

Vardenafilin Kronik Kullanımının Rat Korpus Kavernozumundaki Etkileri

Effects of Chronic Usage of Vardenafil on Rat Corpus Cavernosum

Dr. Hamit Zafer AKSOY,^a
Dr. Atilla GÖR,^b
Dr. Ümit ÇOBANOĞLU,^c
Dr. Nuri İhsan KALYONCU^d

^aÜroloji Bölümü,
Fatih Devlet Hastanesi,
^bÜroloji AD,
^cPatoloji AD,
^dFarmakoloji AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 17.01.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 23.03.2010

*Bu çalışma 19. Ulusal Üroloji Kongresi 10-
(15 Haziran 2006, Antalya)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hamit Zafer AKSOY
Fatih Devlet Hastanesi,
Üroloji Bölümü, Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
hamitzaferaksoy@hotmail.com

ÖZET Amaç: Vardenafil erektil disfonksiyon tedavisinde kronik olarak kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörlerinin kronik kullanımının korpus kavernozum ve diğer organlardaki etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları farklıdır. Biz bu çalışmada kronik vardenafil kullanımının rat korpus kavernozumundaki histopatolojik etkilerini incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada 30 adet rat üç gruba ayrıldı (n= 10). Ratlar 10-12 haftalık ve 200 ± 30 gramdı. Bu ratlara plasebo, 0,5 mg/kg vardenafil, 2 mg/kg vardenafil haftada üç gün 4 hafta boyunca gavaj iğnesi ile verildi. Penisin orta kısmındaki penil dokular çıkarıldı ve Hemotoksilen Eosin ve Mason-Trikrom boyası ile boyandı. Elde edilen kesitler ışık mikroskop altında değerlendirildi ve derin dorsal arter ve ven duvar kalınlıkları, penil dorsal ven çapları ölçüldü. **Bulgular:** Işık mikroskopisinde yapılan incelemede görsel olarak gruplar arasında herhangi bir farklılık izlenmedi. Elde edilen ven ve arter duvar kalınlığı, ven çapları verileri Kruskal-Wallis testi kullanılarak istatistiksel olarak incelendi ve üç grup arasında tüm verilerde istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi. **Sonuç:** Yaptığımız çalışmada kronik vardenafil kullanımı rat korpus kavernozumunda herhangi bir histopatolojik farklılığa neden olmadı. Bu nedenle vardenafilin uzun süreli kullanımının korpus kavernozumda patolojik bir oluşuma yol açmayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Vardenafil; sertleşme bozukluğu; patoloji; penis

ABSTRACT Objective: Vardenafil can be used chronically for the treatment of erectile dysfunction. Results of any research about the effects of chronic usage of phosphodiesterase 5 inhibitor on corpus cavernosum and other organs are different. In this study, we aimed to investigate the histopathological effects of chronic usage of vardenafil on rat corpus cavernosum. **Material and Methods:** In this study, 30 male rats were divided into three groups (n= 10). Rats were 10-12-week-old and 200 ± 30 g. The rats were gavaged with placebo, 0,5 mg/kg vardenafil, 2 mg/kg vardenafil 3 days a week for 4 weeks. Penile tissue from the middle part of the penis was collected and stained with Haematoxylin-Eosin and Masson trichrome stain. Obtained sections were examined under light microscope and thickness of deep dorsal arterial and vein wall, penile dorsal vein diameters were measured. **Results:** In light microscope investigation any visual difference was not observed among groups. Obtained parameters of thickness of arteria wall and vein wall, penile dorsal vein diameters were analyzed with Kruskal-Wallis test for statistical evaluation and no differences were found between three groups in all parameters. **Conclusion:** In our study chronic usage of vardenafil did not cause any histopathological differences on rat corpus cavernosum. Therefore we conclude that vardenafil causes no pathological results related to its chronic usage on corpus cavernosum.

Key Words: Vardenafil; erectile dysfunction; pathology; penis

Türkiye Klinikleri J Urology 2010;1(2):31-5

Seksüel aktivite genel sağlık ve yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir. Erektile disfonksiyon (ED) oldukça yaygın bir hastalıktır. Erektile disfonksiyon cinsel aktivite için gerekli olan penis sertliğini başarma

ve/veya sürdürme yeteneğinde kalıcı bir eksiklik olarak tanımlanmaktadır.¹ ED ortaya çıkış sebebine göre organik, psikojenik ve karışık tip olarak sınıflandırılabilir. Hastaların büyük bir kısmı (%80) organik bir sebebe sahiptir.² ED'un psikolojik faktörler, kardiovasküler hastalıklar, diyabet mellitus, sigara, pelvis bölgesine travma ve büyük pelvik cerrahiler ile yakın ilişkili olduğu görülmektedir. Ayrıca ED antihipertansifler, diüretikler, antidepresanlar ve sentetik hormonlar gibi bazı ilaçlar tarafından etkilenebilmektedir.^{3,4} ED'un prevalansı yapılan çalışmalarda farklı olmakla beraber dünyada 150 milyon erkeğin ED'a sahip olduğu tahmin edilmektedir.³

Penil ereksiyon korpus kavernosumdaki düz kaslar ve onunla ilişkili arteriollerin relaksasyonu içeren hemodinamik bir durumdur.⁵ Seksüel uyarı sonucunda kavernöz sinir ve endotelial hücrelerden nitrik oksit salgılanır. Bu sitozolik enzim guanilat siklaz aracılığı ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretiminde artışa neden olur. Moleküler aşamaların sonucunda hücre içi kalsiyum seviyesi düşer ve kavernöz cisimlerdeki düz kas hücrelerinde relaksasyon oluşur. Penil kan akımı artar ve sinüzoidal boşluk genişler, venöz akım önlenir ve ereksiyon oluşur.⁶ Penil dokudaki cGMP büyük oranda siklik guanozin monofosfat fosfodiesteraz (PDE) tarafından metabolize edilir. PDE-5 penisdeki cGMP'nin hidrolitik aktivitesinden sorumlu en önemli enzimdir.^{7,8} Fosfodiesterazın inhibisyonu cGMP'ın artışına sebep olup, bu artış da düz kas relaksasyonunu artırarak penil ereksiyona katkı sağlamaktadır.

Günümüzde ED'lu hastaların tedavisinde ilk aşama farmakoterapotik ilaçlar PDE-5 inhibitörleridir.⁹ Sildenafil ilk PDE-5 inhibitörü olarak 1998'den beri kullanılmaktadır. Tadalafil ve vardenafil 2003'te kullanıma girmiştir. Gümüş ve ark. kronik sildenafil kullanımının ratlarda peniste konjektif doku artışına, düz kas ve kollejen liflerinin artışına sebep olduğunu tespit etmiş ve uzun süreli sildenafil kullanımının peniste fibrozis oluşma riskinde artışa sebep olacağı sonucuna varmışlardır.¹⁰ Kılınc ve ark. 4 haftalık sildenafil kullanımının dişi ratlarda klitoris ve vajende fibrokollejen doku artışı, kapillerde genişleme, bağ doku eleman-

larında artış, immatür kollajen fibrilleri tespit edilmiştir.¹¹ Schwartz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 6 aylık yüksek doz sildenafilin düz kas oranını artırdığını ve hastada oluşabilecek intrakorporal fibrozisi önlediğini tespit etmiştir.¹² Yapılan benzer çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Vardenafil ED kullanılan iyi tolere edilebilen ve yan etkisi az olan bir ajandır. Bununla birlikte uzun süreli vardenafil kullanımının penil korpus kavernosumdaki etkilerini tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada kronik vardenafil kullanımının rat corpus kavernosumundaki histopatolojik etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tez çalışması için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Bu çalışmada ortalama ağırlığı 200 ± 30 mg olan 30 adet erkek rat (10-12 haftalık Wistar rat) kullanıldı. Ratlar oda sıcaklığında özel bir kısıtlama olmadan takip edildi. Ratlar standart diyet ile beslendi ve 10 adet rattan oluşan 3 adet gruba randomize olarak bölündü. İlk grubun kontrol grubu olarak ayrıldı ve gavaj iğnesi ile plasebo (1 ml SF) verildi. İkinci gruba 0.5 mg/kg vardenafil ve üçüncü gruba 2 mg/kg vardenafil 1ml SF ile çözülmüş halde gavaj iğnesi ile haftada üç kez 4 hafta boyunca verildi. Çalışma esnasında birinci grupta 3 rat, üçüncü grupta 1 rat öldü.

Deneysel protokolünün sonunda ratlar eter ile öldürüldü. Penis orta kısımdaki penil dokular alındı. Ratlardan alınan penis örnekleri %10'luk nötral formaldehid içinde 1 gün tespit edildikten sonra alkol, ksilol ve parafin serilerinden geçirildi. Parafin bloklardan 4-5 µ kalınlığında kesitler alınarak hemotoksilen eosin ve Mason-Trikrom boyası ile boyandı. Kesitler Olympus BX-51 model ışık mikroskopunda değerlendirildi. Derin dorsal arter ve ven duvar kalınlıkları ile ven çapının ölçümü için Olympus oküler mikrometre kullanıldı. Ven çapı ölçülürken en geniş iki farklı çap dikkate alındı. Arter ve ven duvar kalınlığı ölçülürken duvarda saptanan en kalın bölge dikkate alındı. Elde edilen rakamsal parametreler Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında istatistiksel olarak farklı-

lık olup olmadığı incelendi. Ayrıca her iki grup parametreleri kendi aralarında Man-Whitney U testi kullanılarak incelendi.

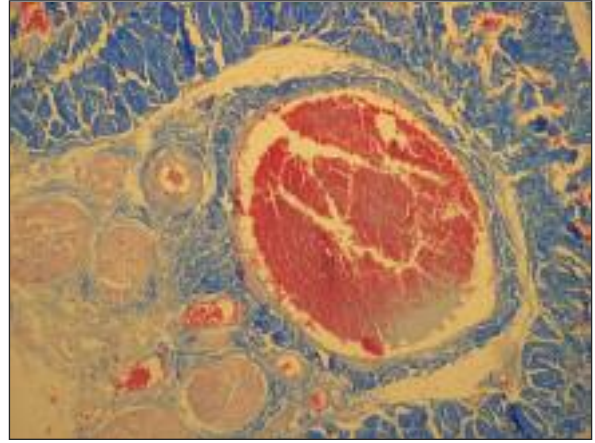
BULGULAR

Işık mikroskopisinde yapılan incelemede görsel olarak preparatlar arasında herhangi bir farklılık izlenmedi (Şekil 1). Bütün grupların elde edilen ven ve arter duvar kalınlığı ve ven çapları verileri Kruskal-Wallis testi kullanılarak istatistiksel olarak incelendi (Tablo 1). Kruskal-Wallis testinin sonucunda 3 grup arasında bütün parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Bunun üzerine grupların kendi aralarında fark olup olmadığını araştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel fark olup olmadığına bakıldı. İkili gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Vardenafil ED tedavisinde kullanılan iyi tolere edilen ve az yan etkiye sahip bir ajandır. Vardenafille bağlı en sık yan etkiler olarak baş ağrısı, ateş basması, rinit ve dispepsidir.¹³ Vardenafil ED tedavisinde kronik olarak kullanılabilir. Vardenafilin kronik kullanımının korpus kavernozum ve diğer organlardaki etkileri net değildir.

Yaptığımız çalışmada gruplar arasında görsel bir farklılık ve arter ve ven duvar kalınlığı, ven da-



ŞEKİL 1: Penil dokunun Masson-Trikrom boyasıyla elde edilmiş ışın mikroskopi görüntüsü (x100).

mar çapına ait verilerde istatistiksel bir farklılık tespit edilememiştir.

Schwartz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada radikal retropubik prostatektomiden sonra 6 ay boyunca verilen 100 mg sildanafilin düz kas oranını artırdığını ve hastada oluşabilecek intrakorporal fibrozisi önlediğini tespit edilmiştir.¹² Ferini ve ark. yaşlı ratlarda uzun süreli sildanafil tedavisinin venooklüziv disfonksiyonu düzelttiği ve yaşa bağlı fibrozis oluşumu ve düz kas kaybını geri döndürdüğünü ifade etmektedir.¹⁴ Kovanecz ve ark.nın yaptığı bir çalışmada kavernözal sinirin rezeke edildiği ratlarda uzun süreli sildanafil kullanımının kavernözal rezeksiyonun indüklediği korporal histolojik değişiklikleri önlediği ortaya konulmuş-

TABLE 1: Penil derin dorsal arter ve ven duvar kalınlıkları ile ven çaplarının boyutu (mm).

Ven duvar kalınlığı (mm)			Arter duvar kalınlığı (mm)			Ven çapı (mm)			Ven çapı (mm)		
plasebo	0.5 mg/kg	2 mg/kg	plasebo	0.5 mg/kg	2 mg/kg	plasebo	0.5 mg/kg	2 mg/kg	plasebo	0.5 mg/kg	2 mg/kg
0.3	0.1	0.2	0.2	0.3	0.2	6.7	8.2	7.8	4.9	8.2	5.2
0.1	0.3	0.15	0.2	0.2	0.2	9.8	6.3	5.2	8.0	5.3	4.0
0.25	0.1	0.1	0.15	0.2	0.15	4.2	7.2	8.6	1.1	6.6	12.0
0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	8.2	6.5	7.6	4.8	2.0	5.5
0.2	0.1	0.15	0.2	0.2	0.25	5.0	5.0	9.5	5.1	7.7	8.0
0.3	0.15	0.2	0.2	0.3	0.2	6.5	9.5	7.3	4.7	8.1	5.0
0.3	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	6.5	6.8	8.0	5.0	5.0	4.5
	0.15	0.35		0.2	0.15		6.6	5.9		5.0	3.2
	0.25	0.4		0.2	0.2		6.0	5.2		2.5	2.8
	0.3			0.2			4.0			5.2	

tur. Düz kas kaybını azalttığı ve venookluziv disfonksiyon önleği tespit edilmiştir.¹⁵ Yine Kovanecz ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada uzun süreli günlük tek doz tadalafil kullanımının kavernoza hasar sonrası oluşan korporal fibrozis ve venookluziv disfonksiyonu önlediğini ortaya koymuştur.¹⁶ Yapılan başka çalışmada uzun dönem oral yüksek doz vardenafil kullanımının rat modellerde Peyronie hastalığı benzeri fibrotik plak oluşumlarını azalttığı, kollajen/düz kas oranını ve kollajen III/I oranını, miyofibroblast ve TGF-β1 pozitif hücre sayısını azalttığı tespit edilmiştir.¹⁷ Ratlarda kavernoza sinir hasarından sonra uzun dönem vardenafil kullanımının venookluziv disfonksiyon ve fibrozisten koruduğunu ortaya koyulmuştur.¹⁸ Jarvi ve ark. altı aylık vardenafil kullanımının semen değerlerinde ve üreme hormonlarında herhangi bir farklılığa sebep olmadığını tespit etmiştir.¹⁹

Gümüş ve ark. kronik sildenafil kullanımının ratlarda peniste konnektive doku artışına, düz kas ve kollejen liflerinin artışına sebep olduğunu tespit edilmiştir. Sildenafil verilen grupta fibroblast artışı, damar yüzey alanlarının artışı, bazal membran kalınlığının artışı ve inmatür yeni kollejen fibrilleri tespit edilmiştir. Bütün bu değişiklikler, kronik sildenafil kullanımının penil fibrozis artışına sebep olabileceği düşüncesini araştırmacılarda oluşturmuştur.¹⁰ Kılınç ve ark.nın yaptığı bir çalışmada dişi ratlara 4 hafta boyunca haftada üç kez sildenafil verilmiş ve histopatolojik etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda klitoris ve vajende fibrokollejen doku artışı, kapillerde genişleme, bağ doku elemanlarında artış, inmatür kollajen fibrilleri tespit edilmiştir.¹¹

El-Galley ve ark. tarafından yapılan çalışmada sildenafil kullanan hastaların 2 yıl sonunda %48'inin sildenafil kullanımını bıraktığı bulun-

muştur. Bunun esas sebebi etkinliğin kaybolması olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında hastaların %37'sinin sildenafil dozunun yükselttiği çünkü etkisinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu sildenafil taşıflaksi etkisi olarak belirtilmiştir.²⁰ Christiansen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise 1 yılı aşkın süre sildenafil kullanımı araştırılmış ve bunların sadece %1'inde ilaç etkisinin azaldığı tespit edilmiştir.²¹ Yapılan başka bir çalışmada sildenafilin kronik kullanımının ereksiyon fonksiyonları üzerindeki etkileri ratlarda araştırılmış. 8 hafta boyunca sildenafil verilen ratların ereksiyon fonksiyonlarında herhangi bir azalma tespit edilmemiş, aksine asetilkolin ile uyarılmış endotelial relaksasyonda kontrol grubuna oranla artış tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda uzun süreli sildenafil kullanımının taşıflaksiye neden olmayacağı sonucuna varmışlardır.²² Yine Musicki ve ark. kronik sildenafil kullanımının rezistans oluşturmadığını ratlarda yaptıkları çalışmada ortaya koymuşlardır. Terapotik etkisi erektil yetersizliği olanda normal ereksiyon yeteneğine sahip olanlardan daha fazla tespit edilmiştir.²³

SONUÇ

Fosfodiesteraz-5 enzim inhibitörlerinin kronik kullanımının oluşturduğu etkiler yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar vermiştir. Bizim vardenafil ile yaptığımız çalışmada ise kronik vardenafil kullanımının herhangi bir histopatolojik etki oluşturmadığını tespit ettik. Bu nedenle vardenafilin uzun süreli kullanımının patolojik bir oluşuma yol açmayacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür

Çalışmamızdaki istatistik verileri için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalına verdiği destekten dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270(1):83-90.
2. Levine LA. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Am J Med* 2000;109 Suppl 9A:3S-12S.
3. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84(1):50-6.
4. Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr Rev* 2001;22(3):342-88.
5. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995;75(1):191-236.
6. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987;137(5):829-36.
7. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;8(2):47-52.
8. Yurdakul T, Güven S. [Erectile dysfunction physiology and physiopathology]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(38):15-9.
9. İnci K, Ergen A. The first line oral pharmacotherapy for the treatment of erectile dysfunction]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(38):26-33.
10. Gümüş B, Vatanserver HS, Müezzinoğlu T, Müftüoğlu S, Kaymaz F, Büyüksu C. Histopathological effects of sildenafil citrate on rat corpus cavernosum. *Acta Histochem* 2004;106(1):37-45.
11. Kiliç K, Gündüz Mİ, Gümüş BH, Vatanserver S, Kaymaz F. Ultrastructural effect of sildenafil citrate on corpus cavernosum and other genital organs in female rats. *Asian J Androl* 2003;5(1):37-41.
12. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):771-4.
13. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001;13(4):192-9.
14. Ferrini MG, Kovanez I, Sanchez S, Vernet D, Davila HH, Rajfer J, et al. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod* 2007;76(5):915-23.
15. Kovanez I, Rambhatla A, Ferrini M, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Long-term continuous sildenafil treatment ameliorates corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by cavernosal nerve resection in rats. *Int J Impot Res* 2008;20(2):202-12.
16. Kovanez I, Rambhatla A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008;101(2):203-10.
17. Ferrini MG, Kovanez I, Nolzco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006;97(3):625-33.
18. Ferrini MG, Davila HH, Kovanez I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology* 2006;68(2):429-35.
19. Jarvi K, Dula E, Dreihobl M, Pryor J, Shapiro J, Seger M. Daily vardenafil for 6 months has no detrimental effects on semen characteristics or reproductive hormones in men with normal baseline levels. *J Urol* 2008;179(3):1060-5.
20. El-Galley R, Rutland H, Talic R, Keane T, Clark H. Long-term efficacy of sildenafil and tachyphylaxis effect. *J Urol* 2001;166(3):927-31.
21. Christiansen E, Guirguis WR, Cox D, Osterloh IH; Sildenafil Multicentre Study Group. Long-term efficacy and safety of oral Viagra (sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction and the effect of randomised treatment withdrawal. *Int J Impot Res* 2000;12(3):177-82.
22. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabé J, Burgess G, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol* 2005;47(1):87-91.
23. Musicki B, Champion HC, Becker RE, Kramer MF, Liu T, Sezen SF, et al. In vivo analysis of chronic phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil in penile erectile tissues: no tachyphylaxis effect. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1493-6.