

Tek Doz Sildenafilin Oküler Etkileri

Ayşe Öner (*), Sarper Karaküçük (**), G. Ertuğrul Mirza (***), Oğuz Ekmekçioğlu (****),
Engin Baykal (****)

ÖZET

Amaç: Sildenafil erektil disfonksiyonlu olguların tedavisinde kullanılan yeni bir ilaçtır. Selektif olarak kavernoza dokularda bulunan fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzimini inhibe eder. Ancak ilaç retinal fotoreseptörler üzerinde lokalize olan fosfodiesteraz tip 6 (PDE 6) enzimini de inhibe ettiği için oküler yan etkileri de mevcuttur. Bu çalışmada tek doz 50 mg sildenafil kullanımının oküler etkileri değerlendirilmiştir.

Metod: Eretil disfonksiyonu olan 15 hastanın 30 gözü değerlendirmeye alındı. Hastaların tümünde görme keskinliği, ön segment ve fundus muayenesi, göz içi basıncı (GİB) ölçümü, Farnsworth-Munsell (FM) 100 ton renk testi ile renkli görme muayeneleri 50 mg sildenafil (Viagra®) almadan önce, ilacı aldıktan 1 saat sonra ve 6 saat sonra yapıldı.

Bulgular: Hastalarda ilaç alımından önce, ilaç alımından 1 saat sonra ve 6 saat sonra değerlendirilen görme keskinliği düzeyleri, ön segment ve fundus muayenesinde değişiklik olmadı. GİB ölçümlerinin arasında ve FM-100 Hue testiyle yapılan değerlendirmede skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada tek doz 50 mg Sildenafil alımının hastalarda herhangi bir oküler yan etkiye yol açmadığı saptanmıştır. Normal göz bulguları olan olgularda ilaç güvenlidir ancak özellikle retina patolojisi olan hastalarda ilacın kullanımı ile ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sildenafil, Oküler yan etkiler, Renkli görme

SUMMARY

Ocular Effects of a Single Dose of Sildenafil

Purpose: Sildenafil is a new oral medication for the treatment of erectile dysfunction. The drug selectively inhibits phosphodiesterase type 5, that is found on cavernosal tissues. However there is a risk of ocular side effects with the use of sildenafil, because the drug inhibits phosphodiesterase type 6 (PDE6) found predominantly in retinal photoreceptors. In this prospective study, we evaluated ocular effects of a single dose sildenafil.

Method: Thirty eyes of 15 patients with erectile dysfunction were included to the study. The following examinations were performed before, 1 hour after and 6 hours after oral administration of sildenafil (Viagra®): visual acuity, anterior segment and fundus examination, intraocular pressure, colour vision with Farnsworth-Munsell 100 Hue test.

(*) Öğr. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD.

(**) Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD.

(***) Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast.

(****) Yrd. Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 08.07.2002

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 20.08.2003

Kabul Tarihi: 05.09.2003

Results: No significant changes in visual acuity, anterior segment and fundus examinations before and after taking sildenafil were observed. Intraocular pressure measurements and Farnsworth-Munsell 100 Hue test scores did not show any statistically significant change ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, we found that a single dose of 50 mg Sildenafil use caused no ocular adverse effects. The drug is safe in normal eyes however, further studies in patients with retinal pathologies are needed.

Key Words: Sildenafil, Ocular side effects, Colour vision

GİRİŞ

Sildenafil, erektil disfonksiyonda sıklıkla kullanılan, korpus kavernozumdaki fosfodiesteraz (PDE) 5 enzimini inhibe ederek penil ereksiyonu hızlandıran bir ilaçtır (1,2). Erektile disfonksiyon multifaktöryel etyolojili bir fonksiyon bozukluğudur. Türk Androloji Derneği'nin yaptığı çalışmaya göre 40 yaş üzerindeki erkek nüfusunun %64.3'ünde değişik derecelerde erektil disfonksiyon mevcuttur ve olguların %80'i oral tedaviyi tercih etmektedir (3).

Sildenafil selektif olarak kavernoza dokularda yoğun olan PDE 5 enzimini inhibe eder. PDE 5 enzimi insan trombositlerinde ve çoğu vasküler düz kasta bulunur. Esas olarak peniste korpora kavernozumda siklik guanozin-monofosfat (cGMP) inaktivasyonunda rol alır (1,2,4,-6).

İlacın %10 oranında PDE 6 enzimini de inhibe etme etkisi vardır. PDE 6 retinada fotoreseptörlerin üzerinde lokalize, transdüksiyon olayını yöneten bir enzimdir. PDE 6 enziminin inhibisyonu sonucunda fotoreseptörlerde cGMP yıkılmaz ve birikir. cGMP'nin yüksek düzeylerinin retinotoksik olduğu bilinmektedir. Sildenafil kullanan hastalarda artmış ışık hassasiyeti, mavi tonda görme ve geçici görme bozuklukları gibi görsel yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu yan etkilerin PDE 6 enziminin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (2,7).

Bu çalışmada tek doz 50 mg sildenafil kullanımının oküler etkileri değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Temmuz 2001 ve Mayıs 2002 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne erektil disfonksiyon nedeniyle başvuran ve daha sonra Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne gönderilen gönüllü 15 hastanın 30 gözü üzerinde yapıldı. İleri yaşlarda retina duyarlılığının ve hasta kooperasyonunun azaldığı göz önüne alınarak hastalar 20-60 yaşları arasından seçildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda aşağıdaki kriterlere dikkat edildi:

1- Diabetes mellitus, hipertansiyon gibi retinopatiye neden olacak sistemik hastalığın bulunmaması.

2- Retina duyarlılığını azaltabilecek ortam kesafetlerinin (katarakt, vitreus opasiteleri, korneal kesafet gibi) olmaması.

3- Renkli görme muayenesini etkileyecek herhangi bir göz rahatsızlığının (glokom, makülopati, optik sinir hastalıkları gibi) olmaması.

4- Renkli görme bozukluğunun olmaması.

Hastaların tümünde Snellen eşeli ile görme keskinliği düzeyi belirlendi, biyomikroskop ile ön segment muayenesi yapıldı. Applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Farnsworth-Munsell 100 ton renk testi ile renkli görmeleri değerlendirildi.

Yukarıda sayılan bütün göz muayene yöntemleri hastalara Viagra®'yı almadan önce, ilacı aldıktan 1 saat sonra (ilacın plazma pik düzeyine ulaştığı zaman) ve 6 saat sonra (ilacın yarılama ömrünü tamamladığı dönemde), aynı kişi tarafından tekrarlandı.

İstatistikler tekrarlı ölçümler analizi yöntemi ile yapıldı.

BULGULAR

Hastaların yaşları 46 ile 60 arasında (ortalama 51.2 ± 4.6 yıl) değişmekteydi. Hastaların görsel şikayetleri sorgulandığında ilaç alımı sonrasında sadece 1 hastada ışık hassasiyetinde artış ve mavi ile yeşil ton ayırımında zorlanma olduğu öğrenildi. Diğer hastalarda görme keskinliği ve kalitesi ile ilgili herhangi bir olumsuz değişiklik saptanmadı.

Hastalarda ilaç alımından önce, ilaç alımından 1 saat sonra ve 6 saat sonra değerlendirilen görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Olguların hiç birinde ilaç alımı sonrasında ön segment ve fundus muayenesinde değişiklik olmadı. GİB ölçümlerinin ortalaması ilaç alımı öncesinde 13.73 ± 2.09 mmHg, ilaç alımından 1 saat sonra 14.03 ± 2.59 mmHg, 6 saat sonra 14.00 ± 2.05 mmHg olarak belirlendi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunamadı ($p > 0.05$). FM-100 ton testiyle yapılan değerlendirilmede ilaç alımından önce hata skoru ortalaması 101.8 ± 45.03 iken ilaç alımından 1 saat sonra 107.6 ± 44.2 , 6 saat sonra ise 105.1 ± 45.5 olarak bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Yalnızca tek bir hastada belirgin bir hata skoru artışı oldu. İlaç alımı öncesinde hata skoru 163 iken ilaç alımı sonrasında 213'e yükseldiği görüldü. Bu hastada ilaç alımı sonrasında ışık hassasiyetinde artışla birlikte renk ayırımında da bozulma olduğu belirlendi. Hastadaki tüm bulgular 6 saat içinde tamamen düzeldi. Bu hastada ilaç alımından sonra görsel şikayetlerle birlikte şiddetli baş ağrısının da olduğu öğrenildi. Baş ağrısının ilacın vazodilatasyon yapıcı etkisine bağlı olduğu düşünüldü. Hastanın ilacı kullanmaması önerildi.

TARTIŞMA

Sildenafil (Viagra®), pek çok sebepten kaynaklanan (organik, psikojenik, karma) erektil disfonksiyonda oral olarak kullanılan bir ilaçtır. Sildenafil'in yan etkileri geçici, hafif veya orta derecelidir. Bunlar arasında baş ağrısı (%10), yüzde kızarma (%9), dispepsi (%6), nazal konjesyon ve görme ile ilgili şikayetler (%3) yer alır (1,6,7).

Sildenafil retinal PDE6'yı %10 oranında inhibe eder. PDE6 fotoreseptörlerin üzerinde lokalize transdüksiyon olayını yöneten bir enzimdir. PDE6 bloke olunca cGMP yıkılmaz ve birikir. cGMP'nin yüksek düzeyleri retina için toksiktir (2). Ayrıca Sildenafil kan akımını da etkilediğinden koroidal kan volümünün artışına neden olur (8). İlacın retinal PDE6 üzerine olan doza bağımlı etkisi mavi-yeşil ayırımını bozar. Ancak görmeye belirgin etkisi yoktur (9-11).

Sildenafil'in görme üzerine yaptığı yan etkiler arasında en sık görülen, mavi tonda görme, görme bulanıklığı veya ışığa karşı hassasiyet artışıdır. Bu semptomlar ilacın plazmada pik yaptığı 1. saatte maksimum düzeydedir. 3. ve 4. saatlerde kaybolurlar. İlacın plazmada yüksek olduğu zamanlarda mavi-yeşil sınırları arasında renk ayırımında zorlanma saptanmıştır. Bu mavi görmenin ve ışık duyarlılığında artışın mekanizması tam bilinmemektedir. Bu semptomların cGMP'nin kon reseptörlerinde artışına ve dolayısıyla renk algılama ve ışığı algılamadaki nöral integrasyonda bozulmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Görsel yan etkiler geçicidir ve kalıcı semptomlar ve renkli görme bozuklukları şimdiye dek bildirilmemiştir (2).

Vobig ve ark.(9) 5 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada oral tek doz 100 mg sildenafilin görme keskinliği,

görüme alanı, göz içi basıncı (GİB), ön segment, fundus, ERG ve VEP'e etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda yalnızca ERG kayıtlarında ilaç alımından 1 saat sonra belirgin amplitüd azalması olduğu, bu azalmanın 6 saat sonra tamamen normale döndüğü saptanmış; görme keskinliği, görme alanı, göz içi basıncı (GİB), ön segment, fundus, VEP muayenelerinde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda ERG incelemesi yapılmamıştır. Ancak diğer bulgular Vobig ve ark.'nın bulgularıyla benzerdir.

Dündar ve ark.(11) erektil disfonksiyonu olan 10 hastayı 3 ay düzenli sildenafil kullanımı öncesinde ve sonrasında görme keskinliği, renkli görme, GİB, ön segment ve fundus muayenesi, bilgisayarlı görme alanı testleri yönünden incelemişlerdir. Olguların hiçbirinde görme keskinliği, renkli görme, GİB, ön segment ve fundus muayenelerinde değişiklik gözlenmemiştir. GİB ölçümlerinin ve görme alanı testlerinin sonucunda da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada 3 ay düzenli sildenafil kullanımının herhangi bir oküler yan etkiye yol açmadığı sonucuna varılmıştır.

Yaptığımız çalışmada daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzer şekilde tek doz 50 mg Sildenafil alımı sonrasında hastalarda fundus ve biyomikroskopik bulgularında herhangi bir değişiklik olmadığı, GİB ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Renkli görmenin FM-100 Hue testiyle yapılan değerlendirmesinde hata skorunda ilaç alımı sonrasında artış olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışma sadece tek doz 50 mg sildenafil (Viagra®) alımı sonrasında oluşan oftalmolojik bulguları içermektedir. İlacın uzun dönem kullanımı sonrasında hastada oluşacak değişiklikler ile ilgili veriler elde etmek için hastalar takibe alınmıştır ve çalışmamız devam etmektedir. Uzun süreli kullanımda ilacın güvenilir olduğuna dair bazı yayınlar vardır (11). Yine de ilacı reçete eden hekimlerin özellikle retina problemi olan hastalarda daha dikkatli olmaları ve mümkün olan en düşük dozu kullanmaları daha uygundur. Hastaya potansiyel risklerden bahsedilmelidir.

Şu anda oftalmologların görevi öncelikle ilacı reçete eden hekimleri daha sonra hastaları bilgilendirmek olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Heather D, Anthony M: Sildenafil: A review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1990; 57: 967-989.

2. Marmor MF, Kessler R: Sildenafil (Viagra) and Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology* 1999; 44: 153-162
3. Akkuş E, Kadioğlu A, Esen A, et al: The prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey. *Int J Impot res* 2000; 24: 45 (abstract)
4. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al: Sildenafil Study Group. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
5. Boolel M, Gepi- Attee S, Gingell JC, Allen MJ: Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol* 1996; 78: 257-261.
6. Center for Drug Evaluation and Research. Viagra Tablets (Sildenafil Citrate): Review and Pharmacology and Toxicology Data for NDA-20-895. Washington, DC: Division of Cardio-renal Drug Products. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration 1998; 19-21.
7. Center for Drug Evaluation and Research. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Four-period Crossover Study to Investigate the Effects of a Single Oral Tablet Dose of Sildenafil (200 mg) on Visual Function (electroretinogram, photostress, visual field and color discrimination tests) in Healty Male Volunteers and Patients with Diabetic Retinopathy: Study 148-232. In: Viagra (Sildenafil): Joint Clinical Review for NDA-20-895. Washington, DC: Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. 1998.
8. Sponsel WE, Paris G, Sandoval SS, Sanford DK, Harrison JM, Elliot RW: Sildenafil and ocular perfusion. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1680.
9. Vobig MA, Klotz T, Staak M, et al: Retinal side effects of sildenafil. *Lancet* 1999; 353: 375-376.
10. Zrenner E, Koppikern NP, Smith MD, Constable I, Littlewood R, Stuckey B: The effects of long term treatment on ocular safety in patients with erectile dysfunction. *IOVS* 2000; 41: 592.
11. Dündar SO, Dündar M, Koçak İ, Özkan SB: Üç aylık düzenli kullanımda sildenafilin oküler etkileri. *MN Oftalmoloji* 2002; 9: 94-95.