

Pelvik nörovasküler yaralanması olan rat modelinde, düşük enerji şok dalga tedavisi erektil disfonksiyonda iyileşme sağlar

Huixi Li, Guiting Lin, Tom F. Lue et al.
J Sex Med 2016;13:22e32.

Düşük enerjili şok dalgası yıllarca kas iskelet sistemi bozuklukları, iskemik kalp hastalıkları ve vaskülojenik erektil disfonksiyon (ED) da tedavi yöntemi olarak uygulanmıştır. Bu tedavinin sinir liflerine ve nörovasküler ED'ye etkisi konusunda fazla çalışma bulunmamaktadır. Bilindiği gibi nörovasküler ED'nin iyileşme süreci oldukça kompleks olarak gerçekleşmektedir. Pelvik hasarlanma sonrası iyileşme, periferik sinir sistemi, nöronlar, schwann hücreleri, bazal lamina ve end organların bütününe rejenerasyonuna bağlıdır. Bu süreçte schwann hücreleri hasarlanma sonrası aksonal rejenerasyonda ve ilk yanıtta önemli rol oynamaktadır. Birçok çalışmada da schwann hücrelerinin büyümesini hedefleyen tedaviler erektil disfonksiyonda daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır.

Bu çalışmada 32 yenidoğan erkek Sprague-Dawley fare kullanılmış, her bir fareye 5-Ethynyl-2'-deoxyuridine, (EdU) enjekte edilmiştir. On ikinci haftada fareler 4 gruba ayrılmıştır.

- (1) Sham cerrahi grubu,
- (2) bilateral kavernoöz sinir hasarı ve internal pudendal sinir hasarı (PVNI) ile pelvik nörovasküler hasarlanma grubu,
- (3) düşük enerji ile tedavi edilen PVNI grubu,
- (4) yüksek enerji ile tedavi edilen PVNI grubu.

Dört haftalık LESW tedavisi ve 1 haftalık bekleme sonrası bütün farelere erektil fonksiyon değerlendirmesi yapılmış, daha sonra fareler sakrifiye edilerek penis, major pelvik ganglion, ve uretrada pErk 1/2, p75, SDF-1 gibi belirteçler bakılmıştır.

In vivo deneyler için LESW postoperatif 48. Saatte başlanıp düşük enerji grubunda 0.06 mJ/mm², 300 pulse 3 Hz; yüksek enerji grubunda 0.09 mJ/mm², 1000 pulse 3 Hz uygulanmış, in vitro deneyler için hücre kültürleri kullanılmıştır.

Bu çalışmada, erektil fonksiyonun geri kazanılmasını değerlendirmek amacıyla intrakavernöz basınçtaki maksimum değişimin, ortalama arteriyel basınca oranı (ICP/

MAP) ve intrakavernöz basınç değişimlerini değerlendirmek için eğri altı alan kullanılmıştır. LESW ile tedavi edilen grupta, kontrol grubuna göre belirgin iyileşme saptanırken, yüksek enerji uygulanan grupta, düşük enerji uygulanan gruba göre, daha büyük eğri altı alan ile iyileşmenin daha anlamlı olduğu görülmüştür.

PVNI sonrası dorsal penil arterde daralma ve endotel atrofisi görülmüştür. Eretil fonksiyon ile ilişkili dorsal bölgedeki doku vaskülarizasyonunu saptamak amacıyla vasküler yapılar sayılmıştır. Çalışmada arteriyel daralmanın geri dönüşümlü olduğu ve vaskülarizasyonun tekrar sağlandığı saptanmıştır. Hem düşük hem de yüksek enerjili LESW grubunda von Willebrand Faktör (vWF) seviyesinde artış olduğu, yüksek enerjili grupta doku rejenerasyonunun daha etkili olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda pelvik hasarlanmadan 5 hafta sonra kan damarlarında normale yakın düzeyde iyileşme görülse de, erektil fonksiyonda bu iyileşme saptanmamıştır. LESW uygulanan grupta ise kavernoöz doku rehabilitasyonu ve erektil fonksiyon kazanılmasında belirgin iyileşme saptanmıştır.

Sinir hasarlarında nNOS+ sinir liflerinde azalma olmaktadır. Çalışmada bu azalmayı belirlemek amacıyla 4 doku üzerinde çalışılmıştır;

- (1) Major pelvik ganglion,
- (2) Üretra çevresi kavernoöz sinir,
- (3) Penil dorsal sinir,
- (4) Penil sinuzoid.

MPG dışında 3 doku bölgesinde nNOS+ sinir liflerinde azalma tespit edilirken, LESW tedavisi ile bu liflerde anlamlı artış hem Immun Floresan (IF) boyama hem de Western Blot ile saptanmıştır.

Progenitor hücreler, timidin analogu olan EdU tutulmuşla tanınırlar. Çalışmada da farelere doğumda EdU enjeksiyonu daha önce de belirtildiği gibi yapılmıştı. Progenitor hücre iyileşmesinde bir kemoatraktan olan Stromal derived faktör-1 (SDF-1) ölçümü penil dokularda yapılmış,

özellikle yüksek enerjili LESW grubunda olmak üzere her iki grupta da artmış SDF-1 seviyesi saptanmıştır.

Schwann hücreleri büyüme ve rejenerasyonda önemli rol oynamaktadır. Dorsal sinir liflerinde DAPI+ alanlar ve matür schwann hücre markeri olarak S100 sayılmıştır. Yüksek enerjili LESW grubunda schwann hücre sayısında diğer üç gruba göre anlamlı artış saptanmıştır. LESW grubunda S100 artışı da schwann hücre proliferasyonunu göstermiştir. p75 ve p-Erk1/2 gibi schwann hücre farklılaşması ve proliferasyonunu gösteren markerlar da Western Blot ile çalışılmış, LESW ile seviyelerindeki artışları görülmüştür. Bu iki markerın ekspresyonu in vitro kültür çalışmalarında da artmış olarak saptanmıştır.

LESW'nin terapötik etkileri tam anlamıyla anlaşılmamış olsa da, yapılan çalışmalarda VEGF salınımını ve reseptörlerini artırarak neovaskülarizasyonu uyardığı, progenitör hücreleri çoğalttığı gösterilmiştir. LESW etkileri tedaviden 4 hafta sonra pik yapmaktadır. Bu çalışmada da anjiogenez ve resirkülasyonda iyileşme 4. haftada tam anlamıyla görülmüştür. Penil sinir sisteminde özellikle nNOS+ sinir liflerinde LESW sonrası, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır. Dokuların rejenerasyonunda progenitör hücre iyileşmesi ilk aşamada önemli rol oynar. Birçok çalışmada progenitör hücrelerin hedef organ

göçündeki eksiklikler nedeniyle yüksek başarı elde edilememiştir. Bu çalışmada ise LESW sonrası penil dokularda EdU+ hücreler olan progenitör hücrelerin ve SDF-1'in artışı saptanmıştır. SDF-1 artışı da progenitör hücrelerin iyileşmesini göstermektedir.

Başarılı bir periferik sinir rejenerasyonu schwann hücrelerinin aktivasyonu ile mümkün olmaktadır. Schwann hücrelerinin farklılaşmasını gösteren medyatörler; p-ERK ve p75 ekspresyonunun bu çalışmada artmış olduğu saptanmıştır. Buradan LESW 'nin Schwann hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyardığı anlaşılmaktadır. Matür Schwann hücrelerini gösteren S100 hücre belirteci de in vitro ve in vivo çalışmada artmış olarak tespit edilmiştir.

LESW tedavisi pelvik nörovasküler hasarlanması olan rat modelinde erektil fonksiyonda anlamlı iyileşme sağlamaktadır. Hem vasküler de hem de nöronal dokularda LESW sonrası düzelme görülmektedir. Endojen progenitör hücrelerde ve Schwann hücrelerinde düzelme ise LESW ile iyileşmenin temelini oluşturmaktadır.

Çeviri

**Dr. Hüseyin Özgür Kazan, Doç. Dr. Bülent Erol
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Üroloji AD**