

# Rat modelinde kalsiyum kanal blokörü ve anjiyotensin 2 reseptör blokörünün hipertansiyon ilişkili erektil disfonksiyon üzerine etkisi

Shimizu S, Tsounapi P, Honda M, et al.  
Biomed Res 2014; 35: 215-21

Vasküler erektil disfonksiyon (ED) gelişiminde de en önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon vasküler yapıları etkileyip patolojik değişiklikler yaparak kan akımını azaltabilir. ED, hipertansif olgularda normotansif olgulara göre daha fazla görülmektedir. ED'nin derecesi hipertansiyonun süresine bağlıdır. Klinik çalışmalarda, normal popülasyonda %9.6 olan ED'nin hipertansif olgularda %30 olduğu anlaşılmaktadır. Hipertansiyon ilişkili ED'de antihipertansif tedaviler kan akımını düşürmek ve kavernoza dokuyu korumak için gereklidir.

Klinik çalışmalarda eski antihipertansiflerden olan diüretikler ve betaadrenoreseptör blokörlerin ED üzerine olumsuz etkileri olduğu görülmüştür. Öte yandan, yeni jenerasyon ilaçlar nötral ya da olumlu etki oluşturmaktadır. Daha önceki çalışmalar anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) kan basıncı düşürülmesinin ötesinde yararlı olduğunu göstermiştir. Buna göre, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS) ED'de önemli role sahiptir. Anjiyotensin 2, RAA sisteminin aktif ürünü olup vazokonstriksiyon ve endotelial disfonksiyonu reaktif oksijen radikalleri ile eikozonoidleri arttırarak yapmaktadır. Anjiyotensin 2, peniste vasküler değişiklik ve hipertansiyon ilişkili olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. İlginç olarak, kavernoza plazma anjiyotensin 2 seviyelerinin ED'li olgularda kontrollere göre yüksek olduğu belirtilmektedir. Spontan hipertansif ratlar (SHR) hipertansiyon kaynaklı ED modelinde kullanılmışlardır. Olmesartan medoksomil, yeni ARB olup anjiyotensin reseptörleri için daha efektiftir. Sunulan bu çalışmada, ARB olmesartanın SHR'da hipertansiyon ilişkili ED'deki penil disfonksiyonun değerlendirilmesi araştırılmıştır. Ayrıca antihipertansif ilaçlardaki farklılığı saptamak için olmesartan ile kalsiyum kanal blokörü nifedipin SHR'da karşılaştırılmıştır.

Altı haftalık ratlar çalışmaya alınmışlardır. Kontrol grubu olarak %0.5 metilsellüloz ile beslenen ratlar alınmışlardır. Spontan hipertansif ratlar ise günde 1-3 mg /

kg oral olmesartan ile tedavi edilmişlerdir. Yine SHR'lar nifedipin 30 mg/kg ile oral olarak tedavi edilmişlerdir. Çalışmada 6 haftalık tedavinin sonunda kan basıncı ve kalp hızları anestezi uygulanmadan saptanmıştır. Çalışmanın sonunda ratlar sakrifiye edilmişlerdir. İzole penis dokuları organ banyoları için kullanılmıştır. Doku cGMP, malondialdehit (MDA) konsantrasyonları ile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve nöronal NOS mRNA'ların ekspresyonları değerlendirilmiştir. SHR'da çalışma süresinin sonunda vücut kitle indeksi, penis ağırlığı ve kalp hızı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Olmesartan ile tedavi edilen SHR'da bu parametreler değişmemiştir. Ancak nifedipin ile tedavi edilenlerde vücut kütlesi ile penis ağırlığı değişmemesine rağmen kontrol grubuna göre kalp hızı parsiyel olarak artmıştır. Kontrol grubuna göre SHR grubunda sistolik, ortalama ve diastolik basınçlar yüksek saptanmıştır. Nifedipin ve olmesartan tedavileri basınçları anlamlı olarak düşürmüştür. Penil dokularda nörepinefrin ile indüklenen kontraksiyon cevabı kontrollere göre SHR'da artmıştır. Olmesartan tedavisi SHR'lara göre hiperkontraktiliteyi azaltmıştır. Benzer etki nifedipinde de tespit edilmiştir. Nörepinefrin ile kontrakte hale getirilmiş yapılarda relaksasyon doza bağlı olarak saptanmıştır. Yüksek doz olmesartan ve nifedipin relaksasyonu arttırmıştır. Penil cGMP seviyeleri kontrol grubuna kıyasla SHR'da azalmıştır. Nifedipin ve olmesartan tedavisi sonrası cGMP konsantrasyonları SHR'lara kıyasla anlamlı olarak artmıştır. SHR grubunda MDA seviyesi penil dokuda kontrollere göre artmıştır. Yüksek doz olmesartan tedavisi SHR grubuna kıyasla MDA konsantrasyonlarını düzeltmiştir. Ancak, aynı etki nifedipinde görülmemiştir. Benzer şekilde eNOS ve nNOS SHR grubunda kontroller göre azalmış olup olmesartan eNOS ve nNOS mRNA seviyelerini arttırmıştır. Aynı etki nifedipinde görülmemiştir. Sunulan bu çalışmada, ilk kez olmesartanın penil dokular üzerine olan etkileri incelenmiş olup lokal olarak penis endotelial hü-

releri ile düz kaslarında üretilip sekrete edilen anjiyotensin 2'nin kavernozaal düz kaslarda hipertansiyon ilişkili ED'ye neden olması dolayısı ile ED'li hipertansif olgularda ilk sırada düşünülmesi gereken tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir.

**Çeviri**

**Prof. Dr. Fikret Erdemir**

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı**