

Fosfodiesteraz tip 4 inhibitörü rolipramın domuz ve insan mesane boynundaki güçlü relaksasyonu

Ribeiro AS, Fernandes VS, Martínez-Sáenz A, et al.
J Sex Med 2014; 11: 930-41

Fosfodiesterazlar, cAMP/protein kinaz ve cGMP/protein kinaz sinyal yollarında temel komponentlerdir. Fosfodiesterazların inhibisyonu hücre içi cAMP ve cGMP konsantrasyonlarında büyük artışlara yol açmakta ve bu durum da düz kas relaksasyonu ile sonuçlanmaktadır. Toplam 11 tane olan PDE enzimlerinden PDE4, PDE7 ve PDE8 ailesi sepsifik olarak cAMP'yi hidrolize etmektedir.

PDE4 ekspresyonu ile PDE4 inhibitörü olan rolipramın vasküler ve visseral yapılarıdaki etkileri pek çok çalışmada araştırılmıştır. PDE4 insan umbilikal ve kavernozaal arterlerinde yer almaktadır. 5-HT ile kontraksiyon oluşturulan insan umbilikal ve sığır pulmoner arterlerinde rolipramın relaksasyon yapıcı etkisi gösterilmiştir. PDE4 insan prostat düz kaslarında da gösterilmiştir. Prostat ile birlikte insan kavernozaal dokusu ve seminal vezikülde noradrenalin ile oluşturulmuş kontraksiyonlarda rolipramın relaksan etkinliği gösterilmiştir.

cAMP sinyal yolunun mesane kontraktilesinin düzenlenmesinde önemli bir yapı olduğu bilinmektedir. cAMP protein kinaz A (PKA) aracılığı ile potasyum (K) ve kalsiyum (Ca) kanallarındaki aktiviteleri hedef alarak miyozit eksitabilite ve kontraktilesini düşürmektedir. cAMP ve cGMP yolları detrusor ve üretrada önemli roller oynamaktadır. Buna göre PDE4 ve PDE5 inhibitörleri aşırı aktif mesane ve alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) giderilmesinde önerilmiştir.

Mesane boynu idrar atımının bir parçasıdır ve işeme fazında NO ile non-NO mediatörleri (hidrojen sülfid, ATP ve peptidler) inhibitör mekanizmada rol oynarlar. Mesane boynundaki düz kasların işeme fazındaki rollerini ve mekanizmalarını bilmek AÜSS gibi patolojilerin tedavisinde önemli olacaktır. Sildenafil, vardenafil ve tadalafil gibi PDE5 inhibitörleri AÜSS, erektil disfonksiyon ve benign prostatik hiperplazili (BPH) olgularda semptomları düzeltmektedir. Bu düzelmeyi de cGMP sinyal yolu üzerinden ya da mesane, üretra veya prostata gelen afferent inputu

modifiye ederek yapmaktadır. PDE4 inhibitörlerinin mesane idrar atım bölgesindeki düz kas üzerine olan etkisi ile ilişkili zayıf bilgiler bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı domuz ve insan mesane boynunda PDE4 ekspresyonu ile PDE4 inhibitörü rolipramın relaksasyon yapıcı etkisini değerlendirmektir.

İnsan örnekleri 50, 30 ve 43 yaşlarında olup trafik kazası ve serebrovasküler olay nedeniyle yaşamını kaybetmiş 3 donörden alınmıştır. Bu çalışmada, insan ve domuz mesane boynu düz kaslarında PDE4 ekspresyonunun yaygın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, düz kas liflerine paralel giden sinir lifleri içinde olduğu da gösterilmiştir. PDE4 inhibitörü olan rolipramın ve PDE5 inhibitörleri olan sildenafil, vardenafilin domuz mesane boynu örneklerinde sırasıyla rolipram>sildenafil>vardenafil olacak şekilde doza bağlı olmak üzere relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir. Urotelyum çıplaklaştırılmış ya da intakt doku örneklerinde rolipram benzer relaksasyonlara neden olmuştur. Adenilat siklaz aktivatörü forskolin konsantrasyon ilişkili relaksasyonları sağlarken selektif PKA inhibitörü KT5720, etkileri azaltmıştır. Potasyum tarafından zenginleştirilmiş fizyolojik salin ile kontraksiyon oluşturulan doku örneklerinde rolipramın yapmış olduğu relaksasyon fenilefrin ile stimüle edilen yapılara göre daha düşük olarak saptanmıştır. K+ aktive edici Ca+ kanalları, nöronal voltaj bağımlı Ca+ kanalları, NO ve hidrojen sülfid sentaz gibi yapıların inhibisyonu, rolipram cevabını düşürmüştür.

Domuzda rolipramın indüklediği cevap BKca ve IKca'ı içeren PKA kanal aktivasyonu ve desensitizasyon ilişkili mekanizmalar yoluyla oluşturulmuştur. Bu relaksasyon ayrıca, nöronal NO ve H₂S salınımı ile de olmaktadır. Bu çalışmanın sonunda araştırmacılar PDE4'ün detrusor ve prostat düz kaslarında bulunmasının alt üriner sistem yakınmalarında rolünün olduğunu ve bu çalışma ile de insan mesane boynu düz kaslarında da gösterdiklerini belirtmişlerdir. Burada, domuz mesane boynunda solubl gu-

anilat siklaz inhibitörü olan ODQ verilmesinin rolipramın relaksan etkisini azaltmada yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Buna göre PDE4'ün selektif blokajının guanilat siklaz bağımsız mekanizmayla relaksasyon sağladığı belirtilmektedir. PDE4, cAMP'yi sepsifik olarak hidrolize etmektedir ve cAMP/PKA sinyali ise mesane düz kas tonusunun ayarlanmasında esastır. Bu çalışmada, PDE4 inhibisyonunun cAMP/PKA aracılığı ile düz kas relaksasyonu yaptığı gösterilmiştir. Yine KATP ve SKCa ilişkili K kanallarından ziyade BKCa ve IKCa kanal inhibisyonunun rolipramın relaksasyonlarını düşürdüğü dolayısıyla mekanizmada önemli oldukları bildirilmektedir. PDE5 inhibitörlerinin alfa blokörlerle kombinasyonunun çalışmalarda mesane boynunda nörojenik blokajı önlediği ortaya konulmuştur. Bu durumun PDE5 inhibitörlerinin nörotransmisyonunda önemli olduğunu göstermesi açısından önemli olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, nöronal kanal inhibitörü verilmesinin rolipram cevabını azalttığı bunun da nöronal modülasyonda

pozitif rolünün olduğunu düşündürdüğü belirtilmektedir. Yine intramural nitrik oksit (NO) ve H₂S salınımının mesane boynunda PDE4'ün sinir liflerine paralel uzanmasının cevabı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Sonuç olarak, PDE4'ün domuz ve insan mesane boynunda varlığı gösterilmiş olup PDE4 inhibitörü rolipramın PDE5 inhibitörlerinden daha potent olarak düz kas relaksasyonu yaptığı ortaya konulmuştur. Yine domuzda, rolipramın ortaya çıkardığı relaksasyonların BKCa ve IKCa'ü içeren kanal aktivasyonu ve Ca desensitizasyonu ile ilişkili mekanizmalar aracılığı ile olduğu gösterilmiştir. Bu relaksasyonların bir kısmının ise mesane boynundaki sinirlerden NO ve H₂S salınımı desteği ile olduğu gösterilmiştir.

Çeviri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

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