

Deneysel Araştırma

Parsiyel Üreter Obstrüksiyonunda Tadalafilin Etkisi

Selma CİRRIK^{1,a}, Erdal BENLİ², Sema Nur AYYILDIZ³, Ersagun KARAGÜZEL⁴, Ayper KAÇAR⁵, Tevfik NOYAN⁶, Ali AYYILDIZ⁷, Sibel KÖKTÜRK⁸

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

³Sağlık Bakanlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁵Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Klinik Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁶Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

⁷Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

⁸Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

ÖZET

Amaç: Farklı deneysel modellerde yapılan çalışmalarda, Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin böbrekler için koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada spesifik bir fosfodiesteraz-5 inhibitörü olan tadalafilin parsiyel üreter obstrüksiyonundaki olası renoprotektif etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Erkek Sprague-Dawley sıçanlar sham (S), tek taraflı parsiyel obstrüksiyon (P) ve tadalafil tedavisi (10 mg/72 saat, intragastrik) alan obstrüksiyon grubu (PT) olmak üzere, üçe ayrılmıştır (n =6). Obstrüksiyondan 2 hafta sonra, serum ve idrar kreatinin ile üriner sistatin-c ölçümü yapılmış, GFR hesaplanmıştır. Histolojik incelemeyle böbrekteki dejeneratif değişimler değerlendirilmiştir. Sonuçlar, ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda one-way ANOVA ve Bonferroni testi kullanılmış, p <0,05 olduğunda fark önemli kabul edilmiştir.

Bulgular: Serum kreatinin konsantrasyonu, S grubuyla kıyaslandığında (0,30±0,03 mg/dL), P grubunda (0,48±0,10 mg/dl; p <0,01) ve PT grubunda (0,41±0,06 mg/dl; p <0,01) yüksek bulunmuştur. S grubunda GFR değeri 2,56±0,56 ml/dk iken, P grubunda 1,40±0,25 ml/dk (p <0,001) ve PT grubunda 1,71±0,21 ml/dk'ya düşmüştür (p <0,01). Üriner sistatin-c/kreatinin oranı S grubunda 0,96±0,23 olarak hesaplanmıştır. Bu oran, S grubu ile kıyaslandığında, P grubunda (2,34±0,50; p <0,001) ve PT grubunda (1,41±0,38; p <0,05) yüksek bulunmuştur. P ve PT grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p <0,05). Yapılan histolojik incelemeler, P grubunda, tübüler ve glomerüler hasar, intersitisyel fibrozis ve inflamasyon olduğunu göstermektedir. PT grubunda ise glomerüler yüzey alanının P grubundan daha yüksek olduğu (p <0,05), tübüler hasar ve fibrotik değişimlerin ise daha az olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmada, tek taraflı üreter obstrüksiyonu sırasında yapılan tadalafil tedavisinin renal hasarı önemli ölçüde azalttığı ve proksimal tübül fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Taşa bağlı üreter obstrüksiyonlarının klinikteki görülme sıklığı düşünüldüğünde, tadalafilin bu etkisinin klinik olarak önem taşıdığı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tadalafil, PDE5, Üreter, Parsiyel Obstrüksiyon, Sistatin c.

ABSTRACT

The Effects of Tadalafil on The Partial Ureteral Obstruction

Objective: Previous studies in different experimental models have shown protective effects of phosphodiesterase-5 inhibitors for kidneys. In the present study, the possible renoprotective effect of tadalafil, a specific phosphodiesterase-5 inhibitor, was examined during partial ureter obstruction.

Material and Method: Male Sprague-Dawley rats were divided into 3 groups (n =6) as sham (S), unilateral partial obstruction (P) and tadalafil treated (10 mg/72 hours, intragastric) obstruction (PT). Two weeks after obstruction, creatinine measurements performed in serum and urine, urinary cystatin-c levels were measured and GFR values were calculated. Histological examination was performed to evaluate degenerative changes in the kidney. The results are given as mean±standard deviation. Statistical comparisons were performed by one-way ANOVA and Bonferroni test, with p <0.05 accepted as significant difference.

Results: The serum creatinine concentration increased in the P group (0.48±0.10 mg/dL; p <0.01) and the PT group (0.41±0.06 mg/dL; p <0.01) when compared to S group (0.30±0.03 mg/dL). The GFR value was 2.56±0.56 ml/min in the S group, and decreased to 1.40±0.25 ml/min (p <0.001) in the P group and 1.71±0.21 ml/min (p <0.01) in the PT group. Urinary cystatin-c/creatinine ratio in the S group was calculated as 0.96±0.23. This ratio increased in the P group (2.34±0.50; p <0.001) and the PT group (1.41±0.38; p <0.05) compared to the S group. The difference between the P and PT groups was statistically significant (p <0.05). Histological examination revealed the tubular and glomerular damage, interstitial fibrosis and inflammation in the P group. In the PT group, the glomerular surface area was higher compared to the P group (p <0.05), with less tubular damage and fibrotic changes.

Conclusion: Present study showed that tadalafil treatment significantly reduced renal damage and improved proximal tubule function during unilateral ureteral obstruction. Considering the incidence of stone-linked ureter obstruction, it is thought that this effect of tadalafil may have clinical importance.

Keywords: Tadalafil, PDE5, Ureter, Partial Obstruction, Cystatin c.

Bu makale atfta nasıl kullanılır: Cırık S, Benli E, Ayyıldız SN, Karagüzel E, Kaçar A, Noyan T, Ayyıldız A, Köktürk S. Parsiyel üreter obstrüksiyonunda Tadalafilin etkisi. Fırat Tıp Dergisi 2018; 23 (3): 113-8.

How to cite this article: Cırık S, Benli E, Ayyıldız SN, Karaguzel E, Kacar A, Noyan T, Ayyıldız A, Kokturk S. The effects of Tadalafil on the partial ureteral obstruction. Fırat Med J 2018; 23 (3):113-8.

Obstrüktif üropati, idrar akışının bir noktada bloke olması ile tetiklenmekte ve böbrek fonksiyonlarının

bozulmasına neden olmaktadır. Bu durumun yetişkindeki en genel sebebi üreter taşlarıdır (1). Üriner sis-

^aYazışma Adresi: Selma CİRRIK, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

Tel: 0452 226 5214

e-mail: selmacrrk@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 11.07.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 30.11.2017

temdeki tıkanıklığı takiben saatler içerisinde etkilenen böbrekte basınç artışı, iskemi ve oksidatif stres artışı gibi ani değişimler ile inflamasyon, apoptoz ve ekstraselüler maktriiks birikimi gibi kompleks cevaplar ortaya çıkmakta, tıkanıklığın uzaması halinde ise tübülointerstisyel fibrozis ve epitel hücre apoptozuna bağlı olarak fonksiyonel kayıplar görülmektedir (2-7).

Fosfodiesteraz (PDE) enzimleri, hücre içi siklik guanozin seviyesinin kontrolünde önemli rol oynayan, 60'dan fazla izoformu tanımlanmış bir enzim süperairesidir. PDE izoformları farklı afinitelerle siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve/veya siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımını katalizleyerek çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol oynamaktadır. Bunlardan PDE-5 izoformu, akciğer, karaciğer, böbrek, beyin ve damar düz kası gibi farklı dokularda eksprese edilmekte ve spesifik olarak cGMP yıkımını katalizlemektedir. Farmakolojik olarak PDE-5 aktivitesinin inhibisyonu hücre içi cGMP konsantrasyonunda artışa neden olduğundan, cGMP bağımlı hücresel olayların daha uzun süre devam etmesini sağlamaktadır (8, 9).

Klinikte PDE-5 inhibitörleri primer olarak erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılsa da, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliğinde de faydalı olabileceği bilinmektedir (8, 9). Böbrekte solüt transportu, vasküler tonusun regülasyonu, parenşimal hücre proliferasyonu ve inflamasyon gibi pek çok fonksiyona cGMP'nin aracılık etmesi (10-13), PDE-5 inhibitörü ilaçların böbrek fonksiyonlarını da etkileyebileceğini düşündürmüştür. Bu noktadan yola çıkılarak, diyabet, iskemi reperfüzyon, renal ablasyon ve hipertansiyon gibi farklı deneysel modellerde yapılan çalışmalar, PDE-5 inhibitörlerinin böbrekteki koruyucu etkilerini ortaya koymuştur (14-17). Üreter obstrüksiyon modelinde yapılan çalışmalarda Akgül ve arkadaşları (18), sildenafil, verdanafil ve tadalafil uygulamasının tübüler apoptozu azalttığını, Cui ve arkadaşları (19) ise sildenafil tedavisinin obstrüksiyona bağlı renal fibrozisi düzelttiğini göstermişlerdir.

Sildenafil, tadalafil ve verdanafil klinikte en fazla kullanılan PDE-5 inhibitörleri olup, bunlardan tadalafilin daha uzun bir yarı ömrü ve daha yüksek bir seçiciliği olduğu bilinmektedir (8, 9). Yapılan deneysel ve klinik araştırmalar tadalafilin böbrekler için koruyucu olabileceğini göstermektedir (18, 20-22). Benzer şekilde, daha önceki çalışmamızda, tek taraflı komplet üreter obstrüksiyonun tetiklediği fibrotik değişimlerde tadalafilin kısmen düzeltici etkileri gösterilmiştir (23). Tadalafilin parsiyel obstrüksiyon modelindeki renal etkileri ise daha önce çalışılmamıştır. Taşa bağlı böbrek hasarları sıklıkla parsiyel tipteki üreter tıkanıklıklarından kaynaklandığından, tadalafilin bu koşullar altında koruyucu olup olmadığının ortaya çıkartılması, klinikte koruyucu ve tedavi edici yöntemlerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Sıçanlarda yapılan bu çalışmada, tadalafilin parsiyel üreter obstrüksiyonuna bağlı renal hasarda koruyucu olup olmadığı incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gruplar: Çalışmada 18 adet erkek, yetişkin (2,5-3 aylık) Spraque Dawley sıçan kullanılmış ve 3 grup (n=6) oluşturulmuştur; Sham (S), Parsiyal üreteral obstrüksiyon (P) ve Parsiyal üreteral obstrüksiyon + tadalafil tedavisi (PT). PT grubundaki deneklere, cerrahi işlemin hemen öncesinde ilk dozu almak üzere, 15 gün boyunca 10 mg/72 saat dozunda tadalafil verilmiştir. İçme suyu içinde süspansiyon haline getirilen ilaç, intragastrik gavaj yolu ile uygulanmıştır.

Üreter Obstrüksiyonu: Ketamin (50 mg/kg, intramusküler) ve Ksilazin (10 mg/kg, intramusküler) ile anestezi altına alınan deneklerde, laparotomi yapıp sol üreter izole edilmiştir. Sham grubunda üreterlerde herhangi bir daraltma yapılmadan kesi yeri kapatılmıştır. P ve PT gruplarında; sol üreter lümenine bir kateter (24 G) yerleştirilip 4/0'lık ipek ile bağlanmış ve böylece standart bir daralma oluşturulmuştur. Cerrahi işlemleri takiben abdominal kesi uygun şekilde kapatılmış ve denekler tekli olarak kafeslere yerleştirilmiştir. Tüm gruplardaki denekler, cerrahi işlemlerin 14. gününde metabolik kafeslere alınarak idrar örnekleri toplanmıştır. Denekler, cerrahi işlemlerin 15. günde genel anestezi altında (Ketamin, 100 mg/kg, intraperitoneal) feda edilmiş, kan ve doku örnekleri alınmıştır. Böbrek dokusunun bir kısmı paraformaldehit içine alınarak, oda ısısı koşullarında histolojik incelemeler için saklanmış, diğer biyolojik örnekler ise çalışılmaya kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

Kreatinin Ölçümü: Serum ve 24 saatlik idrar örneklerinde kreatinin düzeyi, enzimatik bir yöntem kullanılarak otoanalizörde (Abbott Laboratory, Architect C8000) ölçülmüştür. İdrar kreatinin (UCr) ve serum kreatinin (SCr) değerleri ile idrar akım hızı (V) değerleri kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplanmıştır; $GFR (ml/dk) = (UCr \times V) / SCr$

Sistatin-c Ölçümü: 24 saatlik idrar örneklerinde sistatin-c ölçümleri, rat spesifik ELISA kiti (Boster, EK1109) kullanılarak yapılmıştır. Örnekler 1:20 dilüe edilerek çalışılmış, sonuçlar ELISA okuyucusunda (BioTek, ELx800) 450 nm dalga boyunda okunmuştur. Sonuçlar idrar kreatinin değerlerine bölünerek normalize edilmiştir.

Histolojik İnceleme: Üreteral tıkanıklık tarafındaki böbrek dokusundan alınan örnekler, Paraformaldehit solüsyonunda fikse edildikten sonra rutin parafin doku takibinden geçirilmiştir. Elde edilen parafin bloklardan alınan yaklaşık 5 µm kalınlığındaki doku kesitlerine Hematoksilen-Eozin boyaması uygulanmıştır. Rastgele örnekleme metoduyla alınan kesitlerde, interstisyel inflamasyon ve fibrozis, tübül epitel hücre dejenerasyonu gelişiminin derecesi; 0 (normal histoloji), 1 (hafif değişim var), 2 (orta düzeyde değişim var) ve 3 (ağır düzeyde değişim var) şeklinde skorlanmıştır (6, 24). Glomeruler skleroz için glomerul alanı, her üreteral tıkanıklık tarafı böbrek için Hematoksilen-Eozin boyanmış kesitlerden ImageJ görüntü analiz programı ile

50 glomerülün alan ortalaması alınarak hesaplanmıştır (7, 25, 26).

İstatistiksel Değerlendirme: Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiş, değerlendirmede ise one-way ANOVA ile Bonferroni testi kullanılmıştır (GraphPadPrism6). $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

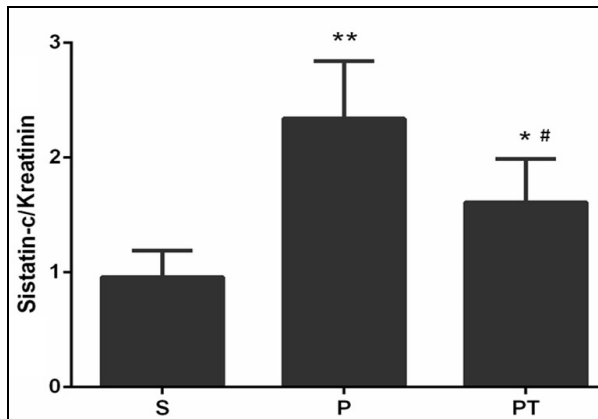
BULGULAR

Sprague Dawley sıçanların kullanıldığı bu çalışmada, uygulanan üreter obstrüksiyonu veya tadalafil tedavisinin vücut ağırlığı, yem, su tüketimi veya idrar hacmi gibi genel parametrelere önemli bir etkisi olmamıştır.

Serum Kreatinin Düzeyi: Böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kullanılan serum kreatinin düzeyi, sham opere grupta $0,30 \pm 0,03$ mg/dl olarak saptanmıştır. Sham grubuyla kıyaslandığında, P grubu ($0,48 \pm 0,10$ mg/dl; $p < 0,01$) ve PT grubu ($0,41 \pm 0,06$ mg/dl; $p < 0,01$) değerleri istatistiksel olarak önemli yüksek bulunmuştur. Tedavi alan (PT) ve almayan (P) obstrüksiyon grupları kıyaslandığında ise tadalafilin istatistiksel önemli bir etkisi görülmemiştir.

GFR Değişimleri: Kreatin klirensi üzerinden hesaplanan GFR değerleri, sham opere grupta $2,56 \pm 0,56$ ml/dk'dır. Sham grubu ile kıyaslandığında, GFR değeri parsiyel obstrüksiyon grubunda ($1,40 \pm 0,25$ ml/dk; $p < 0,001$) ve tadalafil tedavisi uygulanan PT grubunda ($1,71 \pm 0,21$ ml/dk; $p < 0,01$) istatistiksel olarak önemli düşük bulunmuştur. Tadalafil tedavisinin GFR'de yaptığı hafif artış ise tedavi almayan grupla kıyaslandığında istatistiksel önem göstermemiştir.

İdrar Sistatin-c: İdrar örneklerinde sistatin c düzeyi kreatinine oranlanarak normalize edilmiştir. Şekil 1'de görüldüğü gibi, sham opere grupta $0,96 \pm 0,23$ olan bu oran, obstrüksiyon grubunda $2,34 \pm 0,50$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 1. Sham (S), Parsiyel üreteral obstrüksiyon (P) ve Parsiyel üreteral obstrüksiyon + tadalafil tedavisi (PT) gruplarında idrar sistatin c düzeyleri. Değerler idrar kreatinin konsantrasyonuna oranlanarak normalize edilmiştir. Sham grubuna göre istatistiksel fark, * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, Parsiyel obstrüksiyon grubuna göre istatistiksel fark, # $p < 0,05$.

S ve P grubu arasındaki fark istatistiksel önem göstermektedir ($p < 0,001$). Tadalafil alan obstrüksiyon grubunda ise oran $1,41 \pm 0,38$ olarak saptanmış ve sham grubuna göre istatistiksel olarak önemli yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Tedavi alan (PT) ve almayan (P) obstrüksiyon grupları birbiriyle karşılaştırıldığında ise tadalafilin sistatin c/kreatinin oranını kontrol değerlerine getirmese de, istatistiksel önemli bir azalışa neden olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Histolojik bulgular: Hematoksilen-Eosin boyaması yapılan böbrek kesitlerinde yapılan incelemelerde, sham opere grupta, üreter tıkanıklığı olmaksızın yapılan cerrahi işlemlerin herhangi bir fibrotik değişimi tetiklemediği ancak, tübül epitelinde hafif dejenerasyona neden olduğu görülmüştür. Glomerüller kapiller ağ, tübüler yapılar ve interstisyumun ise normal histolojik yapıda olduğu gözlenmiştir (Şekil 2A).

Parsiyel obstrüksiyon grubunda yapılan glomerüller alan ölçümleri, ağır derecede konjesyon olduğunu göstermektedir. Sham grubu ile kıyaslandığında, ortalama glomerüller alan değerleri, istatistiksel olarak önemli düşük bulunmuştur (Tablo 1).

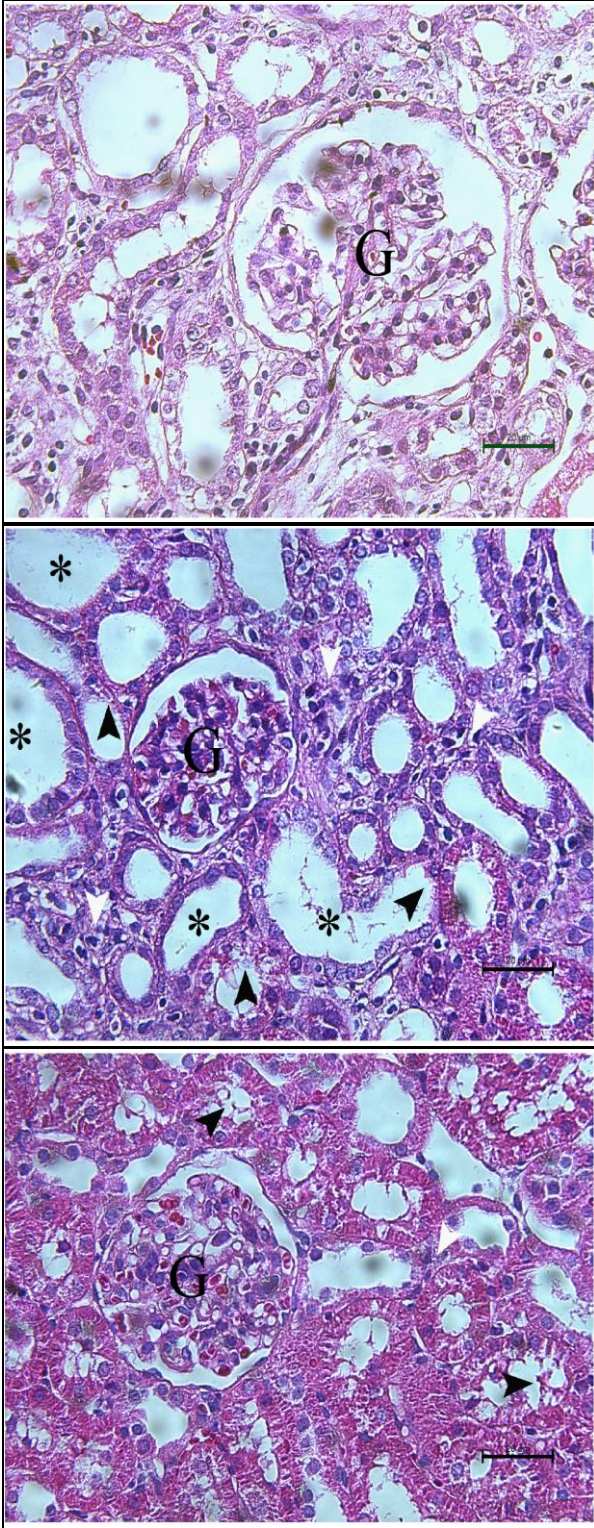
Tablo 1. Sham, Parsiyel üreteral obstrüksiyon ve Parsiyel üreteral obstrüksiyon + Tadalafil tedavisi gruplarında glomerüller kapiller alan değerleri.

Grup (n=6)	Glomerüller Alanı (μm^2)
Sham	2225,48 \pm 417,3 #
Parsiyel obstrüksiyon	1250,08 \pm 209,2 *
Parsiyel obstrüksiyon + Tadalafil	1987,81 \pm 194,3 #

Değerler her bir grup için 50 glomerül alanı ölçülüp ortalaması alınarak elde edilmiştir. Sham grubuna göre istatistiksel fark, * $p < 0,05$; Parsiyel obstrüksiyon grubuna göre istatistiksel fark, # $p < 0,05$.

Bu grupta tübüler yapılarıdaki değişimler de dikkat çekici olup, ağır derecede tübüler dilatasyon, tübül epitel hücre dejenerasyonu ve lümen dökülme gözlenmiştir. İlave olarak, sham grubundan farklı olarak ağır derecede interstisyel fibrozis ve inflamasyon saptanmıştır (Şekil 2B).

Tadalafil tedavisi alan obstrüksiyon grubunda yapılan glomerüller alan ölçümleri, sham grubundan farklı olarak hafif derecede konjesyon olduğunu göstermiştir (Tablo 1). Bu grupta glomerüller alan ortalaması, tedavi almayan grup ile kıyaslandığında istatistiksel önemli yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Hafif konjesyon ile uyumlu olarak, glomerüller alan değerleri sham grubu değerlerine yaklaşmış ve bu iki grup arasında istatistiksel önemli bir fark saptanmamıştır. Tedavi alan bu grupta, tübüler dilatasyon ve tübül epitel hücre hasarı hafif derecede olup, tedavi almayan gruptan farklı olarak lümen dökülme gözlenmemiştir. Ayrıca, interstisyumda inflamasyon hafif derecededir ve tedavisiz obstrüksiyon grubundan farklı olarak fibrotik değişiklikler yoktur (Şekil 2C).



Şekil 2. Sham (A), Parsiyel üreteral obstrüksiyon (B) ve tadalafil tedavisi alan obstrüksiyon grubuna (C) ait Hematoksilin-Eosin ile boyanan böbrek kesitleri görülmektedir. Sham grubunda normal histolojik böbrek yapısı ve glomerül (G) görülmektedir. Parsiyel üreteral obstrüksiyon grubunda, ağır derecede tübüler dilatasyon (asteriks) ve epitel dejenerasyonu (siyah okbaşı), interstisyel fibrozis ve inflamasyon (beyaz okbaşı) gözlemlendi. Tadalafil tedavi grubunda, hafif derecede tübül epitel hücre hasarı ve inflamasyon görüldü.

TARTIŞMA

Farklı deneysel modellerde ve klinikte yapılan çalışmalar, PDE-5 inhibitörlerinin böbrekler için koruyucu olduğunu gösterdiğinden, bu çalışmada, tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyonunun neden olduğu renal hasar ve fonksiyon kaybına, tadalafilin etkisi incelenmiştir.

Üreter obstrüksiyonu, tıkanıklığı takiben birinci haftada hafif, ikinci haftada ise belirgin şekilde interstisyel fibrozis gelişmesine ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır (4-6). Bu süreçte, interstisyel alana infiltrate olan inflamatuvar hücreler ve salgıladıkları sitokinler oldukça önemli olup, fibroziste düzenleyici bir rol oynamaktadırlar. Bu sitokinlerden en önemlisi olan TGF- β (Transforming growth factor beta) interstisyel alanda kollajen birikimi, tübüler apoptoz, fibroblast proliferasyonu ve aktivasyonu gibi pek çok olayın regülasyonuna katılmaktadır (4, 5, 27). Nefronda apoptoz veya nekroz nedeniyle tübül hücre ölümü atübüler glomerül oluşmasına ve tübüler atrofiye neden olmakta, endotel hücre apoptozu ise kapiller kayıpla sonuçlanmaktadır (6, 7).

Çalışmamızda, obstrüksiyondan 2 hafta sonra feda edilen deneklerde, serum kreatinin, GFR ve üriner sistatin c düzeylerindeki değişimler ile böbrek fonksiyonları değerlendirilmiştir. Sham grubuyla kıyaslandığında, obstrüksiyon yapılan deneklerde serum kreatinin düzeyinin artması ve GFR'nin azalması böbrek fonksiyonlarında önemli bir azalma olduğunu göstermektedir ki bu bulgular daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur (1, 4). Sham grubuyla kıyaslandığında, idrar sistatin c düzeyinin parsiyel obstrüksiyon grubunda istatistiksel önemli arttığı saptanmıştır. Literatürde, serum sistatin c seviyesi, glomerüler filtrasyon hızının bir göstergesi olarak kullanılırken üriner sistatin c, proksimal tübül hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (28-30). Bu nedenle, parsiyel obstrüksiyon grubundaki idrar sistatin c düzeyinin sham grubundan daha yüksek olması, bu grupta proksimal tübül hasarı ve tübüler fonksiyon azalışına işaret etmektedir. Parsiyel obstrüksiyon grubundaki histolojik incelemelere bakıldığında ise ağır bir tübül hücre hasarı olduğu görülmektedir ki bu da tübül fonksiyon kaybı ile uyumludur. Yapılan histolojik incelemede tübül hasarının yanı sıra, sham grubundan farklı olarak, interstisyel fibrosis, inflamasyon ve glomerüler yüzey alanında azalış görülmüştür. Nefronun hem glomerüler, hem de tübüler yapılarındaki bu hasar GFR azalışı ve serum kreatinin artışı gibi diğer fonksiyonel parametreler ile uyum göstermektedir.

Klinikte erektil disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan PDE-5 inhibitörlerinin, çeşitli böbrek patolojilerinde faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (16, 31-35). Tek taraflı üreteral obstrüksiyon modelinde çalışan Akgül ve arkadaşları (18) sildenafil, verdenafil ve tadalafilin etkilerini incelemiş ve bu PDE-5 inhibitörlerinin tübül hücre apoptozunu engellediğini göstermişlerdir.

Cui ve arkadaşları (19) ise aynı modelde sildenafilin etkilerini incelemişler ve obstrüksiyonun neden olduğu renal fibroziste iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Gasanov ve arkadaşları (22) iskemi reperfüzyon hasarından önce yapılan tadalafil uygulamasının böbrekte tübüler hasarı azalttığını göstermişlerdir. Yapılan klinik çalışmalarda ise tadalafilin alt üreter taşlarının atılmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır (20, 21). Bu çalışmada ise ilk defa tadalafilin tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyon modelindeki etkileri ortaya koyulmuştur. Tadalafil tedavisi alan grupta yapılan histolojik değerlendirmede, tübüler hasar, glomerüler konjesyon ve inflamasyonun, tedavi almayan gruba göre daha az olduğu görülmüş, intersitisyel fibrozis ise gözlenmemiştir. Bu bulgular, sildenafilin anti-fibrotik etkisini gösteren farklı bir çalışmanın (19) sonuçları ile uyumlu olup, tadalafilin parsiyel üreteral obstrüksiyonda böbrek hasarını tamamen engellemese de önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Tadalafil tedavisinin renal hasarı azalttığını gösteren bulgularımız, fonksiyonel değişimler ile kısmen uyum göstermektedir. Histolojik değerlendirmede görülen hasar azalışı, GFR ve serum kreatinin düzeylerine hafif düzelme olarak yansısı da, böbrek fonksiyonlarının hala bozuk olduğu görülmektedir. Bu nedenle tadalafilin tam bir fonksiyonel koruma sağladığını söylemek mümkün değildir. Bu durum, çalışmamızda seçilen iki haftalık obstrüksiyon

süresinin uzun olması veya tadalafil dozunun yetersiz kalmasından kaynaklanıyor olabilir. Yine de, üriner sistatin c düzeylerinin tedavi almayan gruba göre daha düşük olması, ilacın proksimal tübül fonksiyonlarını kısmen koruduğuna işaret etmektedir. Bu sonuç, tübüler hasarın azaldığını ve lümene dökülmenin olmadığını gösteren kendi histolojik bulgularımızla ve tadalafilin tübüler apoptozu engellediğini gösteren daha önceki bulgular ile uyum göstermektedir (18).

Çalışmamızın sonuçları, tek taraflı parsiyel üreter obstrüksiyonun böbrekte dejeneratif ve fibrotik değişimlerle birlikte fonksiyonel kayba neden olduğunu göstermektedir. Tadalafil tedavisi nefronun hem glomerüler, hem de tübüler hasarını azaltmış ve interstisyel fibrozisi engellemiş olsa da, GFR'de önemli bir düzelme sağlayamamıştır. Ancak, proksimal tübül fonksiyonlarında - en azından sistatin c geri emiliminde - görülen iyileşme dikkat çekici olup, tadalafilin koruyucu olduğunu göstermektedir. Taşa bağlı üreter obstrüksiyonlarının klinikteki görülme sıklığı düşünüldüğünde, tadalafilin bu etkisinin klinik olarak önem taşıdığı düşünülmektedir. Yine de, farklı hasar belirteçleri ve fonksiyonel parametreler kullanılarak, farklı dozlarda kullanılacak tadalafilin, daha kısa süren obstrüksiyon koşullarında etkisini ortaya koyacak çalışmalara da ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 233-43.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417-30.
- Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006; 69: 213-7.
- Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009; 75: 1145-52.
- Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1819-34.
- Uslu A, Tasli FA, Nart A et al. Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1458-65.
- Forbes MS, Thornhill BA, Chevalier RL. Proximal tubular injury and rapid formation of atubular glomeruli in mice with unilateral ureteral obstruction: a new look at an old model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F110-17.
- Aversa A: Systemic and metabolic effects of PDE5-inhibitor drugs. *World J Diabetes* 2010; 1: 3-7.
- Cheng J, Grande JP. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) inhibitors: novel therapeutic agents for progressive renal disease. *Exp Biol Med* 2007; 232: 38-51.
- Mount PF, Power DA. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis. *Acta Physiol* 2006; 187: 433-46.
- Sharma SP. Nitric oxide and the kidney. *Indian J Nephrol* 2004; 14: 77-84.
- Sun D, Wang Y, Liu C, Zhou X, Li X, Xiao A. Effects of nitric oxide on renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction. *Life Sci* 2012; 90: 900-9.
- Hohenstein B, Daniel C, Wagner A, Stasch JP, Hugo C. Stimulation of soluble guanylyl cyclase inhibits mesangial cell proliferation and matrix accumulation in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F685-93.
- Cheng J, Grande JP. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) inhibitors: novel therapeutic agents for progressive renal disease. *Exp Biol Med* 2007; 232: 38-51.
- Fang L, Radovits T, Szabó G, Mózes MM, Rosivall L, Kökény G. Selective phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitor vardenafil ameliorates renal damage in type 1 diabetic rats by restoring cyclic 3',5' guanosine monophosphate (cGMP) level in podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1751-61.

16. Kuno Y, Iyoda M, Shibata T, Hirai Y, Akizawa T. Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, attenuates diabetic nephropathy in non-insulin-dependent Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 1389-400.
17. Guzeloglu M, Yalcinkaya F, Atmaca S ve ark. The beneficial effects of tadalafil on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int* 2011; 86: 197-203.
18. Akgül T, Huri E, Yagmurdu H, Ayyıldız A, Ustün H, Germiyanoglu C. Phosphodiesterase 5 inhibitors attenuate renal tubular apoptosis after partial unilateral ureteral obstruction: an experimental study. *Kaohsiung J Med Sci* 2011; 27: 15-19.
19. Cui W, Maimaitiyiming H, Qi X, et al. Increasing cGMP-dependent protein kinase activity attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306: F996-1007.
20. Puvvada S, Mylarappa P, Aggarwal K, Patil A1, Joshi P, Desigowda R. Comparative efficacy of tadalafil versus tamsulosin as the medical expulsive therapy in lower ureteric stone: a prospective randomized trial. *Cent European J Urol* 2016; 69: 178-82.
21. Jayant K, Agrawal R, Agrawal S. Tamsulosin versus tamsulosin plus tadalafil as medical expulsive therapy for lower ureteric stones: a randomized controlled trial. *Int J Urol* 2014; 21: 1012-5.
22. Gasanov F, Aytac B, Vuruskan H. The effects of tadalafil on renal ischemia reperfusion injury: an experimental study. *Bosn J Basic Med Sci* 2011; 11: 158-62.
23. Cırrık S, Benli E, Ayyıldız SN, Karagüzel E, Kaçar A, Noyan T, Ayyıldız A, Köktürk S. The effect of tadalafil on renal fibrosis induced by ureteral obstruction. *West Indian Med J* 2017; DOI: 10.7727/wimj.2016.518
24. Thiemermann C, Patel NS, Kvale EO, et al. High density lipoprotein (HDL) reduces renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1833-43.
25. Galarreta CI, Thornhill BA, Forbes MS, Simpkins LN, Kim DK, Chevalier RL. Transforming growth factor- β 1 receptor inhibition preserves glomerulotubular integrity during ureteral obstruction in adults but worsens injury in neonatal mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F481-90.
26. Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, Chevalier RL. Compensatory renal growth due to neonatal ureteral obstruction: implications for clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 368-75.
27. Wu CF, Chiang WC, Lai CF, et al. Transforming growth factor β -1 stimulates profibrotic epithelial signaling to activate pericyte-myofibroblast transition in obstructive kidney fibrosis. *Am J Pathol* 2013;182: 118-31.
28. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
29. Prozialeck WC, VanDreel A, Ackerman CD, et al. Evaluation of cystatin C as an early biomarker of cadmium nephrotoxicity in the rat. *Biomaterials* 2016; 29: 131-46.
30. Sasaki D, Yamada A, Umeno H, et al. Comparison of the course of biomarker changes and kidney injury in a rat model of drug-induced acute kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16: 553-66.
31. Guan Z, Miller SB, Greenwald JE. Zaprinast accelerates recovery from established acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 1995; 47: 1569-75.
32. Choi DE, Jeong JY, Lim BJ, et al. Pretreatment of sildenafil attenuates ischemia-reperfusion renal injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F362-70.
33. Bae EH, Kim IJ, Joo SY, et al. Renoprotective effects of sildenafil in DOCA-salt hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res* 2012; 36: 248-57.
34. Cadirci E, Halici Z, Odabasoglu F, et al. Sildenafil treatment attenuates lung and kidney injury due to overproduction of oxidant activity in a rat model of sepsis: a biochemical and histopathological study. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 374-84.
35. Rodríguez-Iturbe B, Ferrebuz A, Vanegas V, et al. Early treatment with cGMP phosphodiesterase inhibitor ameliorates progression of renal damage. *Kidney Int* 2005; 68: 2131-42.