

# Diyabetli hastalarda ereksiyon başarısızlığını düzeltmede kalsiyum ile aktive klorür kanalının engellenmesi imkânı

Lau LC and Adaikan PG

Int J Impot Res 2014; 26, 151–155

Diyabetes mellitus erektil disfonksiyon (ED) gelişiminde major risk faktörüdür. Bu risk non-diyabetik bireylerde erken yaşta ED görülme oranlarına bakıldığında, diyabetiklerde 3 kat artmış görülmektedir. Dahası diyabetik bireyler PDE-5 inhibitöründen daha az fayda görmektedir.

Penil ereksiyon kompleks bir hemodinamik süreçtir. Korpus kavernozum ve onun arteriollerindeki nörovasküler mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Primer nörotransmitter etkiyi nitrik oksit yapmaktadır. Diyabete bağlı ED'de patogenezi çok faktörlüdür. Vasküler yapılar, sinirler, düz kas ve penisin metabolik fonksiyonları etkilenmektedir. Diyabetik korpus kavernozumdaki vazodilatör mekanizmadaki bozukluğun gelişiminde; kavernozaal hiperkontraktilite, ona bağlı penil kan akımı desteğinde azalma, sempatik aktivitede artma, endotelin-1 gibi vazokonstriktör mediatör reseptörler ekspresyonunda artma, vazokonstriktör cevapta artış, endotelial nitrik oksit sentezini baskılayan protein kinaz C ve RhoA/Rho kinaz içeren kalsiyum duyarlı yolak kaskatlarında up-regülasyon rol oynamaktadır. Kalsiyum ile aktive olan klor akımı, kavernozaal tonus ve kontraktiliteyi düzenleyen önemli bir eksitatör mekanizmadır. Diyabetik bireylerde bozulmuş endotelial fonksiyon ve azalmış nitrik oksit üretimi, kalsiyum ile aktive olan klor akımını artırmakta, bu da normal erektil fizyolojiyi bozmaktadır.

Kalsiyum ile aktive klor kanallarının (CaCC) blokerleri olan niflumik asit (NFA) ve anthracene-9-carboxylic acid (A9C) sağlıklı korpus kavernozum dokusunda potansiyel erektojenik ajanlar olarak gösterilse de, diyabetli hastalarda CaCC inhibitörlerinin farmakolojik etkileri net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada NFA ve A9C'nin doğrudan

kas gevşetici özelliği, kontraksiyon ve nitrojenik relaksasyon etkileri ile elektriksel alan stimülasyonu üzerinden, normal sağlıklı ve 16 haftalık diyabetli tavşanlarda kıyaslanmıştır. Ortalama kan glukoz değerleri intravenöz bolus alloxan uygulaması ile uygulanmayan tavşanlara göre 3 kat artmıştır. ( $21.9 \pm 0.5$  mmol/l ve  $7.1 \pm 0.2$  mmol/l;  $p=0.05$ ). Bu etki kullanılarak 5 tavşandan oluşan diyabetik bir grup oluşturulmuştur, kontrol grubunda ise diyabetik özellik göstermeyen 7 tavşan yer almıştır.

Diyabetik tavşanlarda korpus kavernozumun nörojenik kontraksiyonunun inhibisyonu ile noradrenalin ile indüklenmiş kavernozumda konsantrasyon bağımlı relaksasyon sağlama açısından NFA ve A9C'nin etkinliği arasında belirgin değişiklikler saptanmamıştır. Nitrojenik geçişi artırmada NFA (100 mM) ve A9C (1 mM) 'nin etkinliği diyabetik tavşanlarda olumsuz etkilenmemiştir. Diyabetik tavşanlarda A9C uygulaması, korpus kavernozum içerisinde dikkate değer biçimde nitrojenik relaksasyon yanıtını %10.6–36.6 oranında artırmıştır. Non-diyabetik kontrol grubunda ise bu oran %0.8–5.1 oranında artırmıştır. A9C uygulamasında CaCC duyarlılığı, diyabetik korpus kavernozum dokusunda artmış görülmektedir.

Diyabet ile ilişkili ED'de CaCC aktivitesinin inhibisyonu, korpus kavernozumda dengenin antierektil/kontraktil mekanizma yerine proerektil/relakte mekanizma lehine değişmesini sağlayarak kavernozum relaksasyonu üzerine fayda sağlayacağı görülmektedir.

## Çeviri

Uzm. Dr. Fatih Hızlı, Dr. İsmail Selvi

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği