



Vardenafilin Üreter Üzerine Etkileri: İntraluminal Uygulamanın İn Vitro İncelenmesi ve Olası Klinik Uygulamalarının Değerlendirilmesi

Liatsikos E, Kyriazis I, Neuhaus J, Kallidonis P, Georgiopoulos I, Franz T, Al-Aown A, Sakellaropoulos G, Stolzenburg J-U
Direct effects of vardenafil on the ureter: in vitro investigation and potential clinical applications of intraluminal administration.
J Endourol, 2013 (Makale Basımında)

Üreterin farmakolojik manipülasyonu çeşitli klinik durumlarda fayda sağlayabilmektedir. Örneğin, sistemik olarak verilen alfa-blokerlerin, kalsiyum kanal antagonistlerinin ya da nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların renal kolik ataklarını azalttığı, spontan taş düşüşünü kolaylaştırdığı ve üreter kateterleri nedeniyle ortaya çıkan semptomları iyileştirdiği bilinmektedir. Diğer taraftan bu ilaçların oral alımına bağlı gelişebilen sistemik yan etkiler, bu tedavilerin kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle, bazı ilaçların üreter içine retrograd yolla uygulanması, sistemik yan etkileri azaltabilecek faydalı bir tedavi alternatifi olabilir.

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin üreter düz kasları üzerindeki gevşetici etkisini gösteren deneysel çalışmalardan yola çıkan Liatsikos ve ark.'ları, vardenafilin üreter kontraktilesi ve insan üretelyal/mesane düz kas hücreleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir.

Radikal nefrektomi cerrahi materyallerinden alınan distal üreter segmenti ile organ banyosu çalışmaları yapan araştırmacılar ayrıca, radikal sistektomi materyallerinden elde ettikleri mesane duvarı örneklerinden hücre kültürü üretmişlerdir. Organ banyosunda vardenafilin üreter kontraktilesine etkisi, hücre kültürlerinde ise bu ilacın üretelyum ve mesane düz kas hücrelerindeki olası mitojenik /apoptotik etkileri araştırılmıştır.

LabChart yazılımı kullanılarak elde edilen histiogramlarda, tüm üreter örneklerinde KCl ile sağlanan kontraksiyonların vardenafil ile relakse olduğu izlenmiştir (10µM vardenafil uygulanması ile %30 düzeyinde). Üç farklı dozda vardenafile maruz bırakılan üretelyal ve mesane düz kas hücrelerinde ise, 24 saat sonunda büyüme ya da canlılık ölçümlerinde anlamlı

bir fark saptanmamıştır. Üretelyal hücrelerin sayılarında artan vardenafil dozuyla birlikte bir azalma eğilimi görülse de, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çevirmenlerin Yorumu

Vardenafil, özellikle erektil disfonksiyonunun medikal tedavisinde kullanılan bir PDE5 inhibitörüdür. İnsan vücudunda PDE enzimlerinin 11 izotipi saptanmış olup, farklı fonksiyonlardan sorumlu oldukları tespit edilmiştir. Bu enzimler, hücre dışı uyarıların hücre içi aktarımında rol oynayan siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımını gerçekleştirirler. PDE inhibisyonu sonucunda gerçekleşen hücre içi cAMP ve cGMP seviyelerindeki artış, düz kas relaksasyonu ile sonuçlanan bir dizi olayı tetikler. Vardenafil tarafından PDE5 inhibe edildiğinde de, hücre içi cGMP seviyeleri artar ve sitozolik kalsiyum seviyelerindeki azalma düz kaslarda gevşemeye neden olur. Sonuç olarak penis düz kaslarında gevşeme ve ereksiyon kalitesinde iyileşme gözlenir. Penisin yanı sıra trombositler, vasküler düz kas, beyin, akciğerler, kalp ve böbrekte de yaygın olarak bulunan PDE5 enziminin inhibisyonu pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, diyabetik nöropati ve Raynoud fenomeni gibi hastalıklarda da olumlu sonuçlara yol açtığı kaydedilmiştir.

PDE 1, 2 ve 4'ün üreterde varlığı daha önce gösterilmiştir. Bu izoenzimlerin inhibisyonu üreterde relaksasyona neden olduğu saptanmıştır (1). PDE4 ve PDE5 selektif inhibitörlerinden rolipram ve E4021'in insan üreterinde relaksasyona neden olduğu Kuhn ve ark.'ları tarafından kaydedilmiş, selektif PDE4 ve 5 inhibitörle-

rinin üreter taşları ve üreteral kolik tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (2). Yine sildenafil, vardenafil ve tadalafil ile yapılan organ banyosu çalışmalarında, bu ajanların üreter şeritleri üzerinde relaksasyona neden olduğu izlenmiştir. Gratzke ve ark.'ları doku gerginliğinin geri dönüşünün doz bağımlı olduğunu ve hücre içi habercisi olarak da cGMP'nin kullanıldığını saptamıştır (3).

Üriner sistem taş hastalığı insidansı tüm dünyada artış göstermektedir. Özellikle gelişmiş toplumlarda ileri görüntüleme tekniklerinin daha etkin kullanımı nedeniyle daha küçük boyutlu taşlar ile karşılaşılacaktır. Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde her geçen gün daha az invaziv yöntemlerin tercih edilmesi, özellikle üreter taşlarındaki medikal tedavinin başarısının yüksek ve maliyetinin düşük olması bu konuda yoğun çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Son zamanlarda sıklıkla tercih edilen endoskopik operasyonları takiben yerleştirilen üreteral stentlere bağlı gelişen üreteral kontraksiyonlar ve bunun neden olduğu ağrılı semptomlar hasta memnuniyetini azaltan en önemli problemlerden biridir. Gerek üriner taşları düşürmek, gerekse de üreteral stentlere bağlı semptomların azaltılması için yapılan çalışmalar, üreter fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni ajanların denenmesine yol açmıştır. PDE5 inhibitörünün üreterde relaksasyon yapması ve bu ilaçların güvenilirliğinin biliniyor olması, pek çok araştırmacının üreter koliği ve taşlarının tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin etkinliğine yönelik çalışmalar yapmasına neden olmuştur.

Literatürde PDE5 inhibitörlerinin üreter düz kasları üzerindeki etkilerini gösteren bazı çalışmalar olsa da; benzerlerinden farklı olarak bu çalışmada PDE5 inhibitörlerinin intraluminal uygulanmasının üreterde relaksasyona yol açtığı saptanmıştır. Bu bulgu, farmakolojik açıdan aktif madde salınımı yapan üreteral stentlerin geliştirilebilmesi açısından kayda değerdir. Üreteral stent üzerinden salgılanan vardenafilin stente bağlı semptomları azaltmada ya da üreter taşlarının düşmesinde ne derece etkili olacağına değerlendirileceği klinik çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

Vardenafilin intraluminal etkinliğinin kısa sürede ortaya çıkması özellikle endoskopik girişimlerde kullanım alanı bulması bakımından önemlidir. Üreteral

kontraksiyona bağlı enstrümantasyonun zor olduğu olgularda intraluminal vardenafil uygulaması sayesinde üst üriner sisteme ulaşmak hem daha kolay, hem de daha güvenli olabilir. Benzer şekilde üreteral kontraksiyonlar nedeniyle işlem sonrası üreterorenoskopun dışarı çekilmesi esnasında zorlanılan olgularda da intraluminal vardenafil uygulaması kullanım alanı bulabilir.

Bu çalışmanın bir diğer özelliği de, vardenafilin etkinliğine ek olarak güvenilirliğinin de değerlendirilmiş olmasıdır. İntraluminal uygulama ile sistemik yan etki gelişiminin önüne geçmek hedeflenmiş. Lokal ilaç uygulamaları sırasında sıklıkla karşılaşılan apoptozis ya da proliferasyon gelişimi araştırılmış, vardenafilin böyle etkileri olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak özetlenen makale, öncüllerinden farklı olarak üreterde intraluminal ilaç uygulamasının sonuçlarını değerlendirmiş ve vardenafilin bu yolla da etkili olduğunu göstermiştir. İntraluminal uygulamanın güvenilirliği de değerlendirilmiş ve vardenafilin lokal apoptozis ya da proliferasyona neden olmadığı tespit edilmiştir.

Çeviri:

Op. Dr. Emrah Yürük, Op. Dr. Ege Can Şerefioğlu,

Prof. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Kaynaklar

1. Stief CG, Taher A, Truss M, et al. Phosphodiesterase isoenzymes in human ureteral smooth muscle: Identification, characterization, and functional effects of various phosphodiesterase in vitro. *Urol Int* 1995; 55: 183-189.
2. Kuhn R, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Lietz B, Bischoff E, Schramm M, Jonas U. Relaxation of human ureteral smooth muscle in vitro by modulation of cyclic nucleotide dependent pathways. *Urol Res* 2000; 28: 110-115.
3. Gratzke C, Uckert S, Kedia G, Reich O, Schlenker B, Seitz M, Becker AJ, Stief CG. In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: A basic research approach. *Urol Res* 2007; 35: 49-54.