

Bir transforming growth factor- β 1 antagonist peptid olarak p144'ün sildenafil ile sinerjisi ve diyabetik ratlardaki kavernozaal fibrozisin iyileşmesi yolu ile erektil cevabın artışı

Wen J L, Hao W, Juan Z, Bao L, Jun Z.
J Sex Med 2013; 10: 2942–2951.

Diyabetli hastalar, ciddi erektil disfonksiyon (ED) sergilerler ve oral fosfodiesteraz tedavisine cevapları yetersizdir. Korpus kavernozaumdaki kollajen artışının ve düz kas miktarındaki azalışın diyabete bağlı ED mekanizmasındaki önemi ve transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1) in korpus kavernozaumdaki yapısal değişikliklerden sorumlu etkin fibrotik bir faktör olduğu ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada diyabetik ED de TGF- β 1'in ve alt yollarının aktive olup olmadığını, TGF- β 1 ve alt yollarının aktivasyonu ile kavernozaal yapılarıdaki anormalliklerden dolayı PDE5 in azalmış etkisinden sorumlu olup olmadığını ve erektil cevapta sildenafil ile P144'ün sinerjik etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Sekiz haftalık 250-290 gr ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley ratları beş deneysel gruba randomize edildiler. 1-Normal kontrol grubu, 2-Diyabetik grup, 3-P144 ile tedavi edilen diyabetik grup, 4-Sildenafil ile tedavi edilen grup ve 5-Sildenafil ve P144 kombinasyonu ile tedavi edilen diyabetik grup.

Diyabet intraperitoneal tek doz 50 mg/kg streptozotocin ile uyarılırken kontrol grubuna 0.1 mol/L, pH 4.5 citrate buffer solüsyonu verildi. Altı hafta diyabet indüksiyonundan sonra her bir grup sırasıyla 4 hafta boyunca tedavi aldı. Bundan sonra bütün sıçanlara erektil fonksiyon değerlendirmesi yapıldı.

Kavernöz sinir uyarılmasına cevaben intrakavernözal basınç (ICP) ve ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) erektil fonksiyon değerlendirilmesinde kullanıldı. Erektil cevabın değerlendirilmesinden sonra kavernozaometri uygulandı.

Histolojik ve immunohistokimyasal analiz düz kas/kollajen oranının ve korpus kavernozaumdaki düz kas içeriğinin kontrol grubuna göre tedavi edilmemiş ratlarda

önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. P144 ile tedavi edilen diyabetik ratlardaki düz kas/ kollajen oranı ve düz kas içeriği kontrol grubu seviyelerine ulaşamamasına rağmen anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sildenafil ayrıca bu değişikliklerde önemli ilerlemeler sağlamış fakat bu etki P144 dekenden düşük kalmıştır. Kombine tedavi bu histolojik değişikliklerde sinerjik etki sağlamıştır.

Bu çalışmanın asıl bulgusu diyabete bağlı ED de sildenafilin düşük etkisinin en azından kısmen korpus kavernozaumdaki yapısal anormallikten kaynaklanan venöz kaçakta sildenafilin zayıf supresif etkisinden kaynaklandığıdır. Sildenafil ya da P144 tek başına, diyabete bağlı ED tedavisinde yetersizdir ve bu ikisinin kombinasyonu yapısal bütünlük için en iyi tedavi etkisini sağlar. Kombinasyon tedavisinde amaç kan girişini arttırmak ve kavernoza düz kasları gevşeterek venöz kaçığın azaltılması ve eş zamanlı yapısal bütünlüğü devam ettirmek olmalıdır.

Sonuç olarak; korpus kavernozaumdaki TGF- β 1 in ve onun Smad ve non-Smad sinyal yolağı aşırı aktivasyonu kavernozaal fibrozis ve CVOD nedeni ile diyabete bağlı ED nin patogeneğinde rol alır. Sildenafil bu moleküler ve histolojik olayları bastırmak için düşük etkili kalmıştır ve P144 ile kombinasyon tedavisi bu değişimleri etkili bir şekilde düzeltmiştir. Bu sonuçlar diyabet ile uyarılmış ED ve patofizyolojiyi anlamamıza sağladığı katkının yanı sıra ileri tedavilerin geliştirilmesine yeni bir bakış açısı sağlayacaktır.

Çeviri

Uzm. Dr. H. N. Göksel Göktuğ,

Prof. Dr. M. Abdurrahim İmamoğlu

SB Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Üroloji Kliniği, Dışkapı, Ankara