

Araştırma Makalesi / Research Article

Losartan Mı Nebivolol Mu? Hangisi Erektile Disfonksiyonda Daha Etkin? ***Ali Haydar Yılmaz**^{1*}, **Mustafa Kaplangöray**², **Edhem Deveci**³¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, Türkiye / ali.yilmaz@bilecik.edu.tr.² Dr. Öğr. Üyesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, Türkiye / mkaplangoray@gmail.com.³ Uzm. Dr., Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye / dredhemdeveci@gmail.com.

Özet: Hipertansif hastaları ED (erektile disfonksiyon) karşı korumak ve cinsel sağlık açısından daha iyi klinik düzelme sağlamak ve bu ilaçların ED üzerine olumlu etkilerini değerlendirmek için bu hastalara önerilebilecek daha önce bilinen nebivolol ve çok bilinmeyen losartan içerikli ilaçları karşılaştırmak amaçlanmıştır. 18 yaş üstü diyabetik cinsel aktif erkek hastalara iki ayrı form doldurulacak. Hastalar losartan kullananlar, nebivolol kullananlar ve bu ilaçları kullanmayan kontrol grubu olmak üzere 3 grup olacaktır. Toplam 85 hasta çalışmaya alınmıştır. Erkek cinsel sağlık değerlendirme formuna göre losartan ve nebivolol grubu kontrol grubuna göre anlamlıdır ($p<0,0001$). Uluslararası erektil işlev formuna göre de losartan ve nebivolol grubu da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$). Nebivolol ED üzerindeki olumlu etkisini damar endotelinden NO salınımını sağlayarak vazodilatasyon yaparak gösterir. Ancak losartan ile kıyaslandığında yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi losartan klinik düzelme daha üstün görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Losartan, Nebivolol, Hipertansiyon, Erektile Disfonksiyon.

JEL Sınıflandırması: I10, I19, Y40

Başvuru Tarihi: 14.08.2023

Kabul Tarihi: 24.09.2023

Bu Makaleye Atıf İçin: Yılmaz, A. H., Kaplangöray, M., & Deveci, E. (2023). Losartan Mı Nebivolol Mu? Hangisi Erektile Disfonksiyonda Daha Etkin?. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(2), 119-127.

Losartan or Nebivolol? Which One Is More Effective in Erectile Dysfunction?**Ali Haydar Yılmaz**^{1*}, **Mustafa Kaplangöray**², **Edhem Deveci**³¹ Asst. Prof., Bilecik Şeyh Edebali University, Bilecik, Türkiye / ali.yilmaz@bilecik.edu.tr.² Asst. Prof., Bilecik Şeyh Edebali University, Bilecik, Türkiye / mkaplangoray@gmail.com.³ Specialist M.D., Mehmet Akif İnan Education and Research Hospital, Şanlıurfa, Türkiye / dredhemdeveci@gmail.com.

Abstract: To protect hypertensive patients against ED (erectile dysfunction) and to provide better clinical improvement in terms of sexual health and to evaluate the positive effects of these drugs on ED, it is aimed to compare the drugs containing previously known nebivolol and unknown losartan that can be recommended to these patients. Two separate forms will be filled out for diabetic sexually active male patients over the age of 18. Patients will be in 3 groups: those who use losartan, those who use nebivolol, and the control group who do not use these drugs. A total of 85 patients were enrolled in the study. According to the male sexual health assessment form, the losartan and nebivolol group are statistically significant compared to the control group ($p<0.0001$). According to the international erectile function form, losartan and nebivolol group were also found to be statistically significant compared to the control group ($p<0.0001$). Nebivolol shows its positive effect on ED by vasodilation by ensuring the release of NO from the vascular endothelium. However, as can be seen from the studies conducted in comparison with losartan, the clinical improvement of losartan is seen to be superior.

Keywords: Losartan, Nebivolol, Hypertension, Erectile Dysfunction.

JEL Classification: I10, I19, Y40

Received Date: 14.08.2023

Accepted Date: 24.09.2023

How to Cite this Article: Yılmaz, A. H., Kaplangöray, M., & Deveci, E. (2023). Losartan Mı Nebivolol Mu? Hangisi Erektile Disfonksiyonda Daha Etkin?. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(2), 119-127.

*** Sorumlu Yazar / Corresponding Author**

* Bu çalışma, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 01.03.2023 tarihli ve 2023/1 sayılı kararınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

EXTENDED SUMMARY

Research Problem

The purpose of the study was to protect hypertensive patients against ED (erectile dysfunction) and to provide better clinical improvement in terms of sexual health and to evaluate the positive effects of losartan and nebivolol on ED.

Research Questions

Does high blood pressure have a negative effect on erections in patients with hypertension? Are there blood pressure medications that have positive effects against erectile dysfunction and are well for sexual health in hypertension patients? Has it been shown in animal experiments with losartan that losartan directly produces an erection?

Literature Review

Ang 2 has been shown to be an important mediator in erection modulation in animal experiments, while erection modulation is also not taken into account. Studies have shown that there is a local RAS system in the penis and that Ang2 has a very important place in the pathogenesis of diabetic ED. In addition, the amount of Ang 2 in the penile corpus cavernosum of diabetic subjects was found to be higher compared to the control group.

Methodology

The study was designed as a cross sectional study after the approval of the Ethics committee of Bilecik Şeyh Edebali University Faculty of Medicine was obtained. Diabetic sexually active male patients over the age of 18 will fill out two separate forms. The study was carried out in two centers. Patients will be in 3 groups, those who use losartan, those who use nebivolol, and the control group who do not use these drugs.

Results and Conclusions

A total of 85 patients were enrolled in the study. Each group includes an average of 28 patients. The distribution of ages was found to be statistically significant compared to the control group. The mean age of the patients was 60.71 ± 11.69 and the mean weight of the patients was 73.82 ± 7.69 . According to the male sexual health evaluation form, losartan and nebivolol group are significant compared to the control group ($p < 0.0001$). According to the international erectile function form, the losartan and nebivolol group were also found to be statistically significant compared to the control group ($p < 0.0001$). In the current literature, it has been shown that Ang 2 is an important mediator in animal experiments, while erection modulation is also not taken into account. At the same time, losartan injection into the penis regulates penile smooth muscle tone and improves erection, as well as increases erectile capacity, frequency of sexual intercourse and satisfaction from intercourse. Nebivolol, on the other hand, shows its positive effect on ED by vasodilation, ensuring the release of NO from the vascular endothelium. However, as can be seen from the studies conducted in comparison with losartan, the clinical improvement of losartan is seen to be superior. In our study, losartan and nebivolol group were significantly higher than the control group, but they did not outperform each other.

GİRİŞ

Eretil disfonksiyon, tatmin edici bir cinsel ilişkiyi sürdüremeyecek şekilde ereksiyonu oluşturamama olarak tanımlanmıştır (Lue, 2000:342). Bu durum ABD de 40-70 yaş arası erkeklerin %52'sinde tüm dünyada ise yaklaşık 322 milyon insanı etkilemektedir (Aytaç vd., 1999:84; Feldman vd., 1994:151). Diyabetik erkekler non diyabetiklere göre 3 kat daha fazla risk altındadır. Diyabette erektil disfonksiyonun ana patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Vasküler, nöral, endokrin ve metabolik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Ancak bunlar arasında en önemli faktör vasküler değişikliklerdir. Eretil disfonksiyonda ana mekanizma penisin korpus cavernosumundaki ve penil arterlerdeki düz kas hücrelerinin tonusunun ve kontraktilesinin artması ve aynı zamanda penil kan akımının fizyolojik regülasyonun sağlayan nitrik oksit (NO) regülasyonunun engellenmesi ile olmaktadır (Lerner vd., 1993:149; Andersson ve Wagner, 1995:76; Lue ve Tanagho, 1987:131). Vasküler yatağın ektrakavernosal segmentindeki vasküler düz kas kontraktilesinin regülasyonu NO ve Ang 2 (Angiotensin 2) arasındaki denge ile sağlanmaktadır (Navar vd., 1996:76; Sigmon ve Beierwaltes, 1993:22; De Nicola vd., 1992:89). Düzenleyici dengedeki bozukluk, vasküler düz kastaki kontraktilesinin ve tonusun artmasına sebep olmakta ve böylelikle regülasyon bozulmaktadır.

Ang 2 Renin angiotensin aldosteron (RAS) sisteminin ürünüdür. Ang 2 RAS sisteminin en aktif elemanıdır, ve AT1(Angiotensin 1)'e bağlanarak kavernoza düz kas hücrelerinde kontraksiyon yapmaktadır. Ang 2'nin üretimi ve sekresyonu endotelial hücrelerden sağlanmaktadır (Kifor ve Dzau, 1987:80). Ang 2 sitozolik kalsiyum (Ca)'u artırmaktadır (Munzenmayer ve Greene, 1995:269; Orlov vd., 1993:21). Bununla birlikte düz kas kasılması kolaylaşmakta ve düzenleyici peptidler olan endotelin ve prolaktin salınması kolaylaşmaktadır (Klinge ve Sjostrand, 1977:100).

Yüksek sitozolik Ca endothelial NO sentezini arttırmakta, Ang 2 NO üretimini azaltmaktadır. Düşük sitozolik Ca düz kas gevşemesini sağlamaktadır. NO Ang 2'nin düz kaslardaki etkisini inhibe etmektedir (Zerrouk vd., 1994). Losartan AT2 reseptör antagonistidir. Aynı zamanda agonist etkisi olmayıp yüksek selektivite ile reseptöre bağlanmaktadır (Chiu vd., 1991:4). Losartan aynı zamanda hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabetik nefropatide kullanılmaktadır. Losartan hipertansif hastalarda ereksiyonu güçlendirmektedirler (Caro vd., 2001:321).

2. LİTERATÜR TARAMASI

Güncel literatür de Ang 2 ereksiyon modülasyonunun da dikkate alınmaz iken yapılan hayvan deneylerinde ereksiyon modülasyonunda önemli bir mediatör olduğu gösterilmiştir (Kifor vd., 1997:157). Yapılan çalışmalar peniste lokal bir RAS sistemi olduğunu ve diyabetik ED patogenezinde Ang2'nin çok önemli yeri olduğunu göstermiştir (Kifor vd., 1997:157). Ayrıca diyabetik deneklerin penis corpus cavernosumundaki Ang 2 miktarı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Chen vd., 2007:19).

Losartan arteriyel hipertansiyonun erektil dokunun kavernoza boşluğundaki ve damarlardaki yapısal değişikliklerine karşı koruyucudur ve erektil fonksiyonu geliştirir (Toblli vd., 2004:24). Aynı zamanda erektil kapasiteyi, cinsel ilişki sıklığını ve ilişkiden duyulan tatmini artırmaktadır (Caro vd., 2001:321). Korpus kavernoza papaverin ve PGE1 ikiside Ca akışını ve Ang 2 sentezini azaltmaktadır (Derouet vd., 1994:26).

Hipertansif erkeklerde ED insidansı hipertansif olmayanlara göre daha yüksektir. Hipertansiyon tedavisi seçiminde tedavi seçimi hem tansiyonu regüle etmek hem de ED ye olumlu katkıları olan gruptan seçmek hasta konforu açısından son derece önemlidir. Beta blokerlerin ED üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Bunlar arasında

yeni jenerasyon gruplardan olan nebivolol un ED ye olumlu etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nebivolol bu etkisi damar endotelinden NO salınımını sağlayarak vazodilatasyon yaparak gösterir (Boydak vd., 2005:25). Bu nedenle nebivolol hipertansiyonu olan ED li hastalarda diğer beta blokerlerin aksine avantaj olarak kullanılabilir. Nebivolol ile ilgili ED konusunda yapılan çalışmalar sınırlı olsa da ED konusundaki olumlu etkisi Hawthorne etkisi olabilir. Yani kişilerin ilaç alınırken ilacın olumlu etkisini bilmeleri ve gözlemlendiklerinin yarattığı olumlu etkiden dolayı olabilir (McCambridge vd., 2014:67).

Güncel rehberlere göre hipertansiyonun başlangıç tedavisinde b blokerler ilk sıradaki tedavi seçeneği değildir. Ancak ARB (Angiotensin Reseptör Blokeri), ACE (Angiotensin Converting Enzim) inhibitörleri ve tiazid diüretiklerinin arkasında ikinci basamak tedavilerdir (James vd., 2014:311). Bu sebeple ED'si olan hipertansif erkeklerde losartan daha geçerli bir tedavidir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 01.03.2023 tarihli ve 2023/1 sayılı kararınca etik açıdan uygun bulduktan sonra tanımlayıcı kesitsel olarak tasarlanmıştır.

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üstü diyabetik cinsel aktif erkek hastalar dahil edilmiştir. Toplam 85 hasta çalışmaya alınmıştır. Her grup ortalama 28 hasta içermektedir. Hastalar losartan kullananlar nebivolol kullananlar ve bu ilaçları kullanmayan kontrol grubu olmak üzere 3 grup olacaktır. Ağır komorbiditesi olanlar, kontrolsüz diyabeti olanlar, konjestif kalp yetmezlikleri, yeni tanı almış koroner arter hastaları, ortostatik hipotansiyon olanlar, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, penis cerrahisi geçirenler ve peyroni (penis eğriliği) hastalığı olanlar çalışma dışı tutulacaktır. Ayrıca hastalar ED için hiçbir tedavi almayan hastalardan seçilecektir.

3.2. Verilerin Toplanması

Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine 2023 Ocak-Haziran dönemi başvuran hastalara iki ayrı form doldurulacaktır. Bu formlardan biri Türkçeye valide edilmiş olan uluslararası erektil işlev formu (IIEF) ve diğeri yine Türkçeye valide edilmiş olan erkeklerde cinsel sağlık değerlendirme formudur (SHIM). IIEF formunda toplam 15 soru içermekte olup, cinselliği farklı yönleri ile değerlendiren soru grupları içermektedir. Örneğin soruların bir kısmı cinsellikle ilgili bir kısmı cinsel faaliyet ile ilgili, aynı zamanda fonksiyonelliği değerlendiren, boşalma ve cinsel uyarılma ile ilgilidir. Her iki formda 0 ile 5 arası skor olup hastaların değerlendirmelerine göre skor sonuçları değerlendirilecek ve skorların ulusları karşılıklarına göre sonuçlandırılacaktır.

3.3. İstatistiksel Analiz

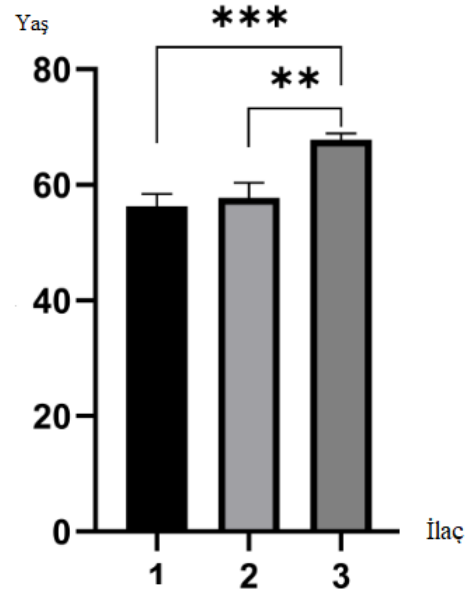
İstatistiksel analiz, Graphpad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, Inc. ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler, sıradan İki Yönlü ANOVA çerçevesinde Dunnett'in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak değerlendirildi. Ortalama ve Standart Ortalama Hatasını (SEM) gösteren SHIM ve IIEF puanlarını gösteren çubuk grafikler oluşturuldu. Hasta grupları arasındaki istatistiksel anlamlılık düzeyleri şu şekilde ifade edildi: $P \leq 0.01^{**}$, $P \leq 0.001^{**}$ ve $P \leq 0.0001^{***}$.

4. BULGULAR

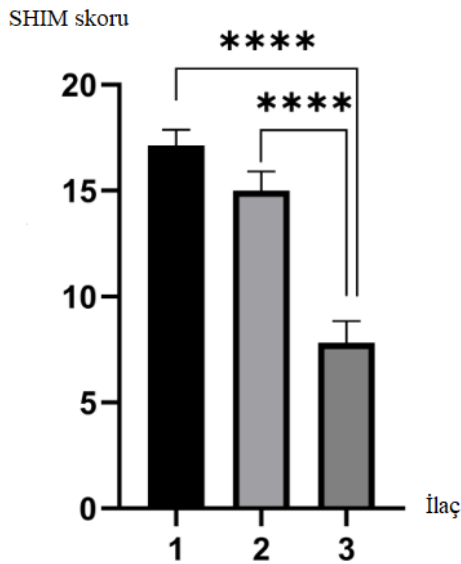
Toplam 85 hasta çalışmaya alınmıştır. Her grup ortalama 28 hasta içermektedir. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları Şekil 1’de görülmektedir. Yaşların dağılımı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaşların ortalaması $60,71 \pm 11,69$ hastaların kilo ortalaması $73,82 \pm 7,69$ olarak saptanmıştır. Erkek cinsel sağlık değerlendirme formuna göre losartan ve nebivolol grubu kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlıdır ($p < 0,0001$). (Bkz. Şekil 2) Uluslararası erektil işlev formuna göre de losartan ve nebivolol grubu da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$) (Bkz. Şekil 3). Formun skor değerlendirmesi Tablo 1’de yer almaktadır.

Tablo 1. IIEF Formu Skor Değerlendirmesi

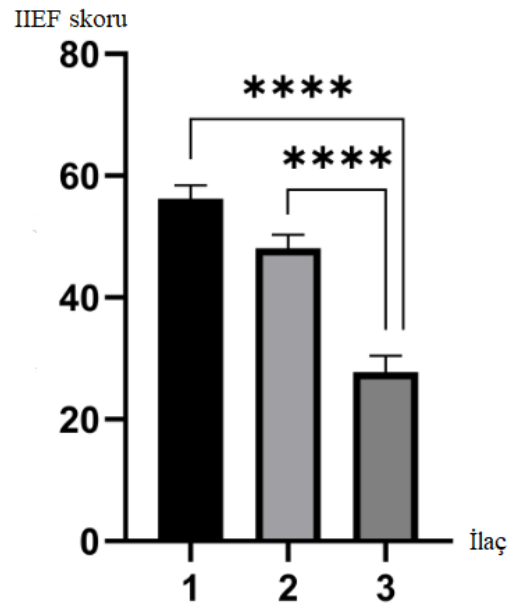
Alan	Sorular	Toplam Skor
Eretil Fonksiyon	1, 2, 3, 4, 5, 15	1-30
		0-10= ciddi
		11-16= orta
		17-21= hafif-orta
		22-25= hafif
26-30= yok		
Orgazmik İşlev	9, 10	0-10
Cinsel İstek	11, 12	2-10
Cinsel Memnuniyet	6, 7, 8	0-15
Genel Memnuniyet	13, 14	2-10



Şekil 1. Hastaların Yaş Dağılımı*



Şekil 2. İlaç ve Kontrol Gruplarının SHIM Formuna Göre Değerlendirilmesi*



Şekil 3. İlaç ve Kontrol Gruplarının IIEF Formuna Göre Değerlendirilmesi*

* 1. grup (losartan), 2. grup (nebivolol), 3. grup (kontrol)

SONUÇ VE TARTIŞMA

En güncel yayınlarda da görüldüğü gibi diyabet ve hipertansiyon, kardiyak performans ile erektil disfonksiyon arasında güçlü bağlantının saptanması alışık olunmadık bir durum değildir. Bu iki hastalığın doğası gereği erektil disfonksiyona sebep olurlar (Bearely vd., 2023). Risk faktörlerine sedanter yaşam hiperkolesterolemi de eklenebilir. Ayrıca yapılan çalışmayla myokardiyal performans indexi ile ED arasında ilişki gösterilmiştir (Ardahanlı ve Çelik, 2020:23). Güncel literatürde Ang 2 ereksiyon modülasyonunun da dikkate alınmaz iken yapılan hayvan deneylerinde ereksiyon modülasyonunda önemli bir mediatör olduğu gösterilmiştir (Kifor vd., 1997:157). Yapılan çalışmalar peniste lokal bir RAS sistemi olduğunu ve diyabetik ED patogeneğinde Ang2'nin çok önemli yeri olduğunu göstermiştir (Kifor vd., 1997:157). Ayrıca diyabetik deneklerin penis corpus cavernosumundaki Ang 2 miktarı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Chen vd., 2007:19). Losartan arteriyel hipertansiyonun erektil dokunun kavernoal boşluğundaki ve damarlardaki yapısal değişikliklerine karşı koruyucudur ve erektil fonksiyonu geliştirir (Toblli vd., 2004:24). Aynı zamanda erektil kapasiteyi, cinsel ilişki sıklığını ve ilişkiden duyulan tatmini artırmaktadır (Caro vd., 2001:321). Korpus kavernozumda papaverin ve PGE1 ikisi de Ca akışını ve Ang 2 sentezini azaltmaktadır (Derouet vd., 1994:26).

Hipertansif erkeklerde ED insidansı hipertansif olmayanlara göre daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda bu oranın yedi kat olduğu gösterilmiştir (Johannes vd., 2000:163). Hipertansiyon tedavisi seçiminde tedavi seçimi hem tansiyonu regüle etmek hem de ED ye olumlu katkıları olan gruptan seçmek hasta konforu açısından son derece önemlidir. Beta blokerlerin ED üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Bunlar arasında yeni generasyon gruplardan olan nebivolol un ED ye olumlu etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nebivolol bu etkisi damar endotelinden NO salınımını sağlayarak vazodilatasyon yaparak gösterir (Boydak vd., 2005:25). Bu nedenle nebivolol hipertansiyonu olan ED li hastalarda diğer beta blokerlerin aksine avantaj olarak kullanılabilir. Nebivolol ile ilgili ED konusunda yapılan çalışmalar sınırlı olsa da ED konusundaki olumlu etkisi Hawthorne etkisi olabilir. Yani kişilerin ilaç alınırken ilacın olumlu etkisini bilmeleri ve gözlemlendiklerinin yarattığı olumlu etkiden dolayı olabilir (McCambridge vd., 2014:67).

Güncel guideline'lara göre hipertansiyonun başlangıç tedavisinde b blokerler ilk sıradaki tedavi seçeneği değildir. Ancak ARB'ler ACE inhibitörleri ve tiazid diüretiklerinin arkasında ikinci basamak tedavilerdir (James vd., 2014:311). Bu sebeple ED'si olan hipertansif erkeklerde losartan daha geçerli bir tedavidir. Yapılan bir çalışmada nebivolol kullanan hipertansif hasta grubunda erektil fonksiyonlarda anlamlı değişim gözlemlenmemiştir (Wojciechowski ve Papademetriou, 2008:6). Seksüel fonksiyon üzerine zararlı etkisi olmayan b bloker nebivololdur. Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada losartanın seksüel aktivite üzerinde nötral etkisi olduğu gösterilmiş ancak nebivolol ile kıyaslandığında seksüel aktivite üzerinde iki ilaç arasında fark saptanmamıştır (Bortel, 2005:18). Karşıt görüş olarak yapılan başka bir çalışmada ise nebivolol metoprolol gibi ereksiyon üzerine zarar verici etki yapmıyor değişiklik yapmadan kalıyor olarak tespit edilmiştir (Brixius vd., 2007:34).

Diyabetik hastalarda ED tedavisinde kullanılan ilk sıradaki ilaç grubu 5 PDT 5 inhibitörleridir. Ancak başarısı %51-62'dir. Bu sebeple bu zor durum için yeni medikal terapilerin geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur (Israilov vd., 2005:17). Losartan gibi günlük ilaç kullanımı sanki ED için günlük ilaç kullanımının yarattığı psikolojik rahatlamayı sağlayarak ED'nin psikojenik kısmını iyileştirme gibi fonksiyonu da olacaktır.

ARB'ler ile ilgili çalışmalar non diyabetik hastalar üzerine kurulmuştur. Diyabetik hastalarla ilgili çalışmalar

sınırlıdır. ARB'ler ereksiyonu iyileştirmekte ancak diyabetik kavernosol düz kaslarda azalmış olan kollajen oranını güçlendirememektedir. Yani buradan hareketle ileri seviyede hasar görmüş penil dokuyu tam olarak iyileştirememektedir. Ancak kısmende olsa ereksiyonu iyileştirmektedir (Kifor vd., 1997:157; Yang vd., 2009:6). Flammer vd. (2007:25) yaptığı çalışmada ayrıca AT reseptör blokerleri endotelial disfonksiyonu iyileştirdiğini göstermişlerdir. Bu etkiyi tansiyonu düşürerek ya da oksidatif stresi azaltarak yaparlar. Park vd. (2005:26) yaptığı hayvan deneylerinde losartan yaşlı ve genç farelerde erektil fonksiyonu benzer şekilde iyileştirdiğini saptamışlardır. Bu çalışmayla erektil disfonksiyon yaşla artan bir hastalık olduğu için, yaşlı hastalarda da işe yarayabileceği desteklenmektedir. Toblie vd. (2006:19) yaptığı çalışmada AT reseptör blokerlerinin RAS sistemine karşı kavernosol dokuda yapısal anormallikleri dikkate değer şekilde düzeltebileceği gösterilmiştir. Caro vd. (2001:321) yaptığı çalışmada losartanın metabolik sendromlu hastalarda erektil fonksiyonu, cinsel tatmin ve cinsel ilişki sıklığını artırdığı göstermiştir.

Damar endoteli Ang 2 içermektedir. Dolayısı ile corpus kavernosumda gömülü arterlerde de Ang 2 içermektedir. Superfuse insan corpus cavernosumunda Ang 2 sekrete edilmektedir (Kifor vd., 1997:157). İnsan korpus cavernosumdaki Ang 2 miktarı plazmanın yaklaşık 200 kat fazladır. Bununla birlikte aorta ve mezenterik damarlar gibi geniş damarlardaki Ang 2'den 10 kat fazladır (Phillips vd., 1993:43). Bu yüksek oranın sebep endotelial hücrelerin korpus kavernosumda diğer konvensiyel kan damarlarına göre daha yüksek oranda dağılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan anestezi altındaki köpek deneylerinde penis içine Ang 2 enjekte edilmiş ve penisteki spontan oluşan ereksiyonun sonlandığı izlenmiş, akabinde penis içine losartan enjekte edilmiş ve penis içi basıncın arttığı ve ereksiyon olduğu gözlenmiştir (Kifor vd., 1997:157). Aynı zamanda penis içine yapılan losartan enjeksiyonu penis düz kas tonusunu regüle etmekte ve ereksiyonu iyileştirmektedir (Ertemi vd., 2011:185).

Bu çalışmada yapılan hayvan deneylerinin aksine insanlarda ED tedavisinden ziyade hipertansif hastalarda insanları ED ye karşı korumak ve cinsel sağlık açısından daha iyi klinik düzelme sağlanması için tansiyon hastalarına önerilebilecek ilaçları karşılaştırmaktır. Losartan ve nebivolol grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı cinsel sağlık ve erektil işlev konusunda üstün bulunmuştur. Bu da yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Bu çalışmanın limitasyonlarından biri penil anatomik ve fonksiyonel değerlendirme yapılmamasıdır. Ayrıca tedavi öncesi hastaların erektil kapasiteleri hakkında yorum yapılmaması ve ayrıca tedavi sonrası ve karşılaştırma yapılamaması sayılabilir. Bu da çalışmanın cross sectional olarak tasarlanmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak, güncel literatürde Ang 2 ereksiyon modülasyonun da dikkate alınmaz iken yapılan hayvan deneylerinde önemli bir mediatör olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda penis içine yapılan losartan enjeksiyonu penis düz kas tonusunu regüle etmekte ve ereksiyonu iyileştirmekte ve ayrıca erektil kapasiteyi, cinsel ilişki sıklığını ve ilişkiden duyulan tatmini artırmaktadır. Nebivolol ise ED üzerindeki olumlu etkisini damar endotelinden NO salınımını sağlayarak vazodilatasyon yaparak gösterir. Ancak losartan ile kıyaslandığında yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi losartan klinik düzelme daha üstün görülmektedir. Bu çalışmada, losartan ve nebivolol grubu kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı çıkmış ancak birbirlerine üstünlük sağlanamamıştır. Daha geniş hasta katılımlı çalışmalarla araştırma sonuçlarının desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

ARAŞTIRMACILARIN KATKI ORANI BEYANI

Yazarların çalışmadaki katkı oranları eşittir.

DESTEK VE TEŞEKKÜR BEYANI

Çalışma herhangi bir destek almamıştır. Teşekkür edilecek bir kurum veya kişi bulunmamaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Çalışma kapsamında herhangi bir kurum veya kişi ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKÇA

- Andersson, K. E., & Wagner, G. (1995). Physiology of penile erection. *Physiological Reviews*, 76, 191. <https://doi.org/10.1152/physrev.1995.75.1.191>
- Ardahanlı, İ., & Çelik, M. (2020). Can myocardial performance index predict early cardiac risks in erectile dysfunction?. *The Aging Male*, 23(5), 1355-1361. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1768367>
- Aytac, I. A., McKinlay, J. B., & Krane R. J. (1999). The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU International*, 84(1), 50-56. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00142.x>
- Bearnelly, P., Moore, S. A., Avellino, G., Ko, D. S. C. (2023). *Diabetes and Erectile Dysfunction*. In: Johnstone, M., Veves, A. (eds) *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Contemporary Cardiology. Humana, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-13177-6_20
- Bortel, L. M. V., Bulpitt, C. J., & Fici, F. (2005). Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *American journal of hypertension*, 18(8), 1060-1066. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.03.733>
- Boydak, B., Nalbantgil, S., Fici, F., Nalbantgil, I., Zoghi, M., Ozerkan, F., ... & Onder, R. (2005). A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clinical drug investigation*, 25, 409-416. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00006>
- Brixius, K., Middeke, M., Lichtenthal, A., Jahn, E., & Schwinger, R. H. (2007). Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (randomised study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clinical and Experimental pharmacology and physiology*, 34(4), 327-331. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04551.x>
- Caro, J. L. L., Vidal, J. V. L., Roca, M. A., Bravo, C. P., Vicente, J. A., Ferrario, C. M., & Zamorano, M. A. S. (2001). Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *The American journal of the medical sciences*, 321(5), 336-341. <https://doi.org/10.1097/0000441-200105000-00006>
- Chen, Y., Li, S. X., Yao, L. S., Wang, R., & Dai, Y. T. (2007). Valsartan treatment reverses erectile dysfunction in diabetic rats. *International Journal Of Impotence Research*, 19(4), 366-370. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901534>
- Chiu, A. T., McCall, D. E., Price Jr, W. A., Wong, P. C., Carini, D. J., Duncia, J. V., ... & Timmermans, P. B. (1991). In vitro pharmacology of DuP 753. *American Journal of Hypertension*, 4(4_Pt_2), 282S-287S. <https://doi.org/10.1093/ajh/4.4.282S>
- De Nicola, L., Blantz, R. C., & Gabbai, F. B. (1992). Nitric oxide and angiotensin II. Glomerular and tubular interaction in the rat. *The Journal of clinical investigation*, 89(4), 1248-1256. <https://doi.org/10.1172/JCI115709>
- Derouet, H., Eckert, R., Trautwein, W., & Ziegler, M. (1994). Muscular cavernous single cell analysis in patients with venoocclusive dysfunction. *European urology*, 25(2), 145-150. <https://doi.org/10.1159/000475270>
- Ertemi, H., Mumtaz, F. H., Howie, A. J., Mikhailidis, D. P., & Thompson, C. S. (2011). Effect of angiotensin II and its receptor antagonists on human corpus cavernous contractility and oxidative stress: modulation of nitric oxide mediated relaxation. *The Journal of urology*, 185(6), 2414-2420. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.2645>
- Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J., & McKinlay, J. B. (1994). Impotence and its medical and psychological correlates: Results of the Massachusetts male aging study. *J Urol*, 151, 54-61. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34871-1)
- Flammer, A. J., Hermann, F., Wiesli, P., Schwegler, B., Chenevard, R., Hürlimann, D., ... & Lehmann, R. (2007). Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of hypertension*, 25(4), 785-791. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280287a72>
- Israilov, S., Shmueli, J., Niv, E., Engelstein, D., Livne, P., & Boniel, J. (2005). Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *International journal of impotence research*, 17(5), 431-436. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901337>

- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., ... & Ortiz, E. (2014). 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311(5), 507-520. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
- Johannes, C. B., Araujo, A. B., Feldman, H. A., Derby, C. A., Kleinman, K. P., & McKINLAY, J. B. (2000). Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of urology*, 163(2), 460-463. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67900-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67900-1)
- Kifor, I., & Dzau, V. J. (1987). Endothelial renin-angiotensin pathway: evidence for intracellular synthesis and secretion of angiotensins. *Circulation research*, 60(3), 422-428. <https://doi.org/10.1161/01.RES.60.3.422>
- Kifor, I., Williams, G. H., Vickers, M. A., Sullivan, M. P., Jodbert, P., & Dluhy, R. G. (1997). Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *The Journal of urology*, 157(5), 1920-1925.
- Klinge, E., & Sjöstrand, N. O. (1977). Comparative study of some isolated mammalian smooth muscle effectors of penile erection. *Acta Physiologica Scandinavica*, 100(3), 354-367. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1977.tb05961.x>
- Lerner, S. E., Melman, A., & Christ, G. J. (1993). A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. *The Journal of urology*, 149(5), 1246-1255. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36359-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36359-0)
- Lue, T. F. (2000). Erectile dysfunction. *New England journal of medicine*, 342(24), 1802-1813. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422407>
- Lue, T. F., & Tanagho, E. A. (1987). Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J. Urol.*, 131, 829. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)44267-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)44267-4)
- McCambridge, J., Witton, J., & Elbourne, D. R. (2014). Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *Journal of clinical epidemiology*, 67(3), 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.08.015>
- Munzenmaier, D. H., & Greene, A. S. (1995). Angiotensin II mediates a sustained rise in nuclear and cytoplasmic calcium via multiple receptor subtypes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 269(2), H565-H570. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.269.2.H565>
- Navar, L. G., Inscho, E. W., Majid, S. A., Imig, J. D., Harrison-Bernard, L. M., & Mitchell, K. D. (1996). Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiological reviews*, 76(2), 425-536. <https://doi.org/10.1152/physrev.1996.76.2.425>
- Orlov, S., Resink, T. J., Bernhardt, J., Ferracin, F., & Buhler, F. R. (1993). Vascular smooth muscle cell calcium fluxes. Regulation by angiotensin II and lipoproteins. *Hypertension*, 21(2), 195-203. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.21.2.195>
- Park, K., Shin, J. W., Oh, J. K., Ryu, K. S., Kim, S. W., & Paick, J. S. (2005). Restoration of erectile capacity in normotensive aged rats by modulation of angiotensin receptor type 1. *Journal of andrology*, 26(1), 123-128. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2005.tb02881.x>
- Phillips, M. I., Speakman, E. A., & Kimura, B. (1993). Levels of angiotensin and molecular biology of the tissue renin angiotensin systems. *Regulatory peptides*, 43(1-2), 1-20. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(93\)90403-U](https://doi.org/10.1016/0167-0115(93)90403-U)
- Sigmon, D. H., & Beierwaltes, W. H. (1993). Renal nitric oxide and angiotensin II interaction in renovascular hypertension. *Hypertension*, 22(2), 237-242. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.22.2.237>
- Toblli, J. E., Stella, I., Mazza, O. N., Ferder, L., & Inserra, F. (2004). Different effect of losartan and amlodipine on penile structures in male spontaneously hypertensive rats. *American journal of nephrology*, 24(6), 614-623. <https://doi.org/10.1159/000082598>
- Toblli, J. E., Stella, I., Mazza, O. N., Ferder, L., & Inserra, F. (2006). The effect of different antihypertensive drugs on cavernous tissue in experimental chronic renal insufficiency. *Journal of Nephrology*, 19(4), 419-428.
- Wojciechowski, D., & Papademetriou, V. (2008). β -blockers in the management of hypertension: focus on nebivolol. *Expert review of cardiovascular therapy*, 6(4), 471-479. <https://doi.org/10.1586/14779072.6.4.471>
- Yang, R., Yang, B., Wen, Y., Fang, F., Cui, S., Lin, G., ... & Dai, Y. (2009). Losartan, an Angiotensin type I receptor, restores erectile function by downregulation of cavernous renin-angiotensin system in streptozocin-induced diabetic rats. *The journal of sexual medicine*, 6(3), 696-707. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01054.x>
- Zerrouk, A., Auguet, M., Chabrier, P. E. and Braquet, P. (1994). *Endothelial inducible nitric oxide synthase mediates the contractile desensitization of angiotensin II in rat aorta*. In: *The Biology of Nitric Oxide. Physiological and Clinical Aspects*. Edited by S. Moncada, M. Feelish, R. Busse, E. A. Higgins. London: Portland Press, pp. 108-110.