

# Valproik asit kavernoza sinir hasarı oluşturulmuş ratlarda erektil disfonksiyon ve penil fibrozisi önlemektedir

Hannan JL, Kutlu O, Stopak BL, et al.

J Sex Med 2014 Mar 18. (Epub ahead of print)

Lokalize prostat kanserine bağlı olarak radikal prostatektomi operasyonu geçiren hastalarda erektil disfonksiyon (ED) görülebilmektedir. Sinir koruyucu radikal prostatektomi sırasında traksiyona bağlı oluşan hasar ve penisi innerve eden otonomik fiberlerin çevresindeki lokal inflamatuvar değişikliklerin etkisine bağlı olarak ED oluşabilir. Radikal prostatektomi sonrası peniste meydana gelen patolojik değişiklikler düz kas oranı ve endotelial hücre içeriğinin azalması ile kavernoza dokularda artan fibrozis olarak bilinmektedir. Transforming Growth Faktör (TGF $\beta$ ) ve diğer sitokinler fibrozis patolojisinde rol oynamaktadır. Artmış histon deasetilaz enzim aktivitesinin (HDAC) kronik hastalıklardaki fibrozis gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. HDAC aktivasyonu inflamasyon, hücre proliferasyonu ve fibrozisi kontrol eder ve bunu böbrek, kalp ve akciğer dahil olmak üzere değişik organlarda lizin rezidülerinden asetil grupların alımını kataliz ederek yapar. Valproik asit (VPA) nonspesifik HDAC inhibitörü olup sıklıkla antikonvülzan amaçlı ya da kişinin ruhsal stabilizasyonunu sağlamak için kullanılmaktadır. Son zamanlarda hipertansif ya da myokard iskemisi oluşturulan hayvan modellerinde VPA-ilişkili HDAC inhibisyonunun inflamasyon, düz kas hipertrofisi ve TGF- $\beta$  tarafından indüklenen fibrozisi önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, VPA kullanılarak HDAC inhibisyonunun kavernoza sinir hasarı oluşturularak ED yapılan ratlardaki farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Buna göre, VPA ilişkili HDAC inhibisyonunun penil fibrozisi önleyeceği ve nörojenik stimulusa karşı penil hemodinamiyi koruyacağı ileri sürülmüştür.

Deneysel çalışmada 8-10 haftalık Erkek Sprague-Dawley ratlar sham grubu (Grup 1), 14 gün (Grup 2) ve 30 gün (Grup 3) iki taraflı kavernoza sinir hasarı oluşturulan grup ile iki taraflı sinir hasarı oluşturulup 14 gün boyunca VPA verilenler (Grup 4) ve iki taraflı sinir hasarı oluşturulup 30 gün boyunca VPA verilenler (Grup 5) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Kavernoza sinir hasarı oluşturulan tedavisiz gruplarda voltaj bağımlı intrakavernoza basınç-

ta anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Penil HDAC3 ve HDAC4 ile fibronektin iki taraflı sinir hasarı oluşturulan 14 günlük ratlarda artmıştır. İki taraflı sinir hasarı sonrası TGF- $\beta$  seviyelerinde hafif bir artış saptanmıştır. Histolojik analizlerde de kavernoza sinir hasarı sonrası fibrozisin arttığı gösterilmiştir. VPA tedavisi sonrası korporal fibrozis, penil HDAC3 ve HDAC4 ile fibronektin protein ekspresyonları azalmıştır ( $p < 0.05$ ). Penil alfa-SMA (düz kas) seviyeleri ise gruplarda değişiklik göstermemiştir. VPA ile tedavi edilen ratlarda erektil cevabın arttığı gösterilmiştir. HDAC'nin üreteral hastalık ve myokard iskemisi gibi çeşitli hastalıklardaki fibrotik süreçte yer aldığı, HDAC inhibitörü trikostatın verilmesiyle fibroblast aktivasyonunun inhibe edildiği ve fibronektin ile alfa-SMA'nın ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmada VPA, HDAC3 ve HDAC4 seviyelerini kavernoza sinir hasarı oluşturulan ratlarda sham grubu seviyelerine yaklaştırmıştır. HDAC inhibisyonunun santral sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarında koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir. VPA'nın rat Schwann hücrelerinin myelinizasyonu ve proliferasyonu ile siyatik sinir rejenerasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da araştırmacılar VPA'nın kavernoza sinirlerde benzer etkiyi yapmış olabileceğini belirtmektedirler. Sonuçta, bu çalışmanın bulguları erken dönemde VPA kullanımının penil morfoloji ve erektil fonksiyonu ratlarda potansiyel olarak koruduğunu gösterdiği için pratikte kullanılabilir. HDAC inhibisyonunun aynı zamanda prostat kanseri de dahil olmak üzere kanser tedavisinde de umut verici olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle VPA prostat kanseri nedeniyle yapılan radikal prostatektomi operasyonları sonrası ED'dan korumak için önerilebilir.

## Çeviri

**Prof. Dr. Fikret Erdemir**

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı**