indüklenen kasılmanın yüzdesi olarak ifade edilen maksimum gevşemenin ortalama ± SEM'i olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında 2-yönlü ANOVA ve posthoc Bonferroni testi kullanıldı. *$p<0,05$ serelaksin grubuna göre.

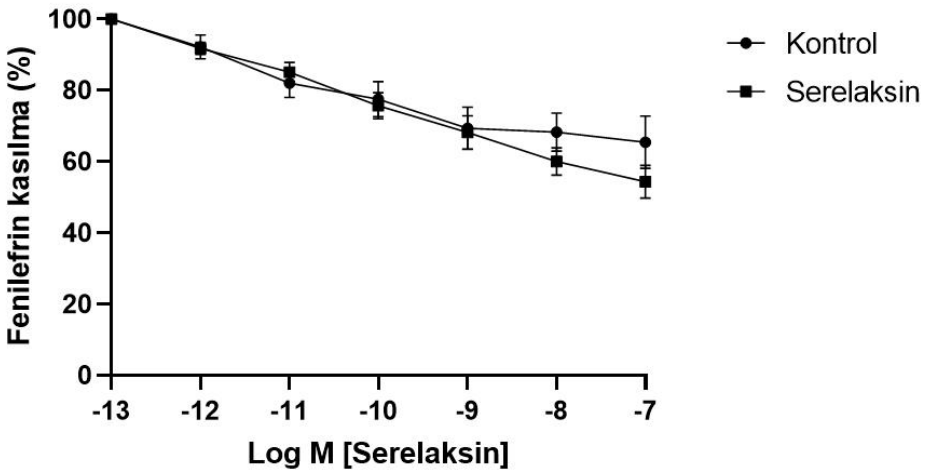
Tablo 1. Serelaksinin, L-NAME varlığında serelaksinin ve wortmannin varlığında serelaksinin Emaks ve pD_2 değerleri

	Serelaksin	
	Emaks	**pD_2**
Serelaksin grubu	%45,6 ± 4,6	7,4 ± 0,3
L-NAME + serelaksin grubu	%32,6 ± 3,3*	6,9 ± 0,1
Wortmannin + serelaksin grubu	%52,1 ± 5,0	8,1 ± 0,4

* $p<0,05$ serelaksin grubuna göre.

Emaks değerleri 2-yönlü ANOVA ve posthoc Bonferroni ile karşılaştırıldı.

pD_2 değerleri bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırıldı.

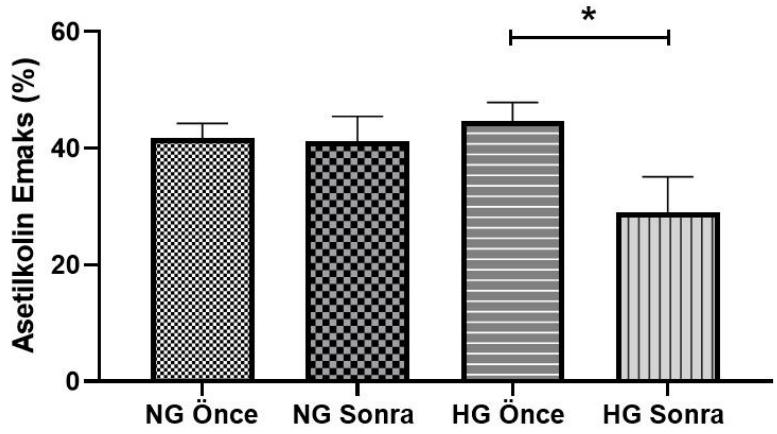


Şekil 13. Serelaksinin zaman kontrolüne göre korpus kavernozumdaki direkt etkisi.

Fenilefrin ile indüklenen ön kasılma sonrası serelaksinin konsantrasyon-cevap eğrisi ve fenilefrin ile ön kasılma sonrası spontan gevşeme eğrisi. Şerit sayısı serelaksin grubunda n=6, zaman kontrolü grubunda n=6. Veriler, fenilefrin ile indüklenen kasılmanın yüzdesi olarak ifade edilen maksimum gevşemenin ortalama ± SEM'i olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında 2-yönlü ANOVA ve posthoc Bonferroni testi kullanıldı.

4.3. *İn vitro* koşullarda hiperglisemi modelinin oluşturulması

Normoglisemik krebs çözeltisinde KK dokularının 3 saat inkübasyonu öncesi ve sonrası maksimum asetilkolin gevşeme yanıtları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Emaks±SEM sırasıyla %41,8±2,5 n=6; %41,2±4,3 n=6; p=0,9) (Şekil 14). Hiperglisemik krebs çözeltisinde KK dokularının 3 saat inkübasyonu sonrasında asetilkolin ile elde edilen maksimum gevşeme yanıtları inkübasyon öncesi yanıtlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (Emaks±SEM sırasıyla %44,7±3,2 n=6; %29,0±6,1 n=6; p=0,048) (Şekil 14).



Şekil 14. Normoglisemik ve hiperglisemik ortamda 3 saat inkübasyonun, korpus kavernozumda maksimum asetilkolin gevşeme cevabına etkisi.

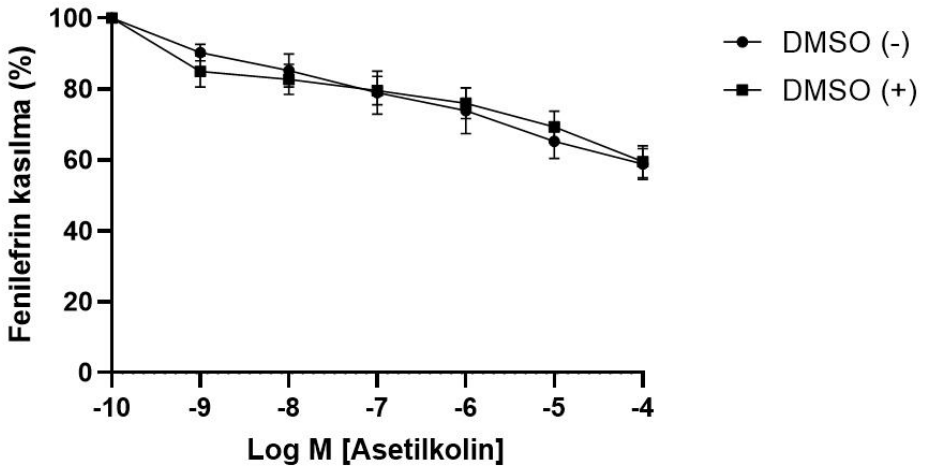
Fenilefrin ile indüklenen ön kasılma sonrası asetilkolin konsantrasyon-cevap eğrisi. Şerit sayısı NG önce grubunda n=6, NG sonra grubunda n=6, HG önce grubunda n=6, HG sonra grubunda n=6. Veriler, fenilefrin ile indüklenen kasılmanın yüzdesi olarak ifade edilen maksimum gevşemenin ortalama ± SEM'i olarak ifade edilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır. NG: normoglisemik koşullar, HG: hiperglisemik koşullar. NG önce: Normoglisemik koşullarda 3 saat inkübasyondan önce, NG sonra: Normoglisemik koşullarda 3 saat inkübasyondan sonra, HG önce: Hiperglisemik koşullarda 3 saat inkübasyondan önce, HG sonra: Hiperglisemik koşullarda 3 saat inkübasyondan sonra, *p<0,05 HG önce grubuna göre

4.4. *İn vitro* olarak oluşturulan hiperglisemik koşullarda serelaksin ko-inkübasyonunun endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi

4.4.1. Serelaksinin NO aracılı gevşeme yanıtları üzerine etkisi

NO aracılı gevşeme yanıtları prostaglandin inhibitörü indometazin varlığında asetilkolin doz cevap eğrisiyle değerlendirildi. Öncelikle indometazinin çözücüsü DMSO'nun asetilkolin

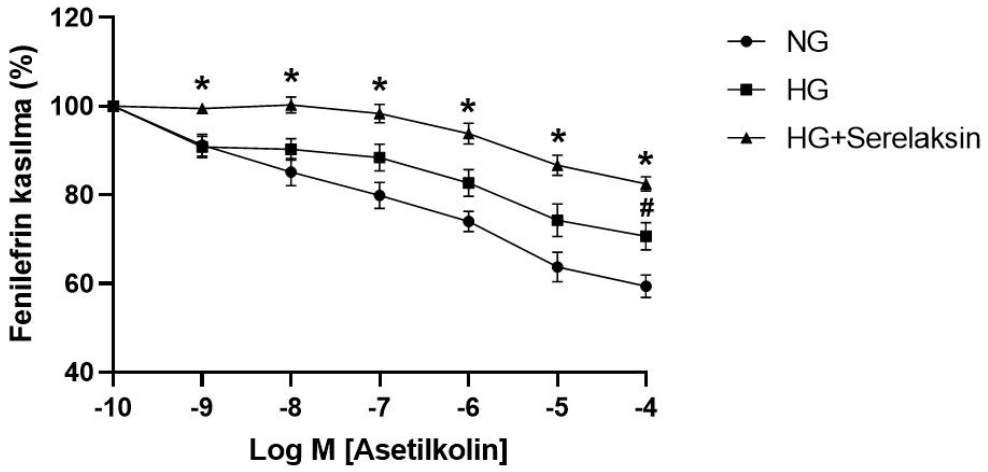
yanıtlarını etkileyip etkilemediğinin değerlendirildiği protokolde, normoglisemik krebs solüsyonunda KK dokularının 3 saat inkübasyonundan sonra %0,055 DMSO (indometazin çözücüsü) varlığında ve yokluğunda asetilkolin doz cevap eğrisi elde edildi. DMSO varlığında ve yokluğunda asetilkolin ile elde edilen maksimum gevşeme yanıtları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; Emaks±SEM %40,5 ± 4,6 n=7, %41,2 ± 4,3 n=6 p=0,9) (Şekil 15). Yani DMSO bu konsantrasyonda dokuların gevşeme yanıtını etkilememektedir. Çalışmamızda DMSO en yüksek bu konsantrasyonda kullanıldı.



Şekil 15. Fenilefrin ile indüklenen ön kasılma sonrası DMSO varlığında ve yokluğunda asetilkolin konsantrasyon-cevap eğrileri.

Şerit sayısı DMSO (+) grubunda n=7, DMSO (-) grubunda n=6. Veriler, fenilefrin ile indüklenen kasılmanın yüzdesi olarak ifade edilen maksimum gevşemenin ortalama ± SEM'i olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında 2-yönlü ANOVA ve posthoc Bonferroni testi kullanıldı.

Hiperglisemik krebs solüsyonunda KK dokularının 3 saat inkübasyonundan sonra 10^{-6} M indometazin varlığında asetilkolinin Emaks değerleri ve pD_2 değerleri normoglisemik koşulda (Krebs solüsyonunda) inkübe edilmiş dokulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi. Hiperglisemik ortam beraberinde serelaksin inkübasyonu, indometazin varlığındaki maksimum asetilkolin gevşeme yanıtlarını, hiperglisemik koşulda elde edilen yanıtlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı. İki grubun pD_2 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2) (Şekil 16). Özetle hiperglisemik ortam KK'da NO aracılı gevşeme yanıtını azalttı. Serelaksin, hiperglisemiye bağlı NO aracılı yanıttaki bozulmayı daha da arttırdı.



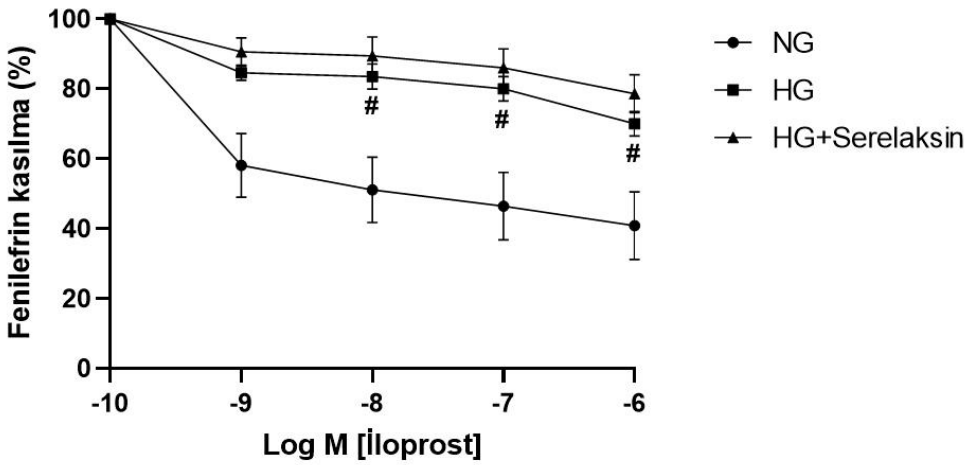
Şekil 16. Normoglisemik, hiperglisemik ve serelaksin+hiperglisemik ortamda 3 saat inkübasyonun, korpus kavernozumda NO bağımlı gevşeme cevabına etkisi.

İndometazin varlığında fenilefrin ile indüklenen ön kasılma sonrası asetilkolin konsantrasyon-cevap eğrileri. Şerit sayısı NG grubunda: 7; HG grubunda: 7; HG+serelaksin grubunda:7. Veriler, fenilefrin ile indüklenen kasılmanın yüzdesi olarak ifade edilen maksimum gevşemenin ortalama ± SEM'i olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında 2-yönlü ANOVA ve posthoc Bonferroni kullanıldı. NG: normoglisemik koşullar, HG: hiperglisemik koşullar, HG+serelaksin: serelaksin varlığında hiperglisemik koşullar. #$p<0,05$ NG grubuna göre; *$p<0,05$ HG grubuna göre.

4.4.2. Serelaksinin PGI_2 gevşeme yanıtları üzerine etkisi

Hipergliseminin PGI_2 yanıtları üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği protokolden elde edilen bulgulara göre, iloprost ile elde edilen maksimum gevşeme yanıtı ve pD_2 değerleri hiperglisemik koşulda, normoglisemik koşula göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (Tablo 2) (Şekil 17).

Hiperglisemik koşulda serelaksin varlığında ise, iloprost ile elde edilen maksimum gevşeme yanıtı ve hiperglisemik koşulda elde edilen maksimum gevşeme yanıtı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grubun pD_2 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2) (Şekil 17). Özetle hiperglisemik ortamda KK'da PGI_2 aracılı gevşeme yanıtları azaldı. Serelaksinin hiperglisemik ortamdaki PGI_2 yanıtları üzerine bir etkisi olmadı.



Şekil 17. Normoglisemik, hiperglisemik ve serelaksin+hiperglisemik ortamda 3 saat inkübasyonun, korpus kavernozumda iloprost gevşeme cevabına etkisi.

Fenilefrin ile indüklenen ön kasılma sonrası iloprost konsantrasyon-cevap eğrileri. Şerit sayısı NG grubunda: 7; HG grubunda: 7; HG+serelaksin grubunda:7. Veriler, fenilefrin ile indüklenen kasılmanın yüzdesi olarak ifade edilen maksimum gevşemenin ortalama ± SEM'i olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında 2-yönlü ANOVA ve posthoc Bonferroni kullanıldı. NG: normoglisemik koşullar, HG: hiperglisemik koşullar, HG+serelaksin: serelaksin varlığında hiperglisemik koşullar. #p<0,05 NG grubuna göre.

Tablo 2. Normoglisemi, Hiperglisemi ve Hiperglisemi+serelaksin gruplarında asetilkolin ve iloprostun Emaks ve pD_2 değerleri

	Asetilkolin		**İloprost**	
	Emaks	pD_2	Emaks	pD_2
NG grubu	%40,6 ± 2,5	4,1 ± 0,2	%59,1 ± 9,7	7,5 ± 0,6
HG grubu	%29,3 ± 3,1$^{\#}$	3,7 ± 0,1$^{\#}$	%30,0 ± 3,5$^{\#}$	5,7 ± 0,1$^{\#\#}$
HG + serelaksin grubu	%17,5 ± 1,6*	3,4 ± 0,1	%21,3 ± 5,5	5,3 ± 0,2

#p<0,05 ; ##p<0,01 NG grubuna göre; *p<0,05 HG grubuna göre

Emaks değerleri 2-yönlü ANOVA ve posthoc Bonferroni ile karşılaştırıldı.

pD_2 değerleri tek-yönlü ANOVA ve posthoc Bonferroni ile karşılaştırıldı.

NG: normoglisemik koşullar, HG: hiperglisemik koşullar.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, relaksinin penil dokudaki etkisi sağlıklı KK'da serelaksin ile indüklenen gevşeme yanıtı ile araştırılırken, endotel bağımlı gevşeme yanıtları üzerine etkisi ise *in vitro* hiperglisemik koşulda serelaksinin NO bağımlı ve PGI_2 aracılı yanıtlar üzerine etkisi değerlendirilerek araştırıldı. Kümülatif *in vitro* serelaksin uygulaması, KK'da gevşeme yanıtına neden olmadı. Hiperglisemik ortamın endotelyal disfonksiyon oluşturduğu asetilkolin aracılı maksimum gevşeme yanıtlarında azalma ile doğrulandı. Hiperglisemik koşulda hem NO bağımlı hem de PGI_2 aracılı maksimum gevşeme yanıtları azaldı. Maksimum gevşeme yanıtlarındaki azalmaya paralel olarak NO aracılı yanıtları değerlendirdiğimiz indometazin valığında asetilkolin yanıtlarına ve PGI_2 analoğu iloprost yanıtlarına ait pD_2 değerleri de azaldı. Hiperglisemik ortamda 3 saat serelaksin ko-inkübasyonu ile iloprost aracılı gevşeme yanıtları ve pD_2 değerleri değişmezken, indometazin varlığında asetilkolin ile oluşan gevşeme yanıtları hiperglisemik ortamdaki yanıta göre daha da azaldı. Hiperglisemik ortamda serelaksin varlığında ve yokluğunda elde edilen asetilkolin yanıtlarına ait pD_2 değerleri arasındaki fark ise anlamlı değildi.

Relaksin gebelikte renal ve kardiyovasküler adaptasyonları sağlayan bir hormondur (81). Erkek hayvanların üreme sisteminde relaksin üretildiğini, seminal sıvıya salındığını ve spermatozoanın motilitesini artırarak fertiliteyi artırabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (83,84). Üreme sistemi dışında relaksinin kan damarları, kalp, beyin gibi organ ve sistemler üzerine etkileri gösterilmiştir (13,14). Son dönemde yapılan çalışmalar relaksinin kardivasküler sistem üzerine olan etkilerine yoğunlaşmış, farklı damar segmentlerinde direkt etkisi ve endotel aracılı yanıtlar üzerine etkileri ortaya konmuştur.

Relaksinin farklı damar segmentleri üzerine direkt etkisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında, insan gluteal arterine 10^{-13} – 10^{-7} M konsantrasyonlar arasında kümülatif serelaksin uygulamasının %66 oranında maksimum vazodilatasyon yanıtı oluşturduğu, bununla birlikte insan pulmoner arterinde vazodilatasyon yanıtının görülmediği bildirilmektedir. Aynı çalışmada endotelin uzaklaştırılmasıyla vazodilatasyonun ortadan kalktığı, buna bağlı olarak serelaksinin direkt etkisinin endotel aracılı olduğu bulunmuştur (17). McGuane ve ark., relaksin ile indüklenen vazodilatasyonu farklı hayvan türlerinde ve vasküler yataklarda araştırmışlardır. Serelaksinin 10^{-6}-10^{-4} M konsantrasyon aralığında kümülatif uygulanması insan subkutanöz arterleri, fare ve sıçan küçük renal arterlerinde dilatasyona neden olmuş, ancak sıçan mezenterik arterlerinde vazodilatasyon oluşturmamıştır. Vazodilatasyon yanıtının endotelin azaklaştırılması, L-NG-monometil arjinin (L-NMMA) ya

da PI3K inhibitörleri varlığında ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre serelaksin ile indüklenen hızlı gevşemenin NO'ya bağımlı olduğu ve PI3K ile modüle edildiği belirtilmiştir (18). Başka bir çalışmada, serelaksin, hamster kremaster kasının ikinci ve üçüncü sıra arteriollerinde 10^{-10} M gibi düşük bir konsantrasyonda dilatasyon cevabı oluşturmuştur. Bu etkinin NO ve K^+ kanallarına bağımlı olduğu bildirilmektedir (110). Tek doz serelaksin uygulaması (10^{-11} M) fare mezenterik arterlerinde yaklaşık %50 vazodilatör cevap oluşturmuş ve bu cevap endotelin uzaklaştırılması, NOS enzim inhibitörü, RXFP1 reseptör blokörü, PI3K inhibitörleri varlığında azalmıştır. Bu bulgulara göre fare mezenterik arterlerinde serelaksin etkisini G_{i2}-PI3K-eNOS yolağına kenetli Relaxin Family Peptide Receptor 1 (Relaxin Aile Peptit Reseptörü 1) (RXFP1)'in aktivasyonu ile NO bağımlı olarak göstermektedir (131). Özetle şimdiye kadar yapılan çalışmalarda serelaksinin direkt gevşetici oluşturması damar yatağına ve türe göre değişmektedir. Şu ana kadarki literatür taramalarımıza göre relaksinin vasküler yapıdaki etkisi ortaya konulmakla birlikte vasküler komponenti olan penil dokuda etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle sıçan KK'sında relaksinin etkisini araştırdığımız çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre KK'da 10^{-12} – 10^{-7} M konsantrasyonları arasında serelaksin uygulaması ile %45,6 oranında maksimal gevşeme yanıtı elde edildi. Ancak diğer çalışmalara benzer olarak non selektif NOS inhibitörü L-NAME ile NO yolağı bloke edildiğinde ise serelaksinle elde edilen gevşeme yanıtı istatistiksel olarak anlamlı derecede azalarak %32,6 olarak saptandı. Wortmannin (eNOS'un fosforilasyonu ve aktivasyonunu modüle eden PI3K/Akt yolağı inhibitörü) varlığında serelaksin ile elde edilen maksimum gevşeme yanıtında ise bir değişiklik olmadı. Çalışma esnasında serelaksin ile konsantrasyon-yanıt eğrisi elde edilirken dozlar arasında uzun süre beklenmesi gerektiğinden, serelaksin gevşeme yanıtı zaman bağımlı olarak dokunun spontan gevşeme yanıtı ile karşılaştırıldı. Leo ve ark. ile benzer olarak serelaksin gevşeme yanıtları ile zaman bağımlı kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (109). Bu bulgu bize serelaksinin KK'da direkt gevşeme etkisinin olmadığını göstermektedir. Leo ve ark. ve bizim bulgumuza paralel olarak sıçan mezenterik arterinde ve insan pulmoner arterinde de kümülatif serelaksin uygulamasının gevşeme oluşturmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (17,18). Tüm bu bulgular serelaksinin direkt etkisinin dokuya bağımlı olarak değişebileceğini göstermektedir. L-NAME varlığında serelaksin uygulanan grupta gevşeme yanıtında görülen azalma ise, serelaksinden bağımsız olarak bazal NO seviyesinin non selektif NOS inhibitörü L-NAME ile bloke edilmesine bağlı olabilir. Bununla birlikte, eNOS'un fosforilasyonu ve aktivasyonunu modüle eden PI3K/Akt yolağı inhibitörü olan wortmannin varlığı ile serelaksine verilen gevşeme cevabında

değişiklik görülmemiştir. L-NAME, non spesifik NOS inhibitörü olduğundan hem eNOS hem de nNOS'u inhibe etmiş ve KK'daki bazal gevşemeyi azaltmıştır. Bununla birlikte wortmannin yalnızca eNOS'u inhibe etmektedir. Yalnızca eNOS'un inhibisyonu ile de bazal durumdaki gevşemenin azalması beklenmiştir, ancak bazal durumdaki gevşemenin değişmemesi, *in vitro* koşullarda KK'da bazal NO üretimine ağırlıklı olarak nNOS'un aracılık ettiği olasılığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda sadece serelaksinin KK'daki *in vitro* fonksiyonel yanıtı değerlendirildi. KK dokusunda relaksin reseptör ekspresyonunun incelenmesi, bulgumuzu destekleyen önemli bir veri olabilirdi. KK dokusunda relaksin reseptör ekspresyonunun incelenmemiş olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biridir.

DM, ED'nin en önemli risk faktörlerinden biridir (60). Diyabete bağlı gelişen endotelyal disfonksiyona paralel olarak ED gelişmektedir (66). DM'de görülen hipergliseminin endotel yanıtları üzerine etkisini araştıran *in vivo* modellerin yanı sıra literatürde çeşitli damarlarda, çeşitli inkübasyon süreleriyle oluşturulmuş birçok *in vitro* hiperglisemi modeli bulunmaktadır (19,122-124). Bununla birlikte KK'da *in vitro* hiperglisemi modeli ile ilgili literatür taramasında sadece bir çalışmaya rastlandı. Bu çalışmada *in vitro* DM modeli fare KK'sının 2 saat 30 mM glukoz ve 120 µM MGO inkübasyonu ile oluşturulmuştu (12). Ön çalışmamızda sıçan KK'sında benzer protokol uygulandığında endotel aracılı gevşeme yanıtlarında bozulma olmadığı için 30 mM glukoz ve 2 saat inkübasyon süresi, 44 mM glukoz ve 3 saat inkübasyon süresi olarak optimize edildi. Ön çalışmalar sonrasında *in vitro* koşulda KK dokularının inkübasyon öncesi asetilkolin aracılı gevşeme yanıtları, 3 saat 44 mM glukoz + 120 µM MGO içeren hiperglisemik krebs çözeltisinde inkübasyon sonrası elde edilen asetilkolin aracılı gevşeme yanıtları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Bu azalma normoglisemik ortamda elde edilen yanıtlarda gözlenmedi. Model oluşturma süresi ve glukoz konsantrasyondaki farklılık, fare ve sıçan KK dokularındaki sinüzoidal yapının farklı olmasından kaynaklı olabilir.

DM ile ilişkili ED tedavisinde endotel yanıtlarının korunmasına yönelik tedaviler önemlidir. Relaksin, damarda direkt vazodilatör etki oluşturmasının yanı sıra endotel aracılı yanıtları da modüle etmektedir (19,104,109). Çalışmamızdaki bir diğer hedef penil dokuda hiperglisemi gibi endotel yanıtın bozulduğu koşullarda endotel aracılı gevşeme yanıtları üzerine serelaksinin etkisinin araştırılmasıdır. Serelaksinin endotel yanıtları üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Endotel hasarı üzerine relaksinin etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, relaksin tedavisinin endotel üzerine koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Ng ve ark.'nın çalışmasında, fare abdominal aortasının 3 gün hiperglisemik

ortam ile inkübasyonu sonucu asetilkoline sensitivite azalarak endotel fonksiyonlar bozulmuştur. Aynı çalışmada fare abdominal aortasının 3 gün hiperglisemik koşulda 10^{-8} M serelaksin ile ko-inkübasyonu endotelyal fonksiyonu düzeltmiştir ancak L-NAME ile indüklenen kontraksiyonu değiştirmemiştir. Serelaksin endotel disfonksiyonu, PGI_2 üretimini iyileştirerek ve olasılıkla süperoksidi azaltarak düzeltmiştir (19). Başka bir çalışmada sıçan aort halkalarının 48 saat tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ile inkübasyonu asetilkolin ile indüklenen endotel aracılı gevşeme yanıtlarını bozmuş, eNOS aktivitesini ve ekspresyonunu azaltmıştır. 48 saat serelaksin ko-inkübasyonu ise asetilkolin aracılı gevşeme yanıtlarını doza bağımlı olarak iyileştirmiş, eNOS aktivitesini iyileştirmiş ancak ekspresyonunu etkilememiştir. Serelaksin ko-inkübasyonu ile asetilkolin aracılı gevşeme yanıtlarındaki iyileşmenin PI3K inhibisyonu ve glukokortikoid reseptör antagonisti ile engellendiği bulunmuştur (132). Bu çalışmalar, relaksinin vasküler yapılardaki endotel disfonksiyonu üzerindeki koruyucu etkisinin mekanizmasının (NO veya PGI_2 üretimi üzerine etkisi) tedavi süresine ve damar yatağına bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Serelaksinin dokuya ve zamana bağlı etkisini destekleyen başka bir çalışmada, sürekli serelaksin infüzyonunun sıçan mezenterik arterlerinde ve aortunda endotel bağımlı gevşemeyi arttırdığı, ancak mezenterik venlerde bu etkinin görülmediği bildirilmektedir. Bu etki, mezenterik arterlerde 48. saatte artan bazal NOS aktivitesi ve eNOS ekspresyonundan kaynaklanmaktadır, ancak şaşırtıcı olarak bu etki 72. saatte azalmıştır. 72 saatlik infüzyondan sonra serelaksin, mezenterik arterlerde PGI_2 üretimini arttırmıştır (111). Yani serelaksinin endotel aracılı gevşeme yanıtı üzerine olumlu etkileri ve bunun doku ve tedavi zamanına bağlı olarak değişimi, sağlıklı hayvanlara *in vivo* uygulanması ile de gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, dokuların hiperglisemik ortamda 3 saat inkübasyonu sonrasında, asetilkolin ile indüklenen endotel aracılı NO bağımlı gevşeme yanıtlarının bozulduğu gösterildi. Bunu takiben, hiperglisemik koşullarda PGI_2 aracılı gevşeme yanıtlarının da bozulduğu gösterildi. *İn vitro* serelaksin ko-inkübasyonunun NO bağımlı ve PGI_2 aracılı yanıtlar üzerine etkisi hiperglisemik koşulda incelendiğinde, literatürün aksine serelaksin inkübasyonu ile NO bağımlı gevşeme yanıtları daha da bozulurken, PGI_2 aracılı gevşeme yanıtları ile serelaksin varlığındaki PGI_2 aracılı yanıtlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuçta, literatürde relaksinin koruyucu etkilerini rapor eden diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda, 3 saat 10^{-8} M serelaksin inkübasyonunun hiperglisemiye bağlı NO yanıtlarındaki azalmayı potansiyelize ettiği diğer bir deyişle NO bağımlı gevşeme yanıtını azalttığı gösterildi. 3 saatlik serelaksin ko-inkübasyonu hiperglisemik koşullar altında NO sentezini azaltmış olabilir. NO'nun azalmasına neden olan mekanizmalardan bir tanesi NOS enzimindeki azalmadır.

Bunu destekleyen bir çalışmada, erken dönemde relaksinin bifazik etki oluşturduğu, *in vitro* olarak 10 dakika relaksin inkübasyonunun myenterik nöronlarda nNOSβ ekspresyonunu arttırdığı ve kolon düz kas tonusunda azalmaya neden olduğu, öte yandan 40 dakika relaksin inkübasyonunun düz kasta nNOSα ve eNOS ekspresyonlarını azalttığı ve bunun da fare kolon kas kontraksiyonlarında artışa yol açtığı gösterilmiştir (96). Serelaksinin *in vivo* fizyolojik koşullarda sağlıklı hayvanlara uygulanması ve *in vitro* ortamda oluşturulan patolojik koşullarda inkübasyonu ile NO bağımlı yanıtı arttırdığı bildirilen çalışmalarda serelaksin infüzyonu/maruziyeti 48 saat gibi uzun bir süredir (111,132). Bu çalışmalar ve çalışmamızdan elde edilen sonuçlara bakıldığında serelaksinin NO üzerindeki etkisi tedavi/inkübasyon zamanına bağlı olarak değişebilir. Daha önceki çalışmalarda sağlıklı hayvanlara *in vivo* serelaksin infüzyonunun ya da *in vitro* hiperglisemik koşullarda *in vitro* serelaksin ko-inkübasyonunun PGI_2 üretimini iyileştirdiği/artırdığı gösterilmiştir, ancak bu çalışmalarda infüzyon ya da inkübasyon süresi 3 gün gibi uzun sürelerdir (19,111). Bizim çalışmamızda, 3 saat hiperglisemik koşulda inkübasyon ile bozulmuş iloprost gevşeme yanıtlarının (PGI_2 aracılı yanıtlar), serelaksin ko-inkübasyonu ile düzelmemesi inkübasyon süresinin PGI_2 aracılı yanıtları iyileştirmek ya da korumak için yetersiz kalmasına bağlı olabilir.

Relaksinin erektil fonksiyon üzerindeki etkisini araştıran şimdiye kadar yapılmış sadece bir çalışma vardır. Bu çalışmada, relaksin-2'nin mikro pompa ile 4 hafta süreyle s.c. olarak 0,4 mg/kg/gün dozunda sıçanlara uygulanması, kavernöz sinir hasarının neden olduğu ED'yi iyileştirmiştir (133). Bu çalışma, *in vivo* olarak yapılmış bir deneysel çalışmadır. Bu çalışmanın amacı, kompansatuar mekanizmaların ve hemodinamik değişikliklerin etkisi olmadan relaksinin penil doku üzerindeki direkt etkisinin ortaya konmasıdır. Bununla birlikte çalışmamızda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Çalışmamızda sıçan KK dokusunda NO bağımlı yanıtlar fonksiyonel deneylerle gösterilmiş olmasına rağmen, eNOS aktivitesi incelenemedi. Bu, çalışmamızın en önemli sınırlılıklarından biridir. Serelaksinin oksidatif stresi azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (132,134). İkinci önemli sınırlılığımız, serelaksinin NO üzerindeki etkisini açıklamak için oksidatif stres parametrelerinin araştırılmamış olmasıdır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Özetle, serelaksin KK'da direkt doza bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturmadı, ancak serelaksinin endotel bağımlı yanıtları modüle ettiği görüldü. Diyabetin taklit edildiği *in vitro* hiperglisemik koşullarda kısa dönem *in vitro* serelaksin tedavisi, NO bağımlı gevşeme cevaplarını azaltarak, endotel disfonksiyonu daha da kötüleştirdi. Serelaksinin, doz ve maruziyet süresine bağlı olarak endotel bağımlı yanıtlar üzerinde farklı etkiler gösterdiği ve uzun süreli serelaksin tedavisinin endotel disfonksiyonu önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, serelaksinin sıçan KK'sı üzerinde hiperglisemik koşullarda sadece erken dönem *in vitro* etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle daha sonra araştırılması gereken konular vardır. Öncelikle relaksinin *in vitro* etkisinin insan penil dokusunda doğrulanması gerekmektedir. İkinci olarak, penil dokuda serelaksin uygulamasının uygun süresi ve dozunun diyabetik hayvan modellerinde gösterilmesi gerekir. Eğer serelaksinin erektil fonksiyon üzerindeki yararlı etkileri uzun süreli uygulamada gösterilirse, endojen bir peptit olan bu hormonun diyabetik ED'de kullanılma potansiyeli olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. J Androl. 2003;24(S6):S17-37.

2. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Jama. 1993;270(1):83-90.

3. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. BJU Int 2019;124(4):587-99.

4. Pastuszak AW, Khera M. Erectile dysfunction: etiology and risk factors. In: Köhler TS, McVary KT, editors. Contemporary Treatment of Erectile Dysfunction. 2nd ed. New York: Springer; 2016. p. 57-70.

5. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A, *et al.* High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. Diabet Med. 2017;34(9):1185-92.

6. Braffett BH, Wessells H, Sarma AV. Urogenital autonomic dysfunction in diabetes. Curr Diab Rep. 2016;16(12):119.

7. Akingba AG, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase protein expression, localization, and activity in the penis of the alloxan-induced diabetic rat. Mol Urol. 2001;5(4):189-97.

8. Musicki B, Burnett A. Endothelial dysfunction in diabetic erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2007;19(2):129-38.

9. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. Br J Pharmacol. 2000;130(5):963-74.

10. Toque HA, Tostes RC, Yao L, Xu Z, Webb RC, Caldwell RB, *et al.* Arginase II deletion increases corpora cavernosa relaxation in diabetic mice. J Sex Med. 2011;8(3):722-33.

11. Dalaklioglu S, Kuscu N, Celik-Ozenci C, Bayram Z, Nacitarhan C, Ozdem SS. Chronic treatment with taurine ameliorates diabetes-induced dysfunction of nitric

oxide-mediated neurogenic and endothelium-dependent corpus cavernosum relaxation in rats. Fundam Clin Pharmacol. 2014;28(4):394-404.

12. Boydens C, Pauwels B, Daele LV, Van de Voorde J. Protective effect of resveratrol and quercetin on in vitro-induced diabetic mouse corpus cavernosum. Cardiovasc Diabetol. 2016;15(1):46.

13. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. Endocr Rev. 2004;25(2):205-34.

14. Nistri S, Bani D. Relaxin in vascular physiology and pathophysiology: possible implications in ischemic brain disease. Curr Neurovasc Res. 2005;2(3):225-33.

15. Sethi A, Bruell S, Patil N, Hossain MA, Scott DJ, Petrie EJ, *et al.* The complex binding mode of the peptide hormone H2 relaxin to its receptor RXFP1. Nat Commun. 2016;7(1):1-12.

16. Unemori E. Serelaxin in clinical development: past, present and future. Br J Pharmacol. 2017;174(10):921-32.

17. Fisher C, MacLean M, Morecroft I, Seed A, Johnston F, Hillier C, *et al.* Is the pregnancy hormone relaxin also a vasodilator peptide secreted by the heart? Circulation. 2002;106(3):292-5.

18. McGuane JT, Debrah JE, Sautina L, Jarajapu YP, Novak J, Rubin JP, *et al.* Relaxin induces rapid dilation of rodent small renal and human subcutaneous arteries via PI3 kinase and nitric oxide. Endocrinology. 2011;152(7):2786-96.

19. Ng HH, Leo CH, Parry LJ. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) prevents high glucose-induced endothelial dysfunction by ameliorating prostacyclin production in the mouse aorta. Pharmacol Res. 2016;107:220-8.

20. Ng HH, Leo CH, Prakoso D, Qin C, Ritchie RH, Parry LJ. Serelaxin treatment reverses vascular dysfunction and left ventricular hypertrophy in a mouse model of Type 1 diabetes. Sci Rep. 2017;7(1):1-15.

21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37(Supplement 1):S81-90.

22. International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures 2021, Aralık 9 [Available from: https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html.

23. Tan SY, Wong JLM, Sim YJ, Wong SS, Elhassan SAM, Tan SH, *et al.* Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(1):364-72.

24. International Diabetes Federation. Type 2 diabetes 2020, Mart 20 [Available from: https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html.

25. Güldal Altunoğlu E. İnsülin Direnci. Istanbul Medical Journal. 2012;13(3):137-40.

26. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(4):228-36.

27. Maessen DE, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. Clin Sci (Lond). 2015;128(12):839-61.

28. Jang JH, Kim EA, Park HJ, Sung EG, Song IH, Kim JY, *et al.* Methylglyoxal-induced apoptosis is dependent on the suppression of c-FLIPL expression via down-regulation of p65 in endothelial cells. J Cell Mol Med. 2017;21(11):2720-31.

29. Yim H-S, Kang S-O, Hah Y-C, Chock PB, Yim MB. Free radicals generated during the glycation reaction of amino acids by methylglyoxal A model study of protein-cross-linked free radicals. J Biol Chem. 1995;270(47):28228-33.

30. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. Cell Death Dis. 2018;9(2):1-9.

31. Akhand AA, Hossain K, Mitsui H, Kato M, Miyata T, Inagi R, *et al.* Glyoxal and methylglyoxal trigger distinct signals for map family kinases and caspase activation in human endothelial cells. Free Radic Biol Med. 2001;31(1):20-30.

32. Ma Y, Li W, Yin Y, Li W. AST IV inhibits H2O2-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis by suppressing Nox4 expression through the TGF-β1/Smad2 pathway. Int J Mol Med. 2015;35(6):1667-74.

33. Ren X, Ren L, Wei Q, Shao H, Chen L, Liu N. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):52.

34. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, *et al.* Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. J Biol Chem. 1994;269(13):9889-97.

35. Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O, Wautier MP, Guillausseau P-J, Cao R, *et al.* Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. J Clin Invest. 1996;97(1):238-43.

36. Tan KC, Chow W-S, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes care. 2002;25(6):1055-9.

37. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H. Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Cardiovasc Endocrinol Metab. 2018;7(1):4-9.

38. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. Biochem Pharmacol. 2009;78(6):539-52.

39. Keating ST, Plutzky J, El-Osta A. Epigenetic changes in diabetes and cardiovascular risk. Circ Res. 2016;118(11):1706-22.

40. Nguyen PN. Characterization of vascular function of isolated blood vessels in response to high glucose and internal mammary artery from diabetic patients: Strasbourg Üniversitesi, Doktora Tezi; 2017.

41. Vein C. Anatomy and Physiology of erection: pathophysiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2003;15(7):S5-8.

42. Yuh L, Shindel A. Anatomy of penile erection. In male sexual dysfunction: a clinical guide. 1st ed: John Wiley & Sons; 2017.

43. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. The Urologic clinics of North America. 2005;32(4):379-95, v.

44. Mas M. Molecular mechanisms of penile erection. Archivos espanoles de urologia. 2010;63(8):589-98.

45. Gratzke C, Strong TD, Gebska MA, Champion HC, Stief CG, Burnett AL, *et al.* Activated RhoA/Rho kinase impairs erectile function after cavernous nerve injury in rats. J Urol. 2010;184(5):2197-204.

46. Jin L, Burnett AL. RhoA/Rho-kinase in erectile tissue: mechanisms of disease and therapeutic insights. Clin Sci (Lond). 2006;110(2):153-65.

47. Albersen M, Shindel AW, Mwamukonda KB, Lue TF. The future is today: emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. Expert opinion on emerging drugs. 2010;15(3):467-80.

48. Albersen M, Orabi H, Lue TF. Evaluation and treatment of erectile dysfunction in the aging male: a mini-review. Gerontology. 2012;58(1):3-14.

49. El-Sakka AI, Lue TF. Physiology of penile erection. TheScientificWorldJournal. 2004;4 Suppl 1:128-34.

50. Aytaç IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int. 1999;84(1):50-6.

51. Kayıkçı MA. Erektil Disfonksiyona Genel Bir Bakış: Epidemiyoloji ve Etyoloji. Turkiye Klinikleri Urology-Special Topics. 2013;6(2):7-11.

52. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. The American journal of medicine. 2007;120(2):151-7.

53. Mobley DF, Khera M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. Postgraduate medical journal. 2017;93(1105):679-85.

54. Keene LC, Davies PH. Drug-related erectile dysfunction. Adverse drug reactions and toxicological reviews. 1999;18(1):5-24.

55. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. Int J Impot Res. 1999;11(3):141-3.

56. Kim ED, Owen RC, White GS, Elkelany OO, Rahnema CD. Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction. Asian journal of andrology. 2015;17(1):40-3.

57. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000;342(24):1802-13.

58. Erdemir F. Nörolojik hastalıklar ve erektil disfonksiyon (Derleme). Androloji Bülteni. 2013;15(55):223-38.

59. Soran H, Wu FC. Endocrine causes of erectile dysfunction. International journal of andrology. 2005;28 Suppl 2:28-34.

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

61. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. Lancet. 2013;381(9861):153-65.

62. Koncz L, Balodimos MC. Impotence in diabetes mellitus. Med Times. 1970;98(8):159-70.

63. Rhee SY, Kim YS. The Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Complications. Diabetes Metab J. 2018;42(3):188-95.

64. Castela A, Gomes P, Domingues VF, Paíga P, Costa R, Vendeira P, *et al.* Role of oxidative stress-induced systemic and cavernosal molecular alterations in the progression of diabetic erectile dysfunction. J Diabetes. 2015;7(3):393-401.

65. Costa C, Soares R, Castela A, Adães S, Hastert V, Vendeira P, *et al.* Increased endothelial apoptotic cell density in human diabetic erectile tissue--comparison with clinical data. J Sex Med. 2009;6(3):826-35.

66. Guven H, Durmus N, Hocaoglu N, Guner O, Acar S, Akan P, *et al.* Protective effects of wheat germ oil against erectile and endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Impot Res. 2022;34(6):581-7.

67. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. Korean J Physiol Pharmacol. 2014;18(1):1-14.

68. Randrup E, Baum N, Feibus A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. Postgraduate medicine. 2015;127(2):166-72.

69. Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. P t. 2013;38(7):407-19.

70. Moreland RB, Kim NN, Nehra A, Parulkar BG, Traish A. Misoprostol induces relaxation of human corpus cavernosum smooth muscle: comparison to prostaglandin E1. Int J Impot Res. 2000;12(2):107-10.

71. Papaverine. In: Aronson JK, editor. Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition): Elsevier; 2016. p. 471-2.

72. Nachawati D, Patel JB. Alpha Blockers. [Updated 2022 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556066/.

73. Hisaw FL. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1926;23(8):661-3.

74. Wilkinson TN, Speed TP, Tregear GW, Bathgate RA. Evolution of the relaxin-like peptide family. BMC Evol Biol. 2005;5:14.

75. Cernaro V, Lacquaniti A, Lupica R, Buemi A, Trimboli D, Giorgianni G, *et al.* Relaxin: new pathophysiological aspects and pharmacological perspectives for an old protein. Medicinal research reviews. 2014;34(1):77-105.

76. Leo CH, Jelinic M, Ng HH, Tare M, Parry LJ. Serelaxin: a novel therapeutic for vascular diseases. Trends in pharmacological sciences. 2016;37(6):498-507.

77. Sarwar M, Du XJ, Dschietzig TB, Summers RJ. The actions of relaxin on the human cardiovascular system. British Journal of Pharmacology. 2017;174(10):933-49.

78. Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Rodríguez-Penas D, Portolés M, Roselló-Lletí E, Rivera M, *et al.* Relaxin-2 in cardiometabolic diseases: mechanisms of action and future perspectives. Frontiers in physiology. 2017;8:599.

79. Ng HH, Leo CH, Parry LJ, Ritchie RH. Relaxin as a therapeutic target for the cardiovascular complications of diabetes. Frontiers in Pharmacology. 2018;9:501.

80. Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, Cotter G, Metra M. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. Current heart failure reports. 2010;7(2):75-82.

81. Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. Semin Nephrol. 2011;31(1):15-32.

82. Leo CH, Jelinic M, Ng HH, Marshall SA, Novak J, Tare M, *et al.* Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond. Br J Pharmacol. 2017;174(10):1002-14.

83. Kohsaka T, Hamano K, Sasada H, Watanabe S, Ogine T, Suzuki E, *et al.* Seminal immunoreactive relaxin in domestic animals and its relationship to sperm motility as a possible index for predicting the fertilizing ability of sires. International journal of andrology. 2003;26(2):115-20.

84. Sasaki Y, Kohsaka T, Kawarasaki T, Sasada H, Ogine T, Bamba K, *et al.* Immunoreactive relaxin in seminal plasma of fertile boars and its correlation with sperm motility characteristics determined by computer-assisted digital image analysis. International journal of andrology. 2001;24(1):24-30.

85. Essig M, Schoenfeld C, D'Eletto RT, Amelar R, Steinetz BG, O'Byrne EM, *et al.* Relaxin in human seminal plasma. Ann N Y Acad Sci. 1982;380:224-30.

86. Yki-Järvinen H, Wahlström T, Seppälä M. Immunohistochemical demonstration of relaxin in the genital tract of men. J Reprod Fertil. 1983;69(2):693-5.

87. Feng S, Agoulnik IU, Bogatcheva NV, Kamat AA, Kwabi-Addo B, Li R, *et al.* Relaxin promotes prostate cancer progression. Clin Cancer Res. 2007;13(6):1695-702.

88. Ferlin A, Menegazzo M, Gianesello L, Selice R, Foresta C. Effect of relaxin on human sperm functions. J Androl. 2012;33(3):474-82.

89. Gianesello L, Ferlin A, Menegazzo M, Pepe A, Foresta C. RXFP1 is expressed on the sperm acrosome, and relaxin stimulates the acrosomal reaction of human spermatozoa. Ann N Y Acad Sci. 2009;1160:192-3.

90. Beiert T, Tiyerili V, Knappe V, Effelsberg V, Linhart M, Stöckigt F, *et al.* Relaxin reduces susceptibility to post-infarct atrial fibrillation in mice due to anti-fibrotic and anti-inflammatory properties. Biochem Biophys Res Commun. 2017;490(3):643-9.

91. [Available from: https://clinicaltrials.gov/.

92. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, *et al.* Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;381(9860):29-39.

93. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, *et al.* Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. N Engl J Med. 2019;381(8):716-26.

94. Failli P, Nistri S, Quattrone S, Mazzetti L, Bigazzi M, Sacchi TB, *et al.* Relaxin up-regulates inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide generation in rat coronary endothelial cells. Faseb j. 2002;16(2):252-4.

95. Mookerjee I, Hewitson TD, Halls ML, Summers RJ, Mathai ML, Bathgate RA, *et al.* Relaxin inhibits renal myofibroblast differentiation via RXFP1, the nitric oxide pathway, and Smad2. Faseb j. 2009;23(4):1219-29.

96. Baccari MC, Traini C, Garella R, Cipriani G, Vannucchi MG. Relaxin exerts two opposite effects on mechanical activity and nitric oxide synthase expression in the mouse colon. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;303(9):E1142-50.

97. Huang X, Gai Y, Yang N, Lu B, Samuel CS, Thannickal VJ, *et al.* Relaxin regulates myofibroblast contractility and protects against lung fibrosis. Am J Pathol. 2011;179(6):2751-65.

98. Sarwar M, Samuel CS, Bathgate RA, Stewart DR, Summers RJ. Serelaxin-mediated signal transduction in human vascular cells: bell-shaped concentration-response curves reflect differential coupling to G proteins. Br J Pharmacol. 2015;172(4):1005-19.

99. Bathgate RA, Halls ML, van der Westhuizen ET, Callander GE, Kocan M, Summers RJ. Relaxin family peptides and their receptors. Physiol Rev. 2013;93(1):405-80.

100. Bitto A, Irrera N, Minutoli L, Calò M, Lo Cascio P, Caccia P, *et al.* Relaxin improves multiple markers of wound healing and ameliorates the disturbed healing pattern of genetically diabetic mice. Clin Sci (Lond). 2013;125(12):575-85.

101. Zaid H, Antonescu CN, Randhawa VK, Klip A. Insulin action on glucose transporters through molecular switches, tracks and tethers. Biochem J. 2008;413(2):201-15.

102. Sakamoto K, Holman GD. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;295(1):E29-37.

103. Dschietzig TB, Krause-Relle K, Hennequin M, von Websky K, Rahnenführer J, Ruppert J, *et al.* Relaxin-2 does not ameliorate nephropathy in an experimental model of type-1 diabetes. Kidney Blood Press Res. 2015;40(1):77-88.

104. Ng HH, Leo CH, Prakoso D, Qin C, Ritchie RH, Parry LJ. Serelaxin treatment reverses vascular dysfunction and left ventricular hypertrophy in a mouse model of Type 1 diabetes. Sci Rep. 2017;7:39604.

105. Ng HH, Jelinic M, Parry LJ, Leo CH. Increased superoxide production and altered nitric oxide-mediated relaxation in the aorta of young but not old male relaxin-deficient mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;309(2):H285-96.

106. Novak J, Parry LJ, Matthews JE, Kerchner LJ, Indovina K, Hanley-Yanez K, *et al.* Evidence for local relaxin ligand-receptor expression and function in arteries. Faseb j. 2006;20(13):2352-62.

107. Jelinic M, Leo CH, Post Uiterweer ED, Sandow SL, Gooi JH, Wlodek ME, *et al.* Localization of relaxin receptors in arteries and veins, and region-specific increases in compliance and bradykinin-mediated relaxation after in vivo serelaxin treatment. Faseb j. 2014;28(1):275-87.

108. Leo CH, Jelinic M, Gooi JH, Tare M, Parry LJ. A vasoactive role for endogenous relaxin in mesenteric arteries of male mice. PLoS One. 2014;9(9):e107382.

109. Leo CH, Jelinic M, Parkington HC, Tare M, Parry LJ. Acute intravenous injection of serelaxin (recombinant human relaxin-2) causes rapid and sustained bradykinin-mediated vasorelaxation. J Am Heart Assoc. 2014;3(1):e000493.

110. Willcox JM, Summerlee A, Murrant CL. Relaxin induces rapid, transient vasodilation in the microcirculation of hamster skeletal muscle. J Endocrinol. 2013;218:179-91.

111. Leo CH, Jelinic M, Ng HH, Tare M, Parry LJ. Time-dependent activation of prostacyclin and nitric oxide pathways during continuous i.v. infusion of serelaxin (recombinant human H2 relaxin). Br J Pharmacol. 2016;173(6):1005-17.

112. Dschietzig T, Bartsch C, Richter C, Laule M, Baumann G, Stangl K. Relaxin, a Pregnancy Hormone, Is a Functional Endothelin-1 Antagonist: Attenuation of Endothelin-1–Mediated Vasoconstriction by Stimulation of Endothelin Type-B Receptor Expression via ERK-1/2 and Nuclear Factor-κB. Circulation research. 2003;92(1):32-40.

113. Novak J, Ramirez RJ, Gandley RE, Sherwood OD, Conrad KP. Myogenic reactivity is reduced in small renal arteries isolated from relaxin-treated rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002;283(2):R349-55.

114. Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. J Soc Gynecol Investig. 2004;11(7):438-48.

115. Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Opett SL, Conrad KP. Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. Circ Res. 2003;93(12):1249-57.

116. Jeyabalan A, Kerchner LJ, Fisher MC, McGuane JT, Doty KD, Conrad KP. Matrix metalloproteinase-2 activity, protein, mRNA, and tissue inhibitors in small arteries from pregnant and relaxin-treated nonpregnant rats. J Appl Physiol (1985). 2006;100(6):1955-63.

117. Jeyabalan A, Novak J, Doty KD, Matthews J, Fisher MC, Kerchner LJ, *et al.* Vascular matrix metalloproteinase-9 mediates the inhibition of myogenic reactivity in small arteries isolated from rats after short-term administration of relaxin. Endocrinology. 2007;148(1):189-97.

118. McGuane JT, Danielson LA, Debrah JE, Rubin JP, Novak J, Conrad KP. Angiogenic growth factors are new and essential players in the sustained relaxin vasodilatory pathway in rodents and humans. Hypertension. 2011;57(6):1151-60.

119. Sasser JM, Molnar M, Baylis C. Relaxin ameliorates hypertension and increases nitric oxide metabolite excretion in angiotensin II but not N(ω)-nitro-L-arginine methyl ester hypertensive rats. Hypertension. 2011;58(2):197-204.

120. Xu Q, Chakravorty A, Bathgate RA, Dart AM, Du XJ. Relaxin therapy reverses large artery remodeling and improves arterial compliance in senescent spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 2010;55(5):1260-6.

121. Squadrito F, Bitto A, Irrera N, Minutoli L, Caccia P, Altavilla D. Porcine derived relaxin stimulates new vessel formation and improves the disturbed wound healing of the genetically diabetic mice. Ital J Anat Embryol. 2013;118(1 Suppl):66-70.

122. Qian L-B, Wang H-P, Qiu W-L, Huang H, Bruce IC, Xia Q. Interleukin-2 protects against endothelial dysfunction induced by high glucose levels in rats. Vascular pharmacology. 2006;45(6):374-82.

123. Salheen S, Panchapakesan U, Pollock C, Woodman O. The DPP-4 inhibitor linagliptin and the GLP-1 receptor agonist exendin-4 improve endothelium-dependent relaxation of rat mesenteric arteries in the presence of high glucose. Pharmacological research. 2015;94:26-33.

124. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. The Journal of clinical investigation. 1990;85(3):929-32.

125. Chan SL, Cipolla MJ. Relaxin causes selective outward remodeling of brain parenchymal arterioles via activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ. Faseb j. 2011;25(9):3229-39.

126. Dalaklioglu S, Bayram Z, Tasatargil A, Ozdem S. Resveratrol reverses diabetes-related decrement in sildenafil-induced relaxation of corpus cavernosum in aged rats. Aging Clin Exp Res. 2017;29(3):345-51.

127. Leite LN, Gonzaga NA, Tirapelli DP, Tirapelli LF, Tirapelli CR. Pharmacological characterization of the relaxant effect induced by adrenomedullin in rat cavernosal smooth muscle. Braz J Med Biol Res. 2014;47(10):876-85.

128. Angulo J, Cuevas P, Fernández A, Gabancho S, Videla S, Sáenz de Tejada I. Calcium dobesilate potentiates endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation of human penile resistance arteries. Br J Pharmacol. 2003;139(4):854-62.

129. Ayajiki K, Fujioka H, Okamura T. Mechanisms underlying endothelium-dependent, nitric oxide/prostacyclin-independent, acetylcholine-induced relaxation in canine corpus cavernosum. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2000;362(4-5):448-51.

130. Bassiouni W, Daabees T, Louedec L, Norel X, Senbel A. Evaluation of some prostaglandins modulators on rat corpus cavernosum in-vitro: Is relaxation negatively affected by COX-inhibitors? Biomed Pharmacother. 2019;111:1458-66.

131. Lian X, Beer-Hammer S, König GM, Kostenis E, Nürnberg B, Gollasch M. RXFP1 receptor activation by relaxin-2 induces vascular relaxation in mice via a Gαi2-protein/PI3Kß/γ/Nitric oxide-coupled pathway. Frontiers in Physiology. 2018:1234.

132. Dschietzig T, Brecht A, Bartsch C, Baumann G, Stangl K, Alexiou K. Relaxin improves TNF-α-induced endothelial dysfunction: the role of glucocorticoid receptor and phosphatidylinositol 3-kinase signalling. Cardiovasc Res. 2012;95(1):97-107.

133. Liu K, Sun T, Xu W, Song J, Chen Y, Ruan Y, *et al.* Relaxin-2 Prevents Erectile Dysfunction by Cavernous Nerve, Endothelial and Histopathological Protection Effects in Rats with Bilateral Cavernous Nerve Injury. World J Mens Health. 2022.

134. Pini A, Boccalini G, Baccari MC, Becatti M, Garella R, Fiorillo C, *et al.* Protection from cigarette smoke-induced vascular injury by recombinant human relaxin-2 (serelaxin). J Cell Mol Med. 2016;20(5):891-902.

8.EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ MULTİDİSİPLİN LABORATUVARI HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 4122234

Gündem No/Toplantı No/Yıl : 03/01/2020
Toplantı Tarihi : 08 Ocak 2020

Sayın, Prof.Dr.Nergiz DURMUŞ
DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD

02/2020 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz **"Akut insan rekombinant relaksin (rhRLX) uygulamasının in-vitro indüklenmiş diyabetik sıçan korpus kavernosumunun gevşeme yanıtlarına etkisi"** isimli, Selin Acar, Özge Güner, Mehmet Ateş ve Tijen Kaya Temiz'in araştırıcı olduğu, 35 adet erkek Wıstar Albino sıçan verilen projenin uyglanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340 Inciraltı İzmir-232 4122234

Gündem No/Toplantı No/Yıl 02/17/2020
Toplantı Tarihi 23 Aralık 2020

Sayın, Prof.Dr.Nergiz DURMUŞ
DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD

02/2020 Protokol No'lu yürütücüsü olduğunuz "Akut insan rekombinant relaksin (rhRLX) uygulamasının in-vitro indüklenmiş diyabetik sıçan korpus kavernosumunun gevşeme yanıtlarına etkisi" isimli, Selin Acar, Ozge Güner, Mehmet Ateş ve Tijen Kaya Temiz'in araştırıcı olduğu 35 adet erkek Wistar Albino sıçan verilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilen projede, gönderilen belgeler incelenerek, ek olarak 26 adet Wistar Albino erkek sıçan verilmesi uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

KATKI

Bu tez projesi Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından “2018.KB.SAG.065” proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZGEÇMİŞ



SELİN ACAR ŞAHAN

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

22 Ağustos 2017 - Şu Anda (5 yıl 4 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, FARMAKOLOJİ (DR)
Diploma Numarası: -
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 4.0 / 4.0

10 Eylül 2015 - 14 Temmuz 2017 (1 yıl 11 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TIBBİ FARMAKOLOJİ (YL) (TEZLİ)
Diploma Numarası: 2016/248406/006
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 4.0 / 4.0

31 Ağustos 2009 - 13 Haziran 2014 (4 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
ECZACILIK FAKÜLTESİ, ECZACILIK PR.
Diploma Numarası: 2013/03/0050
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.93 / 4.0

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: Orta)

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

T. TEMİZ, F. SİMSEK, E. TURUNC, E. KESKİN-ARSLAN, H. EROL, S. ACAR ŞAHAN, B. K. ATAKUL & S. AYDOGMUS, Molecular mechanisms involved in pre-eclampsia through expressional regulation of endothelin-1, Placenta, 2022, 0143-4004, 124, 2022, 55-61.

B. KARADAS, N. UYSAL, H. EROL, S. ACAR ŞAHAN, M. KOC, T. K. (. K. O. KULLANICI), G. KOREN & Y. C KAPLAN, Pregnancy outcomes following maternal exposure to statins: A systematic review and meta-analysis, British Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 1365-2125, 88, 9, 3962-3976.

S. ACAR ŞAHAN, H. EROL, E. K. ARSLAN, N. UYSAL, B. KARADAŞ, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, Paroxetine overdose during pregnancy, Forensic Sciences Research, 2021, 2096-1790.

H. GÜVEN, N. DURMUŞ, N. HOCAOĞLU AKSAY, Ö. GÜNER, S. ACAR ŞAHAN, P. AKAN & Ö. G. CALAN, Protective effects of wheat germ oil against erectile and endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats, International Journal of Impotence Research, 2021, 0955-9930","1476-5489.

N. UYSAL, E. K. ARSLAN, H. EROL, S. ACAR ŞAHAN & Y. C. KAPLAN, Comment on "Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis", DRUG SAFETY, 2020, 0114-5916.

S. ACAR ŞAHAN, E. KESKİN ARSLAN, N. UYSAL, B. KARADAŞ & Y. C. KAPLAN, Letter: safety of proton pump inhibitors during pregnancy, Alimentary Pharmacology & Therapeutics , 2020, 0269-2813/1365-2036, 52, 4, 739.

T. GÜNGÖR, S. ACAR ŞAHAN, E. KAHRAMAN, O. BOZKURT & N. DURMUŞ, Role of Resveratrol on the Effect of Resistin in Rabbit Corpus Cavernosum, Journal of Urological Surgery, 2020, 2148-9580, 7, 3, 204-210.

Ş. ONGÜN, S. ACAR ŞAHAN, P. KOCA, M. UZUT, A. A. ESEN, N. DURMUŞ & Ö. DEMİR, Can Botulinum-A Toxin Be Used to Delay Ejaculation: Results of an Ejaculation Model in Male Rats, THE JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE, 2019, 1743-6095, 16, 9, 1338-1343.

Y. C. KAPLAN, N. UYSAL, E. KESKİN ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN & C. HARVEY, Emzirme döneminde ilaç kullanımı, Türkiye Aile Hekimleri Dergisi, 2019, 1303-6637, 23, 4, 176-185.

S. ACAR ŞAHAN, E. KESKİN ARSLAN, H. EROL COŞKUN, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: A systematic review and meta-analysis, REPRODUCTIVE TOXICOLOGY, 2019, 0890-6238, 85, 2019, 65-74.

S. ACAR ŞAHAN, H. E. COŞKUN & Y. C. KAPLAN, Comment on ?Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study? by Muanda et al., BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 2018, 0306-5251, 84, 5, 1081-1082.

C. K. BUHARALIOĞLU, S. ACAR ŞAHAN, H. E. COŞKUN, G. KÜÇÜKSOLAK, B. KARADAŞ, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, Pregnancy outcomes after maternal betahistine exposure: An updated case series, REPRODUCTIVE TOXICOLOGY, 2018, 0890-6238, 80, 157-157.

T. TEMİZ, Ö. DEMİR, E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN, B. KARADAŞ & G. KÖYLÜOĞLU, Effect of varenicline on colonic motility in a rat model of experimental irritabl bowel, Biomedical Research, 2017, 0000-0000.

Y. C. KAPLAN, E. A. KESKİN, S. ACAR ŞAHAN & M. K. SÖZMEN, Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies, BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 2017, 0306-5251, 83, 12, 2798-2806.

Y. C. KAPLAN, E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN & H. E. COŞKUN, Teicoplanin Use During Breastfeeding, BREASTFEEDING MEDICINE, 2017, 1556-8253.

E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN & Y. C. KAPLAN, Comment on the case report Limb deformity in a newborn Is rifampicin just an innocent bystander by Kalayci et al, European Review for Medical and Pharmacological Science, 2016, 0000-0000, 20, 1, 1-2.

Y. C. KAPLAN, E. K. ARSLAN & S. ACAR ŞAHAN, Prenatal Antidepressant Use and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children, JAMA PEDIATRICS, 2016, 2168-6203, 170, 7, 712.

Y. C. KAPLAN, E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN & M. K. SÖZMEN, Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children A systematic review and meta analysis, REPRODUCTIVE TOXICOLOGY, 2016, 0890-6238, 66, 31-43.

T. TEMİZ & S. ACAR ŞAHAN, Türkiyede Eczacılık Mesleği ve Eğitiminde Gelişmeler, İlaç haber, 2016, 95886, 42, 18-19.

Bildiriler

S. ACAR ŞAHAN, Ö. GÜNER, M. ATEŞ, T. K. TEMİZ & N. D. SÜTPİDELER, AKUT İNSAN REKOMBİNANT RELAKSİN (rhRLX) UYGULAMASININ İN-VİTRO İNDÜKLENMİŞ DİYABETİK SIÇAN KORPUS KAVERNOSUMUNUN GEVŞEME YANITLARINA ETKİSİ, Sözlü Sunum, 26. Ulusal ve 1. Uluslararası Farmakoloji Kongresi, 04 Kasım 2021, 06 Kasım 2021.

S. ACAR ŞAHAN, H. EROL, E. K. ARSLAN, N. UYSAL, B. KARADAŞ & T. TEMİZ, Paroxetine overdose during pregnancy: A case report, Sözlü Sunum, IACFT Autumn Meeting 2020, 02 Kasım 2020, 04 Kasım 2020.

A. ÖZYÜREK, N. UYSAL, S. ACAR ŞAHAN, T. TEMİZ, İ. YILMAZ & B. KARADAŞ, The importance of toxicology information services upon a rare insecticide intoxication, Sözlü Sunum, Autumn 2020 IACFT Meeting, 02 Kasım 2020, 04 Kasım 2020.

H. GÜVEN, N. DURMUŞ, N. HOCAOĞLU AKSAY, Ö. GÜNER, S. ACAR ŞAHAN, P. AKAN & Ö. GÜRSOY DORUK, Protective effects of wheat germ oil against erectile and endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats, Sözlü Sunum, 86th Annual Meeting of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT), 02 Mart 2020, 05 Mart 2020, 0028-1298, 393, S1, 23 - 23.

H. GÜVEN, N. DURMUŞ, N. HOCAOĞLU AKSAY, Ö. GÜNER, S. ACAR ŞAHAN, P. AKAN & Ö. GÜRSOY DORUK, Sıçanlarda Tip 1 Diabetes Mellitus?a Bağlı Gelişen Erektil Disfonksiyon Ve Endotelyal Disfonksiyonda Buğday RuşeymYağı? nın Koruyucu Etkisi, Sözlü Sunum, TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ9. Klinik Farmakoloji Sempozyumu8. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 04 Kasım 2019, 09 Kasım 2019.

N. UYSAL, E. K. ARSLAN, H. EROL, S. ACAR ŞAHAN, D. CANPOLAT, T. TEMİZ, B. KARADAŞ & Y. C. KAPLAN, Asetazolamid maruziyeti sonrası gebelik sonuçları: Vaka serisi, Poster Sunumu, 25. Ulusal Farmakoloji Kongresi 9. Klinik Farmakoloji Sempozyumu ve 8. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 04 Kasım 2019, 07 Kasım 2019, 243 - 243.

S. ACAR ŞAHAN, H. EROL, E. K. ARSLAN, N. UYSAL, B. KARADAŞ, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, Gebelikte yüksek doz paroksetin alımı: Vaka raporu, Poster Sunumu, 25. Ulusal Farmakoloji Kongresi 9. Klinik Farmakoloji Sempozyumu ve 8. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 04 Kasım 2019, 07 Kasım 2019.

T. GÜNGÖR, S. ACAR ŞAHAN, E. KAHRAMAN, O. BOZKURT & N. DURMUŞ, Resistinin Tavşan Korpus Kavernozumdaki Etkisi Üzerinde Resveratrolün Rolü, Poster Sunumu, TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ 25. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ 9. Klinik Farmakoloji Sempozyumu 8. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 04 Kasım 2019, 07 Kasım 2019.

N. UYSAL, E. KESKİN ARSLAN, H. EROL COŞKUN, S. ACAR ŞAHAN, D. CANPOLAT, T. TEMİZ, B. KARADAŞ & Y. C. KAPLAN, Pregnancy Outcomes Following Acetazolamide Exposure:A case series, Poster Sunumu, 30th ENTIS Conference, 04 Eylül 2019, 07 Eylül 2019.

Ş. ONGÜN, S. ACAR ŞAHAN, P. KOCA, M. UZUT, A. A. ESEN, N. DURMUŞ & Ö. DEMİR, BOTULİNUM-A TOKSİNİ EJAKÜLASYONU GECİKTİRMEDE KULLANILABİLİR Mİ? ERKEK SIÇANLARDA OLUŞTURULAN EJAKÜLASYON MODELİNİN SONUÇLARI, Tam Metin Bildiri, International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, 01 Mart 2019, 03 Mart 2019.

E. K. ARSLAN, H. E. COŞKUN, İ. YILMAZ, F. AKYOL, S. ACAR ŞAHAN, B. KARADAŞ, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, Pregnancy outcomes following gadolinium-based contrast agents exposure during the first trimester: Preliminary results of 13 cases, Poster Sunumu, 46th Annual Meeting of The European Teratology Society, 10 Eylül 2018, 13 Eylül 2018, 0890-6238, 80, 155 - 156.

H. Ç. EROL, Y. C. KAPLAN, S. ACAR ŞAHAN, E. M. KOÇ, B. KARADAŞ & T. TEMİZ, Pregnancy Outcomes Following MaternalExposure to Statins: Preliminary Results of aSystematic Review and Meta-analysis, Poster Sunumu, 3rd International Joint Meeting of OTIS/ENTIS 2018, 06 Eylül 2018, 08 Eylül 2018, 80, 157 - 158.

S. ACAR ŞAHAN, E. K. ARSLAN, H. E. COŞKUN, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, Gebelikte kinolonlara maruziyeti takiben gebelik sonuçları: sistematik derleme ve meta-analiz, Poster Sunumu, 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 17 Ekim 2017, 20 Ekim 2017, 141 - 141.

E. A. KESKİN, H. E. COŞKUN, İ. YILMAZ, F. AKYOL, S. ACAR ŞAHAN, B. KARADAŞ, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, İLK TRİMESTERDE GADOLİNYUM İÇEREN KONTRAST MADDE MARUZİYETİ VE GEBELİK SONUÇLARI: VAKA SERİSİ, Poster Sunumu, 24. ulusal Farmakoloji Kongresi, 17 Ekim 2017, 20 Ekim 2017, 220 - 221.

Y. C. KAPLAN, E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN & M. K. SÖZMEN, Maternal selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: A meta-analysis of cohort studies, Poster Sunumu, 28th ENTIS Conference, 02 Eylül 2017, 04 Eylül 2017, 72, 217 - 218.

S. ACAR ŞAHAN, E. K. ARSLAN, H. E. COŞKUN, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, Pregnancy outcomes following fluoroquinolone exposure during pregnancy: Preliminary results of a systematic review and meta-analysis, Sözlü Sunum, 28th ENTIS Conference, 02 Eylül 2017, 04 Eylül 2017, 72, 205 - 205.

Y. C. KAPLAN, E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN & H. E. COŞKUN, Emzirme Döneminde Teikoplanin Kullanımı, Sözlü Sunum, 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, 26 Nisan 2017, 29 Nisan 2017.

S. ACAR ŞAHAN, E. K. ARSLAN, T. TEMİZ & Y. C. KAPLAN, Gebelikte flourokinolonlara maruziyet majör konjenital malformasyon riskini artırır mı?: Bir meta-analizin ön bulguları, Poster Sunumu, 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, 26 Nisan 2017, 29 Nisan 2017.

E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN, B. KARADAŞ & T. TEMİZ, AMATEM e son 1 yılda başvuran madde bağımlılarının idrar örneklerindeki pozitiflik oranlarının değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 13. Türkiye Eczacılık Kongresi, 21 Aralık 2016, 24 Aralık 2016, 85 - 86.

T. TEMİZ, Ö. DEMİR, E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN, B. KARADAŞ & G. KÖYLÜOĞLU, İrritabl Barsak Sendromunun Rat Modelinde Kolonik Motilite Üzerinde Vareniklin in Etkisi, Poster Sunumu, 13. Türkiye Eczacılık Kongresi, 21 Aralık 2016, 24 Aralık 2016, 83 - 83.

S. ACAR ŞAHAN, Y. C. KAPLAN, S. A. AKFIRAT, N. AYDEMİR & B. KARADAŞ, False Positive Ecstasy 3 4 methylenedioxymethamphetamine MDMA urine test results with bupropion in EMIT II immunoassay A case report, Sözlü Sunum, 2nd Regional TIAFT Meeting in Turkey, 30 Ekim 2016, 02 Kasım 2016.

S. ACAR ŞAHAN, Y. C. KAPLAN, G. KÜÇÜKSOLAK, B. KARADAŞ & T. TEMİZ, Betahistine exposure during pregnancy A case series, Poster Sunumu, 27 th Annual ENTIS Conference 2016, 04 Haziran 2016, 05 Haziran 2016, 0890-6238, 60, 177 - null.

Y. C. KAPLAN, E. K. ARSLAN, S. ACAR ŞAHAN & M. K. SÖZMEN, Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of autism spectrum disorder in the children A systematic review and meta analysis, Sözlü Sunum, 27th Annual ENTIS Conference 2016, 04 Haziran 2016, 05 Haziran 2016, 0890-6238, 60, 174 - null.

S. ACAR ŞAHAN, Y. C. KAPLAN, B. KARADAŞ & T. TEMİZ, TERAFAR ın emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili yaptığı konsültasyonların retrospektif değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 07 Eylül 2015, 10 Eylül 2015, 244 - 245.

Projeler

BAP, ARAŞTIRMACI, İntrahepatik kolestaz ile komplike olan gebeliklerden alınan umbilikal arterde ve myometriumda Nifedipin ve NS11021'in etkisi, Yürütülen Kuruluş: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) (Devam ediyor) .

BAP, ARAŞTIRMACI, Vitex Agnus - Castus L. Ve Rosmarinus Officinalis L. Ekstrelerinin Optimizasyonu İle Hazırlanan Yarı Katı Formulasyonun Antiakne Etkinliğinin Belirlenmesi, Yürütülen Kuruluş: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Ekim 2018, 01 Kasım 2022.

KURUMSAL (BAP V.B.), ARAŞTIRMACI, Akut insan rekombinant relaksin (rhRLX) uygulamasının in-vitro indüklenmiş diyabetik sıçan korpus kavernosumunun gevşeme yanıtlarına etkisi, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Haziran 2018, 01 Aralık 2021.

BAP, ARAŞTIRMACI, Staphylococcus Aureus Enfeksiyonlarının Topikal Tedavisi İçin Antibiyotik İçeren Lipozom Formülasyonlarının Geliştirilmesi, Yürütülen Kuruluş: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Ocak 2018, 01 Ocak 2020.

KURUMSAL (BAP V.B.), ARAŞTIRMACI, Sıçanlarda Tip 1 Diabetes Mellitus'a bağlı gelişen erektil disfonksiyon ve endotelyal disfonksiyonda Buğday Ruşeym Yağı'nın koruyucu etkisi, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Ocak 2018, 01 Temmuz 2019.

KURUMSAL (BAP V.B.), ARAŞTIRMACI, Resistinin Tavşan Korpus Kavernozumdaki Etkisi Üzerinde Resveratrolün Rolü, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Haziran 2018, 01 Haziran 2019.

KURUMSAL (BAP V.B.), ARAŞTIRMACI, Botulinum-A toksin enjeksiyonunun erkek sıçanlarda ejakülasyon süresine etkisi , Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Aralık 2017, 01 Aralık 2018.

KURUMSAL (BAP V.B.), ARAŞTIRMACI, Gebelikte fluorokinolon maruziyetini takiben gebelik sonuçları: sistematik derleme ve meta-analiz, Yürütülen Kuruluş: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Eylül 2016, 01 Temmuz 2017.

Ödüller

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Ulusal, Akademik Teşvik Birincilik Ödülü, Akademik Teşvik, Ödül Alınan Kurum: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE, 15 Mayıs 2018.

Diğer, Uluslararası, En iyi sunum- öğrenci ödülü, Pregnancy outcomes following quinolone exposure during pregnancy: a systematic review and meta-analysis? isimli sözlü bildiri ile 28. ENTIS Konferansı?nda en iyi sunum- öğrenci ödülü, Ödül Alınan Kurum: ENTIS (Avrupa Teratoloji Bilgi Servisleri Ağı)(Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş) (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), MACARİSTAN, 05 Eylül 2017.

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Ulusal, Akademik Teşvik İkincilik Ödülü, Akademik Teşvik, Ödül Alınan Kurum: İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE, 23 Şubat 2017.

Diğer, Ulusal, Poster sunumu birincilik ödülü, 13. Türkiye Eczacılık Kongresinde Poster sunumu birincilik ödülü, Ödül Alınan Kurum: TÜRK ECZACILAR BİRLİĞİ, TÜRKİYE, 23 Aralık 2016.

Diğer, Ulusal, Dönem Birinciliği Ödülü, Eczacılık Fakültesi Mezuniyeti-Dönem Birinciliği, Ödül Alınan Kurum: ECZACILIK FAKÜLTESİ, TÜRKİYE, 19 Haziran 2014.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0

ARTICLE

Check for updates

In vitro effect of relaxin in the rat corpus cavernosum under hyperglycemic and normoglycemic conditions

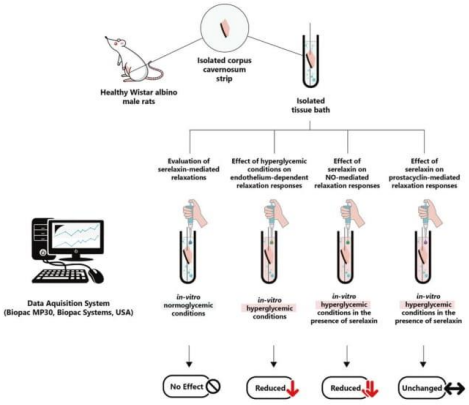
Selin Acar-Sahan[1], Ozge Guner[2], Mehmet Ates[3], Tijen Kaya-Temiz[4] and Nergiz Durmus[5]✉

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2022

Relaxin, an endogenous peptide hormone, elicits vascular relaxation by its direct effect or by modulating the endothelium-dependent relaxation response and is clinically evaluated for the treatment of coronary artery disease. However, its effect on penile tissue has not been explored yet. This study aimed to investigate the effect of serelaxin, recombinant human relaxin-2, on rat corpus cavernosum (CC) under healthy and hyperglycemic conditions. Strips of CC obtained from thirty-nine male Wistar rats weighing 300–350 g were used in organ baths for isometric tension studies to investigate the serelaxin-mediated relaxation (10^{-12}–10^{-7} M) under normoglycemic conditions and the effect of serelaxin on endothelium-dependent [nitric oxide (NO)- and prostacyclin-mediated] relaxation responses under hyperglycemic conditions. The in vitro hyperglycemia model was created by 3 h of incubation with 44 mM glucose monohydrate +120 µM methylglyoxal. NO-dependent relaxation responses were evaluated by cumulative acetylcholine (10^{-9}–10^{-4} M) administration in the presence of indomethacin (10^{-6} M). Prostacyclin-mediated relaxation was evaluated by cumulative administration of iloprost (10^{-9}–10^{-6} M), a prostacyclin analog. Maximum relaxation responses to serelaxin were not significantly different compared to the time-control ($p = 0.480$). Three hours of incubation of rat CC in hyperglycemic conditions impaired NO- and prostacyclin-mediated relaxation responses ($p = 0.032$ and $p = 0.047$, respectively). Serelaxin coincubation worsened NO-mediated relaxation responses ($p = 0.016$) but did not affect prostacyclin-mediated responses ($p = 0.425$). Together, our results demonstrate that in vitro administration of serelaxin does not cause relaxation in penile tissue and short-term in vitro serelaxin treatment in hyperglycemic conditions mimicked diabetes modulates endothelium-dependent responses by worsening NO-mediated responses. Serelaxin exerts different effects via different mechanism on endothelium-dependent responses depending on the dose and duration of exposure. Therefore, proper timing and dosing of serelaxin administration in the penile tissue need to be investigated in further studies in diabetic animal models.

IJIR: Your Sexual Medicine Journal; https://doi.org/10.1038/s41443-022-00653-6

Graphical Abstract



[1]Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Izmir, Turkey. [2]University of Health Sciences Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Education and Research Hospital, Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey. [3]Dokuz Eylul University, Vocational School of Health Services, Izmir, Turkey. [4]Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Izmir, Turkey. [5]Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Izmir, Turkey. ✉email: nergiz.durmus@deu.edu.tr

Received: 18 June 2022 Revised: 28 November 2022 Accepted: 29 November 2022
Published online: 12 December 2022

ORIGINAL RESEARCH
Andrology

Doi: 10.4274/jus.galenos.2020.3363
Journal of Urological Surgery, 2020;7(3):204-210

Role of Resveratrol on the Effect of Resistin in Rabbit Corpus Cavernosum

Resistinin Tavşan Korpus Kavernosumundaki Etkisi Üzerine Resveratrolün Rolü

Türkan Güngör[1], Selin Acar[1], Erkan Kahraman[2], Ozan Bozkurt[3], Nergiz Durmuş[4]

[1]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Health Sciences, İzmir, Turkiye
[2]Ege University Faculty of Medicine, Atatürk Vocational School of Health Services, İzmir, Turkiye
[3]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Urology, İzmir, Turkiye
[4]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, İzmir, Turkiye

What's known on the subject? and What does the study add?

Resistin has been shown to disrupt endothelium-dependent relaxation responses in *in vitro* experimental studies in vessels via increasing reactive oxygen species, decreasing nitric oxide activity and increasing synthesis of endothelin 1. Resveratrol has been shown to prevent and restore vascular and penile endothelial dysfunction. Resveratrol has also been reported to reduce elevated resistin levels in the white adipocytes. Four hours incubation period of resistin did not impair penile endothelial functions but tend to increase nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity. Resveratrol administration caused a significant decrease in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity in the penile tissue.

Abstract

Objective: Resistin is an important factor in the pathogenesis of obesity-induced insulin resistance and endothelial dysfunction-mediated cardiovascular system diseases. Endothelial dysfunction is one of the most important causes of erectile dysfunction. Polyphenol resveratrol has several pharmacological functions, such as preventing endothelial dysfunction and inducing endothelium-dependent vascular relaxation via redox regulation and nitric oxide production. The present study tested the hypothesis that resveratrol restores endothelium-mediated responses that are disrupted by resistin.

Materials and Methods: After a 24 h incubation period of tissues with resistin, endothelium-dependent and independent relaxation responses and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase level were evaluated in the presence and absence of resveratrol in rabbit corpus cavernosum (CC).

Results: Resistin caused no impairment in the endothelium-dependent and -independent relaxation responses. In the presence of resistin, NADPH oxidase levels increased by 28% in the CC tissues. However, the difference was not statistically significant. Resveratrol administration caused a significant decrease in NADPH oxidase activity in the resistin-treated group compared with the resistin-alone group.

Conclusion: Resistin caused no changes in the functional responses of CC and NADPH oxidase activity, but resveratrol incubation significantly reduced NADPH oxidase activity in penile tissue. Based on the results of the study, resveratrol may be a treatment target under conditions in which NADPH oxidase activity is increased in penile tissue. In line with the results of this study, the effect of resistin on CC must be investigated at different concentrations and incubation times.

Keywords: Resveratrol, Resistin, Erectile dysfunction, Corpus cavernosum, Rabbit

Öz

Amaç: Resistin, obezite ile indüklenen insülin direnci ve endotelyal disfonksiyon aracılı kardiyovasküler sistem hastalıklarının patogenezinde önemli bir faktör olarak bilinmektedir. Endotel disfonksiyonu, erektil disfonksiyonun en önemli nedenlerinden biridir. Polifenol resveratrol, endotel disfonksiyonu önlemek, redoks regülasyonu ve nitrik oksit üretimini sağlayarak endotel bağımlı vasküler gevşemeyi indüklemek gibi çeşitli farmakolojik fonksiyonlara sahiptir. Bu çalışma ile, resistin ile bozulan endotel aracılı yanıtları resveratrol düzeltir, hipotezi test edilmiştir.

Correspondence: Nergiz Durmuş MD, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, İzmir, Turkiye
E-mail: nergiz.durmus@deu.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3733-4445
Received: 04.02.2020 **Accepted:** 10.03.2020

Cite this article as: Güngör T, Acar S, Kahraman E, Bozkurt O, Durmuş N. Role of Resveratrol on the Effect of Resistin in Rabbit Corpus Cavernosum. J Urol Surg 2020;7(3):204-210.

©Copyright 2020 by the Association of Urological Surgery / Journal of Urological Surgery published by Galenos Publishing House.

IJIR: Your Sexual Medicine Journal
https://doi.org/10.1038/s41443-021-00453-4

ARTICLE

Protective effects of wheat germ oil against erectile and endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats

Hulya Guven[1] · Nergiz Durmus[2] · Nil Hocaoglu[2] · Ozge Guner[2] · Selin Acar[3] · Pınar Akan[4] · Ozlem Gursoy Calan[4]

Received: 19 December 2020 / Revised: 17 May 2021 / Accepted: 27 May 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2021

Abstract

Our aim was to investigate the protective effect of wheat germ oil (WGO) at different doses on diabetes mellitus (DM)-induced erectile and endothelial dysfunction. Twenty-four male Wistar rats weighing 250–300 g were divided into four groups as; control group treated with saline, DM group, DM group treated with 3 ml/kg WGO (DM + 3WGO group), DM group treated with 6 ml/kg WGO. Type 1 DM was induced by intraperitoneal injection of 60 mg/kg streptozotocin (STZ). STZ-induced diabetic rats received saline, 3 ml/kg WGO, and 6 ml/kg WGO via oral gavage daily for 5 weeks. The density of WGO used was 0.92 g/ml. The protective effect of WGO was evaluated by (i) in vitro vascular function, (ii) in vivo erectile function, and (iii) oxidative stress parameters in both aorta and penile tissue. Acetylcholine-mediated relaxation in the aorta and erectile functions decreased significantly in the DM group ($p = 0.018$ and $p = 0.005$). WGO (3 and 6 ml/kg) improved vascular functions in the DM groups ($p = 0.001$ and $p = 0.014$). The beneficial effect of WGO on erectile function appeared at higher doses of WGO. However, a higher dose of WGO substantially increased the oxidative stress parameters in both aorta and penile tissue. These findings suggest that the improvement in vascular or erectile function by WGO was not related to antioxidant effects, and new studies are needed to clarify the mechanism.

Introduction

Diabetes mellitus (DM), including two subtypes, type 1 and type 2, is a metabolic disease characterized by hyperglycemia occurring as a result of an absolute or a relative deficiency of insulin hormone release and/or insulin effect [1]. DM may cause an increase in mortality and morbidity rates due to its complications, such as endothelial dysfunction (EnD) and erectile dysfunction (ED) [2].

The pathophysiology of diabetes-related ED includes vascular, hormonal, and neurologic components [3]. An increase in oxidative stress due to diabetes leads to EnD and impairs relaxation of cavernosal smooth muscle due to inhibition of endothelial-derived nitric oxide (NO) synthesis [4]. Phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors, androgen therapy, and vasoactive agents such as prostaglandin E1 are pharmacological therapeutic options for DM-induced ED [5–7]. However, as DM-induced ED is a common and important problem, studies are ongoing to find the treatments with more efficacy. For this reason, other treatment options, such as antioxidant agents, are being investigated in diabetes-related ED [8–10].

Wheat germ oil (WGO) is a natural product rich in vitamin E [11]. WGO has an antioxidant effect due to its ingredients including tocopherol, carotene, phenolic compounds, and linolenic acid [12]. Oxidative stress is also one of the main reasons for DM-induced vascular dysfunction in the aorta and ED [8, 13]. However, it is not known whether WGO, which has strong antioxidant properties, provides a beneficial effect on DM-induced vascular and erectile function.

✉ Hulya Guven
hulya.guven2@gmail.com

[1] Department of Medical Pharmacology, Istanbul Yeni Yuzyıl University School of Medicine, Istanbul, Turkey

[2] Department of Medical Pharmacology, Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey

[3] Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Izmir, Turkey

[4] Department of Medical Biochemistry, Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey

Published online: 09 June 2021

THE JOURNAL OF
SEXUAL MEDICINE

ORIGINAL RESEARCH & REVIEWS

BASIC SCIENCE

Can Botulinum-A Toxin Be Used to Delay Ejaculation: Results of an Ejaculation Model in Male Rats

Check for updates

Şakir Ongün, MD, FEBU,[1] Selin Acar, MSc,[2] Pelin Koca, MD,[2] Mehmet Uzut,[3] Ahmet Adil Esen, MD,[4] Nergiz Durmus, PhD,[2] and Omer Demir, MD[4]

ABSTRACT

Introduction: Although premature ejaculation (PE) is the most common sexual dysfunction in young men, its true pathophysiology has not yet been clearly elucidated.

Aim: To investigate the quantitative changes that occurred in an ejaculation model induced by *para*-chloroamphetamine (PCA) after botulinum-A toxin injection into the bulbospongiosus (BS) muscle in rats.

Methods: A total of 21 male rats weighing 300 to 350 grams were used in the study. The animals were divided into 3 groups: control, 1 unit of botulinum-A toxin injected, and 5 units of botulinum-A toxin injected. The botulinum-A toxin was percutaneously injected into the BS muscle, and the experiment was carried out 96 hours (5 days) after the injection.

Main Outcome Measure: The seminal vesicle (SV) was cannulated, and the BS muscle was dissected and connected to an amplifier (Biopac; Goleta, CA) to record the pressure and electromyography measurement. The ejaculation parameters were obtained after the PCA injection.

Results: The ejaculation latency time of the group receiving 5 units of botulinum-A toxin was statistically significantly longer (1092 ± 657 seconds) compared to the control group (298 ± 81 seconds) and the group receiving 1 unit of botulinum-A toxin (439 ± 100 seconds) ($P = .003$). Furthermore, the BS EMG area under the curve values for the group receiving 5 units of botulinum-A toxin were significantly lower (7.4 ± 1.2 V/s × 10^{-4}) than those of the control group (13.6 ± 4.0 V/s × 10^{-4}) and the group receiving 1 unit of botulinum-A toxin (13.6 ± 5.0 V/s × 10^{-4}) ($P = .009$). No statistically significant difference was found between the groups in terms of the basal SV pressure, number of SV phasic contractions, maximum amplitude of the SV phasic contraction, and intervals between the SV phasic contractions and the BS muscle contractions.

Clinical Implications: Botulinum-A toxin injection is a potential treatment option for PE and should be further investigated by future clinical studies.

Strengths and Limitations: Ease of administration and prolonged duration of botulinum-A toxin are advantages of the existing treatment options. The risk of anejaculation due to the dosage should be kept in mind.

Conclusions: Injection of botulinum-A toxin into the BS muscle in rats significantly delayed the ejaculation latency time and affected the expulsion phase. **Ongün S, Acar S, Koca P, et al. Can Botulinum-A Toxin Be Used to Delay Ejaculation: Results of an Ejaculation Model in Male Rats. J Sex Med 2019;16:1338–1343.**

Copyright © 2019, International Society for Sexual Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words: Erectile Dysfunction; Erectile Rehabilitation; Prostate Cancer; Sexual Function

Received March 27, 2019. Accepted June 2, 2019.

[1]Department of Urology, Balikesir University Faculty of Medicine, Balikesir, Turkey;

[2]Department of Pharmacology, Dokuz Eylül Medical School, Izmir, Turkey;

[3]Dokuz Eylül Medical School, Izmir, Turkey;

[4]Department of Urology, Dokuz Eylül Medical School, Izmir, Turkey

Copyright © 2019, International Society for Sexual Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.06.002

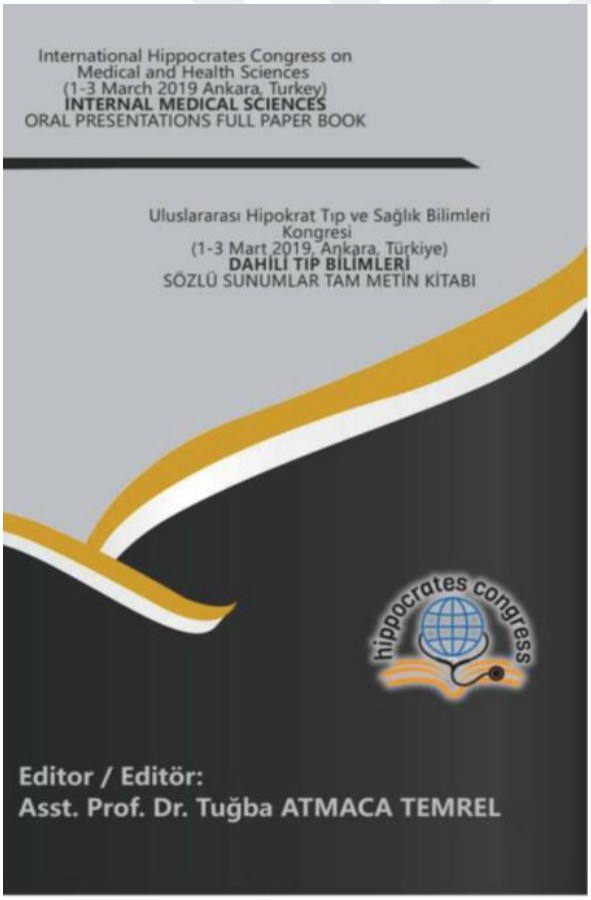
INTRODUCTION

Premature ejaculation (PE) is a common male sexual dysfunction, and its prevalence in all age groups is approximately 4%.[1] Although various organic and biological factors have been implicated in its etiology, its true pathophysiology has not yet been clearly elucidated. Ejaculation occurs in 2 successive phases: emission and expulsion. In the emission phase, seminal fluid containing sperm is released from the prostate and seminal



06 Kasım 2021, Cumartesi / 06 November 2021, Saturday
Sözlü Sunumlar / Oral Presentations
Ürogenital Sistem Farmakolojisi / Urogenital System Pharmacology
B Salonu / Hall B 15:20-16:50
Oturum Başkanı / Chair: Semil Selcen GÖÇMEZ

NO	BİLDİRİ BAŞLIĞI / ABSTRACT TITLE	YAZARLAR / AUTHORS
S71/071	Deneysel olarak oluşturulmuş akut böbrek yetmezliğinde Etanersept'in koruyucu etkisi	Mehmet KARA, Mehmet Fatih SÖNMEZ, Hasan Basri ULUSOY
S72/072	Sıçan korpus kavernozumunda diyabete bağlı gelişen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler üzerine ursodeoksikolik asidin etkileri	İrem Ç. NALBANTOĞLU, Serhat SEVGİ, Gökçen KERİMOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN, Nuri İhsan KALYONCU
S73/073	Sıçanlarda sisplatin ile indüklenen nefrotoksisite üzerine humik asidin etkileri	Ender TEKEŞ, Coşkun SILA
S74/074	Akut insan rekombinant relaksin uygulamasının in-vitro indüklenmiş diyabetik sıçan korpus kavernosumunun gevşeme yanıtlarına etkisi	Selin ACAR, Özge GÜNER, Mehmet ATEŞ, Tijen KAYA TEMİZ, Nergiz DURMUŞ SÜTPİDELER
S75/075	Sıçanda kavernöz sinir hasarı modelinde astragalozit-IV'ün erektil fonksiyon ve kavernozal fibrozis üzerine etkileri	Serhat SEVGİ, İrem Ç. NALBANTOĞLU, Yeşim K. YAŞAR, Gökçen KERİMOĞLU, Sabri Murat KESİM
S76/076	Ostolün erektil fonksiyondaki etkilerine hidrojen sülfürün katkısı var mıdır?	Elif ALAN, Günay YETİK-ANACAK, Gülnur SEVİN
S77/077	Yüksek-fruktozlu diyet testiküler MAPK yolağını aktive etmektedir	Onur Gökhan YILDIRIM, Fatma AKAR
S78/078	Sistit oluşturulmuş fare mesanesinde görülen detrusor kasılma bozukluklarında H2S donörü GYY4137 koruyucu etki göstermektedir	Merve DENİZALTI, Andreas PAPAPETROPOULOS, Nezahat Tuğba KANDİLCİ



BOTULİNUM-A TOKSİNİ EJAKÜLASYONU GECİKTİRMEDE KULLANILABİLİR Mİ? ERKEK SIÇANLARDA OLUŞTURULAN EJAKÜLASYON MODELİNİN SONUÇLARI

Asst. Prof. MD. Şakir Ongün - Ra. Selin Acar - MD. Pelin Koca - Mr. Mehmet Uzut - Prof. MD. Ahmet Adil Esen - Prof. PhD. Nergiz Durmuş - Prof. MD. Ömer Demir

183-PRESENTATION TYPE /SUNUM TÜRÜ: Oral Presentation / Sözlü Sunum

ÖZ

Giriş ve Amaç: Prematüre ejakülasyon (PE), erkeklerde yaygın olarak görülen bir cinsel fonksiyon bozukluğudur ve henüz tedavisinde, etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Bu nedenle yeni tedavi seçenekleri geliştirmek önemlidir. Bu çalışmada amacımız; Botulinum-A toksinin bulbospongiöz (BS) kaslara enjeksiyonun, ejakülasyonun emüsyon ve ekspulsiyon fazları üzerine olan etkinliğini kantitatif olarak araştırmaktır.

Metod: Çalışmada 300-350 g ağırlığında, 21 adet, erkek, Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar; kontrol, 1 ünite Botulinum-A toksini enjeksiyonu yapılanlar ve 5 ünite Botulinum-A toksini enjeksiyonu yapılanlar olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Botulinum-A toksini perkütan olarak bilateral BS kasına enjekte edildi ve enjeksiyondan 5 gün sonra deneyler gerçekleştirildi. Seminal vezikül (SV) kanüle edildikten ve BS kasları disseke edildikten sonra basınç ve EMG ölçümü için amplifikatöre (Biopac- 300) bağlandı. p-kloroamfetamin (PCA) enjeksiyonu sonrası sıçanlar yarım saat izlenerek ejakülasyon parametreleri kaydedildi.

Bulgular: PCA uygulandıktan sonra grupların SV bazal basıncı, SV fazik kontraksiyon sayısı, SV fazik kontraksiyon maksimum amplitüd değeri, SV kontraksiyonu ve BS kas kontraksiyon intervalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 5 ünite Botulinum-A toksini enjeksiyonu yapılan grubun ejakülasyon süresinin istatistiksel anlamlı olarak uzadığı görüldü (p=0,003; 1092±657 saniye [5 ünite] vs 439±100 saniye [1 ünite] ve 298±81 saniye [kontrol]). 5 ünite Botulinum-A toksini enjeksiyonu yapılan grubun BS EMG eğri altı alan değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,009; 7,4±1,2 Volt. Saniye X 10^{-4} [5 ünite] vs 13,6 ± 5,0 Volt. Saniye X 10^{-4} [1 ünite] ve 13,6 ± 4,0 Volt. Saniye X 10^{-4} [kontrol]).

Sonuç: Sıçanlarda BS kasa Botulinum-A toksini enjeksiyonu, ejakülasyon süresini anlamlı bir şekilde geciktirmekte ve ekspulsiyon fazını etkilemektedir. Ancak ejakülasyonla ilgili diğer parametreleri anlamlı şekilde değiştirmemektedir. Botulinum-A toksini enjeksiyonu, PE'nin semptomatik tedavisinde potansiyel bir tedavi seçeneği olabilir. Bunun araştırılması için klinik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ejakülasyon, Sıçan, p-kloroamfetamin, Botulinum-A Toksini