

SİLDENAFİL SİTRATIN BEYİN PERFÜZYONU ÜZERİNE ETKİSİ THE EFFECT OF SILDENAFIL CITRATE ON BRAIN PERFUSION

Serpil ERDOĞAN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, AYDIN

ABSTRACT

Introduction: Sildenafil citrate (Sc), a selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-hydrolyzing phosphodiesterase 5 (PDE5), is the first oral medication proven effective in the treatment of erectile dysfunction (ED). Data from resources support the proposal that enhancement of penile erection by Sc in patients with ED involves potentialisation of the nitric oxid (NO) stimulated cGMP during sexual stimulation. However, whether it has any effect on the brain function is not clear. In this study the effect of Sc on the brain perfusion was evaluated. Sixty-four year old man with headache localized on the frontal area was referred for regional cerebral blood flow (rCBF) 99m-technetium-hexamethylpropyleneamine oxime (Tc99m-HMPAO) single photon emission computerized tomography (SPECT). He had erectile dysfunction secondary to prostatectomy and had been using Sc for last 2 years. Brain MRI findings were normal. Brain SPECT studies at two different occasions were studied. At the first step, a baseline (Sc-) Tc99m-HMPAO SPECT study was performed. After one week, brain perfusion SPECT was repeated 1 hour after oral administration of 50 mg Sc (Sc+). SPECT images were visually analyzed. Minimal perfusion defect was observed on left frontoparietal cortical area. In Sc+ study, prominent increased Tc99m-HMPAO uptake in right nucleus lentiformis and decreased activity uptake on the right thalamus relative to left and Sc- study was observed. Perfusion defect on the left frontoparietal cortical area in Sc+ study was much more prominent than the defect observed on Sc- study. In rCBF SPECT study performed after the drug administration, a quite prominent radioactivity accumulation was observed on the nasal area which was an indication of dilatation in the extracerebral arteries. In conclusion, alteration on the brain perfusion at the time of maximal effect of drug suggests that Sc has an effect on brain perfusion in addition to its effect of increasing the perfusion locally in the corpus cavernosa. Visualisation of nasal congestion supports this idea too. Similar studies will be valuable for physio-anatomical mapping of brain related with sexual functions.

Key words: Sildenafil citrate, erectil dysfunction, Tc99m HMPAO brain perfusion SPECT

ÖZET

Sildenafil sitrat (SS), siklik-guanozin monofosfatı (sGMP) hidrolize eden fosfodiesteraz 5 (PDE5) enziminin selektif inhibitörüdür. Erektıl disfonksiyon (ED) tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilk oral preparattır. Araştırma sonuçları, ED'li hastalarda SS'nin oluşturduğu penil ereksiyondaki artışın, seksüel stimülasyon sırasında oluşan sGMP'nin stimüle ettiği nitrik oksidin potansiyalize edilmesine bağlı olduğu önerisini desteklemektedir. Fakat beyin perfüzyonu üzerine etkisinin olup olmadığı çok açık değildir. Bu çalışmada SS'nin beyin perfüzyonuna etkisi değerlendirilmiştir. Frontal bölgede lokalize baş ağrısı şikayeti olan 64 yaşındaki erkek hastaya 99m-teknetyum heksametilpropilaminoksim (Tc99m HMPAO) tek foton emisyon bilsarlı tomografi (SPECT) ile bölgesel beyin kan akımı (rCBF) çalışması yapılması istendi. Hastanın beyin MRI çalışması normaldi. İki farklı durumda beyin perfüzyon çalışması yapıldı. Önce, birinci basamakta SS verilmeksizin beyin perfüzyon sintigrafisi çalışıldı (SS-). Bir hafta sonra 50mg oral SS verildikten 1 saat sonra beyin SPECT çalışması tekrar edildi (SS+). Elde edilen transaksial kesitler görsel olarak değerlendirildi. SS- çalışmada sol frontoparietal kortikal alanda perfüzyon defekti izlendi. SS+ çalışmada sağ nükleus lentiformiste Tc99m HMPAO tutulumunda artış, sağ talamusta ise simetrigine ve SS- çalışmaya oranla belirgin perfüzyon azalması izlendi. SS+ çalışmada sol frontoparietal kortikal bölgedeki perfüzyon azalması SS- çalışmadakine oranla daha belirgin idi. SS+ rCBF SPECT çalışmasında nazal bölgede, ekstraserebral arter dilatasyonunun belirtisi olan, belirgin radyoaktivite akümüasyonu izlenmiştir. Sonuç olarak, SS'nin maksimum etkisinin görüldüğü 1. saatteki rCBF değişiklikleri, SS'nin korpus kavernoza lokal perfüzyon artışı etkisine ek olarak beyin perfüzyonu üzerinde de etkisinin olduğunu göstermektedir. Nazal konjesyonun görünlmesi bu fikri desteklemektedir. Benzer çalışmalar, beyin seksüel fonksiyonlar ile ilgili fizyo-anatomik haritalamasının yapılabilmesi için değerli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sildenafil sitrat, Erektıl disfonksiyon, Tc99m HMPAO beyin SPECT

GİRİŞ

Sildenafil sitrat, sGMP hidrolize eden PDE5'in selektif inhibitörü ve ED tedavisinde et-

kinliği kanıtlanmış ilk oral preparattır. Araştırma sonuçları, erektıl disfonksiyonlu hastalarda SS'-nin oluşturduğu penil ereksiyondaki artışın, sek-

Dergiye Geliş Tarihi: 30.06.2004

Yayına Kabul Tarihi: 04.11.2004

süel stimülasyon sırasında oluşan sGMP'nin stimüle ettiği nitrik oksidin potansiyalize edilmesine bağlı olduğunu göstermekte birlikte beyin perfüzyonu üzerine etkisinin olup olmadığı çok açık değildir¹. Bu çalışmada, prostatektomiye sekonder erektil disfonksiyon gelişimi nedeni ile son 2 yıldır SS kullanan ve frontal bölgede lokalize baş ağrısı şikayeti nedeniyle Tc99m-HMPAO beyin perfüzyon SPECT araştırması planlanan 64 yaşındaki erkek hasta sunulmuştur.

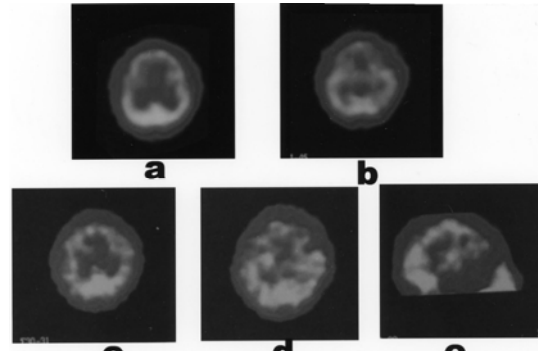
OLGU SUNUMU

64 yaşındaki erkek hasta frontal bölgede lokalize baş ağrısı şikayeti nedeni ile Tc99m-HMPAO beyin perfüzyon SPECT çalışması için kliniğimize sevk edildi. Hastanın alınan anamnezinde prostatektomiye sekonder erektil disfonksiyon nedeni ile son iki yıldır SS kullanmakta olduğu öğrenildi. Hastanın beyin MRI bulguları normaldi. İki farklı durumda beyin perfüzyon çalışması yapıldı. İlk aşamada, baseline (SS-) Tc99m-HMPAO SPECT çalışması yapıldı. Bir hafta sonra, 50 mg SS oral verildikten (SS+) bir saat sonra 25mCi Tc99m HMPAO enjeksiyonu yapılarak beyin perfüzyon SPECT çalışması tekrarlandı. Elde edilen transaksial kesitler görsel olarak değerlendirildi. SS- çalışmada sağ nükleus lentiformis ve sağ talamusta sola oranla minimal perfüzyon azalması ve sol frontotemporal bölgede minimal perfüzyon defekti izlendi (Resim 1a, 1b). SS+ çalışmada, Tc99m-HMPAO tutulumunda sağ nükleus lentiformisde belirgin artış, sağ talamusta sola ve SS- çalışmaya oranla belirgin azalma izlendi (Resim 1c). Sol frontokortikal bölgedeki perfüzyon defekti SS+ çalışmada daha belirgin olarak izlendi (Resim 1d). SS+ çalışmada nazal bölgede, ekstraserebral arter dilatasyonuna işaret eden belirgin radyoaktivite akümülasyonu gözlemlendi (Resim 1e).

TARTIŞMA

Tc99m-HMPAO, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen lipofilik bir radyofarmasötiktir. Intravenöz enjeksiyondan sonra beyindeki dağılımı beyin perfüzyonu ile orantılıdır². SS'nin açık durumunda maksimum kan konsantrasyonuna 1. saatte ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur³. Bu nedenle, SS'nin oral alımından 1 saat sonra verilen Tc99m-HMPAO'nun, SS'nin oluşturabileceği beyin perfüzyon değişikliğine orantılı olarak beyin dokusunda tutulacağı öngörülebilir.

Bizim çalışmamızda, ilacın etkinliğinin maksimum olduğu zamanda beyin perfüzyonunda izlenen değişiklikler SS'nin korpus kavernoza düz kaslarında relaksasyon etkisine ek olarak beyin perfüzyonunda değişiklikler oluşturabileceğini de düşündürmektedir. Bu etkinin PDE5 izoenzimi etkisi ile gerçekleştiğini söyleyebilmek sadece bu çalışma ile mümkün değildir. Fakat, bu ilacın posfodiesteraz enziminin izotipleri üzerinden etkili olarak sistemik ve lokal etkiler gösterebileceği düşünülebilir. Nazal bölgede konjesyon bulgularının izlenmiş olması bu fikri desteklemektedir.



Resim 1. a: SS- çalışmada sağ nükleus lentiformis ve sağ talamusta minimal perfüzyon azalması. **b:** SS- çalışmada sol frontotemporal bölge perfüzyonunda minimal azalma. **c:** SS+ çalışma, sağ nükleus lentiformis perfüzyonunda artış, sağ talamusta sola ve SS- çalışmadakine oranla belirgin azalma. **d:** SS+ çalışmada sol frontotemporal bölgede perfüzyon defekti. **e:** SS+ çalışma, nazal bölgede belirgin radyoaktivite akümülasyonu

Sonuç olarak; aktivasyon çalışması olarak nitelendirilebilen bu çalışmamız, rCBF SPECT çalışmalarının, beyin seksüel fonksiyonlar ile ilgili fizyo-anatomik haritalamasının yapılmasında faydalı olacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, et al:** Effects of Sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol.* 159: 2164, 1998.
- 2- **Costa DC, Eli PJ, Cullum ID, Jarritt PH:** The in vivo distribution of Tc^{99m}-HMPAO in normal man. *Nucl Med Comm.* 7:647, 1986.
- 3- **Muirhead AM, Pearson JG, Rance D, et al:** Pharmacokinetics of sildenafil (ViagraTM), a selective cGMP PDE5 inhibitor after single oral doses in fasted and fed healthy volunteers. *Br J Pharmacol.* 42: 268, 1996.

SİLDENAFİL SİTRAT
(Sildenafil Sitrat)