

Üç Aylık Düzenli Sildenafil Kullanımının Oküler Etkileri

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

ÖZET

Amaç: Sildenafil (Viagra®) 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 üç aylık düzenli sildenafil kullanımının oküler etkileri değerlendirilmiştir.

Metod: Erektile 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 sildenafil (Viagra®) almadan önce ve 3 ay düzenli ilaç kullanımından sonra yapıldı.

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

Sonuç: Bu çalışmada 3 ay düzenli 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 Sildenafil in Three Months Regular Use

Purpose: Sildenafil (Viagra®) 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 of sildenafil, because the drug inhibits phosphodiesterase type 6 (PDE6) found predominantly in retinal photoreceptors. In this prospective study, we evaluated ocular effects of sildenafil in 3 months regular use.

Method: 30 eyes of 15 patients with erectile dysfunction were included to the study. The following examinations were performed before and 3 months after sildenafil (Viagra®) treatment: visual acuity, anterior segment and fundus examination, intraocular pressure, color 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.

Yazışma adresi: Öğr. Gör. Dr. Ayşe Öner, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD Kayseri. Tel: (0352) 437 71 63 Cep tel: (0535) 511 88 29

Mecmuaya Geliş Tarihi: 11.11.2002

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 18.05.2004

Kabul Tarihi: 21.06.2004

Results: We found no significant changes in anterior segment and fundus examinations before and after taking sildenafil. Visual acuity, 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 sildenafil therapy for 3 months causes no ocular adverse effects. The drug is safe in patients with normal eyes, however, further studies including patients with retinal pathologies are needed.

Key Words: Sildenafil, Ocular side effects, Color vision.

GİRİŞ

Sildenafil, erektil disfonksiyonda sıklıkla kullanılan, korpus kavernozumdaki fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzimini inhibe ederek penil ereksiyonu hızlandıran bir ilaçtır (1,2). Erektile disfonksiyon multifaktöryel etyolojili bir fonksiyon bozukluğudur. Türk Androloji Demeği'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 damar duvarındaki düz kasların çoğunluğunda bulunur. Esas olarak peniste korpora kavernoza sıklık-guanozin-monofosfat (cGMP) inaktivasyonunda rol alır (1,2,4-6).

İlacın %10 oranında fosfodiesteraz tip 6 (PDE 6) enzimini de inhibe etme etkisi vardır. PDE 6 retina 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 3 ay düzenli 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.

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.

Tüm olguların rutin göz muayenesi yapıldıktan sonra Farnsworth-Munsell (FM) 100 ton renk testi ile renkli görmeleri değerlendirildi. Olgulara haftada 2-3 kez düzenli olarak 50 mg sildenafil (Viagra®) almaları önerildi. Bu muayene yöntemleri hastalara ilacı kullanmadan önce ve tedaviye başladıktan 3 ay sonra aynı kişi tarafından tekrarlandı.

Sonuçlar istatistiksel olarak Windows uyumlu Statistical Package For Social Science 10.0 (SPSS) programında student- t testi yöntemi kullanılarak kıyaslandı.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $49,2 \pm 9,7$ yılı idi. 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.

Olguların ilaç kullanımından önce ve 3 aylık kullanımdan sonra yapılan göz muayenelerinde görme keskinliği, biyomikroskopi, göz içi basınç ölçümü, fundus bulguları ve FM-100 Hue testi hata skorları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1) ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Sildenafil, 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

Tablo 1. Olguların tedavi öncesi ve sonrası göz muayene bulguları

Muayene Bulguları	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
Görme Keskinliği Ort±SD	0.97±0.03	0.95±0.05	p>0.05
Biomikroskopi	Özellik yok	Özellik yok	
Göz İçi Basıncı Ort±SD	14.1±2.4	15.8±3.9	p>0.05
Göz Dibi Bulguları	Doğal	Doğal	
FM-100 Hue Teşti Ort±SD	101.8±55.6	107.61±49.9	p>0.05

Ort: Ortalama

SD:Standart deviasyon

(%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 transduksiyon olayını yöneten bir enzimdir. Eğer PDE6 bloke olursa 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 ayrımını 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. İlacın plazmada yüksek olduğu zamanlarda mavi-yeşil sınırları arasında renk ayrımında 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).

Prelinik çalışmalarda bir anormallik bildirilmese bile sildenafil gibi toplumda kullanım oranı oldukça yüksek olan yeni bir ilaç konusunda oldukça dikkatli olunmalıdır. Özellikle alitta retinal hastalığı olan hastalarda cGMP'nin geçici yükselmelerine karşı hassasiyet olabilir (2).

Dünder ve ark.'nın (11), erektil disfonksiyonu olan ve 3 ay süreyle düzenli sildenafil kullanılan 10 olguyu içeren çalışmalarında, ilacın görme keskinliği, GİB, renkli görme, görme alanı, ön segment ve fundusa herhangi bir yan etkisinin olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada renkli görme muayenesi Ishihara kartları ile değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak renkli görme muayenesi daha hassas bir test olan FM- 100 ton renk testiyle yapılmıştır. Ancak sonuçlar benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda 3 ay düzenli Sildenafil kullanımı sonrasında hastalarda fundus ve biyomikroskopi bulgularında herhangi bir değişiklik olmadığı, GİB'da 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 saptanmıştır.

oluşturmamıştır.

Sonuç olarak ilacın normal göz muayene bulguları olan bireylerde 3 aylık kullanımda herhangi bir oküler yan etkiye yol açmayacağı kanısındayız. Ancak retina patolojisi ve oküler vasküler hastalığı olan kişilerde kullanımı ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Bu nedenle ilacı reçete eden hekimlerin özellikle retina problemi olan hastalarda daha dikkatli olmaları ve mümkün olan en düşük dozu önermeleri uygun olacaktır.

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: 1397-404.
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: 257-61.
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: 375-6.
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: 94-5.