

KAVERNÖZ SİNİR YARALANMASININ KORPUS KAVERNOZUMDA NEDEN OLDUĞU DEĞİŞİKLİKLER VE B KOMPLEKS VİTAMİNLERİNİN (B1, B6 VE B12) EREKTİL FONKSİYONLARIN GERİ DÖNÜŞÜ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**CHANGES AT CORPUS CAVERNOUSUM FOLLOWING CAVERNOUS NERVE INJURY AND EFFECT OF B VITAMIN COMPLEX (B1,B6, AND B12) ON ERECTYL FUNCTION RECOVERY**

Cabir ALAN, Hamdi ÖZKARA, Burçin TUNÇ, Ramazan ALTINTAŞ, Şefik ÇİTÇİ, Hakkı UZUN
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Since radical prostatectomy is begun to be performed widely, complications of this surgery like erectyl dysfunction is also widely seen. Nonadrenergic noncholinergic (NANC) nervous system is the principal pathway for penile erection and its main neurotransmitter is nitric oxide (NO). Since NO has a gaseous nature and has short half live it can only be detected indirectly. NO is synthesized from L-arginine by Nitric Oxide Synthetase (NOS) and Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) is used as cofactor in this process. Since NADPH histochemistry is similar to NOS, NADPH diaphorase technique is used to demonstrate NOS containing nerve fibres. Cavernous nerve injury is an important reason for erectly dysfunction following radical pelvic surgeries like radical prostatectomy for prostate cancer. A better understanding of the penile neuroanatomy has enabled urologists to perform nerve-sparing surgery. On the other hand, erectly dysfunction is reported in 18-60% of men even after bilateral nerve sparing surgery. B vitamins are shown to be effective on nerve regeneration on axons and myelin sheaths. In the present experiment, we studied the effect of unilateral cavernous nerve neurotomy to NO containing nerve fibres of the Sprague-Dawley rats and B vitamin complex on erectly tissue regeneration.

Materials and Methods: Experiments were performed on sixty-three (63) male fertile adult Sprague-Dawley rats (aged 60-90 days, 250-300 gm.), divided into 4 groups; as group I, control composed of 9 rats (n=9), group II, sham operation composed of 18 rats (n=18), unilateral cavernous nerve neurotomy (group DI) (n=18), and unilateral cavernous nerve neurotomy with B vitamin complex (B1, B6, and B12) (group DII) (n=18).

Functional evaluation and tissue procurement were performed after 3 weeks and 6 months postoperatively for each groups except control group. Functional evaluation was performed by measuring corpus cavernosum pressure after direct electro stimulation of contra lateral intact cavernous nerves.

After functional evaluation 3 mm segment was removed from mid-shaft penile segment and tissue is stained for NADPH diaphorase and investigated by light microscope. The staining pattern was assessed by counting the number of NADPH-positive regions within each corpus cavernosum in 2 arbitrary areas (magnification x400). Data were compared with the non-parametric Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests for unpaired samples. Values were considered significant at $p \leq 0.05$.

Results: Electro stimulation of the cavernous nerve revealed in the mean maximal intracavernous pressure of sham group 70.2 ± 6.4 and 77.4 ± 7.1 cm H₂O at 3 weeks and at 6 months respectively. Electro stimulation of the intact cavernous nerve showed in the mean maximal intracavernous pressure of unilateral neurotomy group (group DI) 33.8 ± 16.9 and 58.8 ± 12.9 cm H₂O at 3 weeks and 6 months respectively and the mean maximal intracavernous pressure of unilateral neurotomy with B vitamin complex group (group DII) 35 ± 14.3 and 56.3 ± 15.8 cm H₂O at 3 weeks and 6 months respectively.

NADPH-Diaphorase staining of mid-shaft specimens at 3 weeks revealed that the number of NOS-containing nerve fibres per corpus cavernosum was significantly decreased in neurotomy groups (group DI and group DII) than control and sham groups ($p \leq 0.05$). Staining was similar among group DI (unilateral neurotomy) and group DII (unilateral neurotomy with B vitamin complex) ($p \geq 0.05$). At 6 months, in neurotomy groups, there is a slight increase in staining when compared with the findings at 3 weeks. The staining was similar among group DI (unilateral neurotomy) and group DII (unilateral neurotomy with B vitamin complex) ($p \geq 0.05$) and in control and sham groups both at 3 weeks and 6 months ($p \geq 0.05$).

Conclusion: Even unilateral nerve injury has negative effect on corpus cavernosum and may cause erectly dysfunction. In rats, erectly function may improve at 6 months following unilateral nerve injury but complete recover cannot occur. B vitamin complex has not any effect on this improvement.

Key words: Nitric oxide, B complex vitamins, nerve regeneration, radical prostatectomy

ÖZET

Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon gelişen olguların %49-69'unda ameliyattan 6-18 ay sonra erektil fonksiyon geri dönebilmektedir. Buna kavernöz sinirdeki rejenerasyonun neden olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalar B vitaminlerinin sinir rejenerasyonu üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Biz bu deneysel çalışmada, sıçanlarda tek taraflı kavernöz sinir kesisinin korpus kavernozumdaki nitrik oksit içeren sinir liflerine etkisini ve B kompleks vitaminlerinin erektil dokudaki rejenerasyon üzerine olan etkilerini araştırdık

63 Sprague-Dawley sıçan, kontrol, sham operasyonu, tek taraflı kavernöz sinir kesisi uygulanan grup (grup DI) ve tek taraflı kavernöz sinir kesisi uygulandıktan sonra B kompleks vitamini (B1, B6 ve B12) verilen grup (grup DII) olarak ayrıldı.

Kontrol grubu hariç, fonksiyonel değerlendirme ve doku toplanması, cerrahi işleminden 3 hafta ve 6 ay sonra yapıldı. Penis orta segmentinden yaklaşık 3mm parçalarda NADPH-Diaphoroze tekniği ile NADPH-pozitif alanlar sayıldı. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testine göre değerlendirildi. $P \leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Kavernöz sinirin stimülasyonu ile oluşan maksimal intrakavernozal basınç ölçümleri; Sham grubunda 3 hafta ve 6 ay sonra sırayla 70.2 ± 6.4 cmH₂O ve 77.4 ± 7.1 cmH₂O, grup DI'de 3 hafta ve 6 ay sonra sırayla 33.8 ± 16.9 ve 58.8 ± 12.9 cmH₂O, grup DII'de 3 hafta ve 6 ay sonra sırayla 35.2 ± 14.3 ve 56.3 ± 15.8 cmH₂O olarak ölçülmüştür.

3 hafta sonra korpus kavernozumdaki NOS-pozitif sinir fibril sayısı nörotomi grubunda (grup DI ve DII), sham ve kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu ($p \leq 0.05$) ve Grup DII arasında ise boyanma farklılığı izlenmedi ($p \geq 0.05$). 6 ay sonraki değerlendirmede, 3 haftalık nörotomi grubu ile karşılaştırıldığında boyanmada hafif artış olduğu saptandı. Grup DI ve Grup DII arasında ise boyanma farklılığı yoktu ($p \geq 0.05$). 3 haftalık ve 6 aylık kontrol ve sham grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında boyanma açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tek taraflı sinir kesisi bile korpus kavernosum üzerinde olumsuz etki yapmakta ve erektil fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır. Ratlarda erektil fonksiyon 6 ay sonra hafif düzelmekle birlikte tam geri dönüş söz konusu değildir ve B vitaminlerinin bu geri dönüş üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: TRUS, PSA, Prostat kanseri

GİRİŞ

Son yıllarda sık uygulanan radikal prostatektomi ameliyatlarının en önemli komplikasyonlarından biri erektil disfonksiyondur (ED). Penis nöroanatomisinin daha iyi anlaşılmasıyla bu komplikasyondan korunmak için sinir koruyucu radikal prostatektomi ameliyatları geliştirilmiştir¹. Sinir koruyucu cerrahi çoğunlukla tümörün prostattaki yayılımına göre tek taraflı yapılmakta ve diğer taraf kavernöz sinirin kavernöz cisim içi düz adaleyi uyarak normal erektil fonksiyonu koruyacağı varsayılmaktadır². Fakat bu teorik düşünce her zaman gerçekleşmemekte ve bu cerrahinin sık uygulandığı merkezlerde bile %50 üzerinde ED ile sonuçlanmaktadır. Kavernöz sinirin iki taraflı korunduğu olgularda bile %18-60 oranında ED gelişebilmektedir³. Bununla birlikte sinir koruyucu prostatektomi sonrası ED gelişen olguların %41-69'unda postoperatif 6-18 ay sonra erektil fonksiyon geri dönebilmektedir⁴.

İn vivo ve in vitro yapılan bir çok çalışmada penil ereksiyondan başlıca non-adrenerjik non-

kolinerjik (NANC) sistemin sorumlu olduğu ve nitrik oksidin (NO) bu sistemin ana nörotransmitteri olduğu gösterilmiştir⁵. NO'nin gaza benzer doğası ve kısa yarı ömrü nedeniyle varlığı ancak dolaylı olarak saptanabilmektedir. Bu tespitlerden birisi NO kaynağı olan nitrik oksit sentetazın (NOS) dokuda gösterilmesidir. NO'nun salgılandığı sinir liflerini tanımanın en iyi yolu NOS içeren sinir liflerinin gösterilmesidir⁶. Bu bağlamda erektil sinirlerin dağılım, rejenerasyon, ve dejenerasyonunu değerlendirmede de kullanılan en iyi yöntem NOS'in gösterilmesidir⁷. Nitrik oksit sentaz (NOS) NO'yu Ca²⁺/Calmodulin bağımlı bir mekanizma ile L-argininden sentezler. Bu reaksiyonda NADPH kofaktör olarak gereklidir. NOS histokimyası ile NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat) histokimyasının benzer olması nedeniyle kavernöz sinir ablasyonunun penisteki etkilerini incelemek için, NOS içeren sinir lifleri üzerinde NADPH diaforez tekniği çoğunlukla kullanılmaktadır⁸.

B vitaminlerinin sinir dejenerasyonundan sonra akson ve miyelin kılıf rejenerasyonu üzerinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{9,10}. Nöropatilerde dejeneratif değişiklikler önce aksonu sonra miyelin kılıfı etkiler. B vitaminleri, bu her iki nöron komponenti üzerine etkilidir ve sinir rejenerasyonunda rol alır. Özellikle vitamin B12 varlığı miyelin sentezi için gereklidir¹¹. Otonomik sinirler travmadan sonra çeşitli derecelerde rejenerasyona uğramaktadır¹²⁻¹⁴. Hasegawa ve ark. ratlarda siyatik sinir travmasından sonra B kompleks vitaminleri (B1, B6 ve B12) verdiklerinde sinir rejenerasyonunda ve fonksiyonel geri dönüşte artış olduğunu saptamışlardır¹⁵.

Bu deneysel çalışmada ereksiyon ile ilgili çalışmalarda hayvan modeli olarak kullanılan Sprage-Dawley sıçanlarda tek taraflı kavernöz sinir kesisinin NO içeren sinir lifleri üzerindeki etkisini ve B kompleks vitaminlerinin erektile doku-daki rejenerasyon üzerine olan etkilerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 63 adet erişkin fertil erkek Sprague Dawley sıçan (60-90 günlük ve 250-300 gram) ile dört grup oluşturuldu. Kontrol grubu (n=9), sham operasyonu grubu (n=18), tek taraflı kavernöz sinir kesisi uygulanan grup (grup DI) (n=18) ve tek taraflı kavernöz sinir kesisi uygulandıktan sonra B kompleks vitamini (B1, B6 ve B12) verilen grup (grup DII) (n=18).

Cerrahi işlem, sıçanlara intraperitoneal sodyum pentobarbital (35 mg/kg) verilerek genel anestezi altında gerçekleştirildi. Alt abdominal insizyon yapılarak batin içine girildi ve mesane laterale çekilerek prostatın posterolateral kısmı görünür hale getirildi. Cerrahi loop (Heine 4.5x büyütme) kullanılarak tek taraflı olarak (sol) prostat bezinin yan tarafında bulunan kavernöz sinir serbestleştirildi. Sham operasyonu yapılan grupta kavernöz sinir kesilmedi. Nörotomi gruplarında ise (DI ve DII) kavernöz sinir tek taraflı olarak daha önce tanımlandığı şekilde kesildi¹⁶. Sıçanlara başka işlem yapılmadan yara çift tabaka halinde 3-0 dixon ile kapatıldı. Kontrol grubundaki sıçanlara kavernöz doku toplanıncaya kadar herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı.

B kompleks vitamini (B1, B6 ve B12) içeren ampulden tek taraflı kavernöz sinir kesisi uygulanan grup DII sıçanlara operasyonun ertesi gününden başlayarak 14 gün boyunca her gün intraperitoneal olarak 40 mcg/gün terapötik dozda verildi.

Fonksiyonel değerlendirme ve doku toplanması, cerrahi işlemden 3 hafta ve 6 ay sonra kontrol grubu hariç olmak üzere diğer gruplarda ki sıçanlardan iki ayrı zamanda (ameliyat sonrası 3 hafta ve 6.ay) doku toplandı. Sıçanlar sodyum pentobarbital anestezi altında eksplore edildi ve intakt olan karşı taraf (sağ) kavernöz sinir direkt elektrostimülasyon uygulanması amacıyla izole edildi. Daha sonra insizyon hattından penis deglove edilerek çıkarıldı. Kavernöz cisim radiksin-den korpus kavernosum (sol) içine basınç ölççere bağlı 23G kelebek iğne yerleştirildi. Elektrostimülasyon, serbestlenmiş olan kavernöz sinir bipolar hook elektrod ile uygulandı Stimulus parametreleri 1.5mA, frekans 20 Hz, 0.2 msec ve 1 dakika süre ile uygulandı. Uyarılma sonrası korpus kavernosum içi basınçlar bir transducer tarafından ölçüldü (DTX Plus TNF-R, Becton Dickinson) ve bir kavernöz basınç kaydedici tarafından kaydedildi (Cavomat 7000, Wiest, Germany).

Fonksiyonel değerlendirmeden sonra penis orta segmentinden yaklaşık 3mm parça eksize edilerek çıkarıldı ve iki parçaya bölündü. Parçalardan biri fiksatife konurken diğer parça hemen sıvı nitrojene daldırıldı ve -80 derecede saklandı. Kontrol grubundaki sıçanlarda fonksiyonel değerlendirme yapılmadan doku toplandı. Fiksasyon uygulanan dokular NADPH diaforez tectiği ile korpus kavernosum içi NOS aktivitesi gösterilmek için Nitroblue Tetrazolium (NBT) ile boyandı.

NADPH-Diaphorose boyama, deney hayvanlarından alınan dokular pH 7,4 olan 0,1M 100cc fosfat tamponunda hazırlanan %4'lük paraformaldehit de 4 saat fikse edildikten (+4°C) sonra, pH 7,4 olan 0,1M 100cc fosfat tamponunda hazırlanan %15'lik sukrozda 1 gece (+4°C) bekletildi. Dondurma mikrotomunda 8-10 mikron kalınlığında alınan kesitler lamlara yapıştırılarak boyama işlemine kadar -20°C'de saklandı. NOS'un katalitik aktivitesi NADPH varlığında, Nitroblue Tetrazolium (NBT)'un enzimatik reak-

siyonu ile gösterildi. Kesitler %0,3'lük Tritan-X-100, %0,01 NBT, %0,1 NADPH (pH 7,6) ve 0,1 M Tris HCL içeren pH 7,4 0,1M fosfat tampionunda 37C'de 15-20 dakika inkübe edildi. Kesitler fosfat tampionu ve distile su ile yıkandıktan sonra, gliserol fosfat ile kapatıldı ve ışık mikroskopunda incelendi.

NADPH-pozitif yapılar, mavi boyalı alanlar olarak saptandı. Boyanma paterninin değerlendirilmesi her bir korpus kavernozum içindeki NADPH-pozitif alanlar sayılarak yapıldı (x400 büyütme ile iki farklı alan sayıldı). Endotelin boyandığı alanlar sayıya dahil edilmedi.

İstatistiksel yöntem, bu çalışmada elde edilen sonuçlar Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testine göre değerlendirildi. $p \leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kavernöz sinirin stimülasyonu ile oluşan maksimal intrakavernöz basınç ölçümleri; Sham grubunda 3 hafta ve 6 ay sonra sırayla 70.2 ± 6.4 cmH₂O ve 77.4 ± 7.1 cmH₂O, tek taraflı nörotomi uygulanan (grup DI) grupta 3 hafta ve 6 ay sonra sırayla 33.8 ± 16.9 ve 58.8 ± 12.9 cmH₂O, tek taraflı nörotomi uygulanan ve B kompleks vitamini verilen (grup DII) grupta 3 hafta ve 6 ay sonra sırayla 35.2 ± 14.3 ve 56.3 ± 15.8 cmH₂O olarak ölçülmüştür (Tablo 1).

Maksimal intrakavernöz basınç (cm H ₂ O)			
Zaman	Sham	Nörotomi	Nörotomi+ B kompleks vitamini
3 hafta	80.6 ± 9.8	33.8 ± 16.9	35.2 ± 14.3
6 ay	87.3 ± 9	58.8 ± 12.9	56.3 ± 15.8

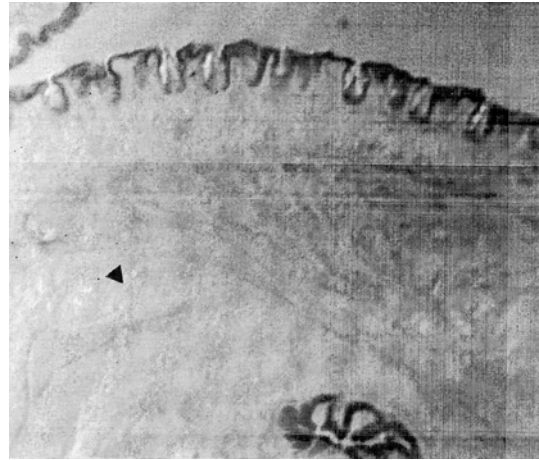
Tablo 1. Elektrostimülasyon sonrası intrakavernöz basınç değişiklikleri

3 hafta ve 6 ay sonra penis orta hattaki corpus kavernozumların NADPH-diaphorez tekniği ile histolojik değerlendirmesinde; korpus kavernozumdaki NOS-pozitif sinir fibril sayısı nörotomi grubunda (grup DI ve DII), sham ve kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu ($p \leq 0.05$) (Resim 1). GrupDI (tek taraflı nörotomi) ve Grup DII (tek taraflı nörotomi+B kompleks vitamini) arasında ise boyanma farklılığı izlenmedi ($p \geq 0.05$) (Tablo 2) (Resim 2).

Tek taraflı nörotomi uygulanan grup rejenerasyon açısından incelendiğinde (grup DI ve DII) 3 hafta değerlendirmede NADPH diaphorez ile boyalı alanlar önemli ölçüde azalmış olarak bulundu. Bununla birlikte 6 ay sonraki değerlendirmede ise, 3 haftalık nörotomi grubu ile karşılaştırıldığında boyanmada hafif artış olduğu saptandı (Resim 3). GrupDI (tek taraflı nörotomi) ve Grup DII (tek taraflı nörotomi +B kompleks vitamini) arasında ise boyanma farklılığı yoktu ($p \geq 0.05$) (Resim 2b). 3 haftalık ve 6 aylık kontrol ve sham grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında boyanma açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p \geq 0.05$).



Resim 1a. Sham grubuna ait nNOS(+) alanlar (240X),



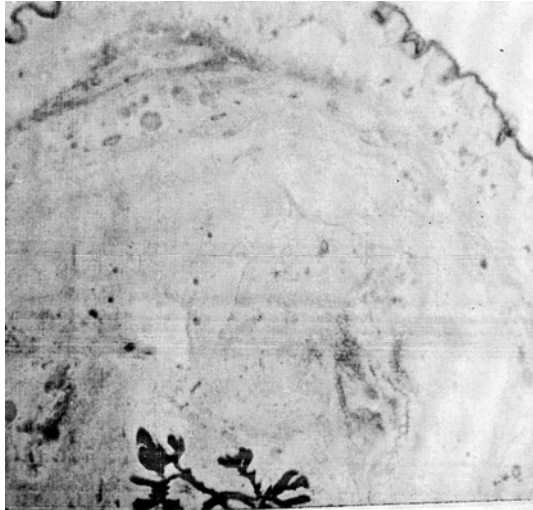
Resim 1b: Tek taraflı nörotomi grubuna ait NOS(+) alanlar (240X) ileri derecede azalmış

Zaman	Kontrol	Sham	Nörotomi	Nörotomi+Bkompleks vitamini
3 hafta	105.6±14.2	92.3±9.7	17.3±6.7	19.7±5.2
6 ay		98.9±12.7	48.1±19.6	50.2±18.4

Tablo 2. Kavernoöz dokudaki NADPH- diaphorase pozitif alanlar



Resim 2a. Tek taraflı nörotomi uygulanan gruba (grup DI) ait NOS(+) alanlar ileri derecede azalmış (▲, 90X)

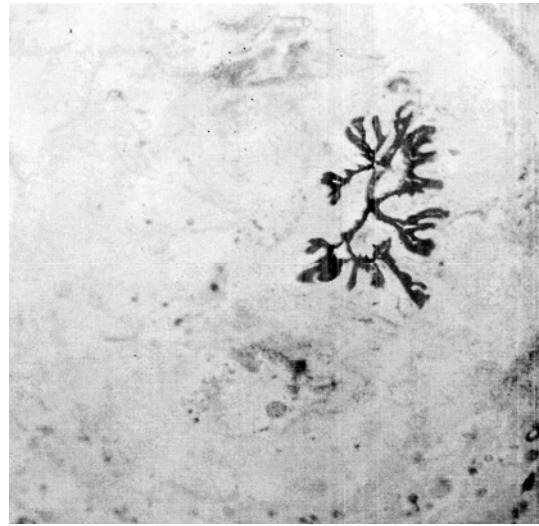


Resim 2b. Tek taraflı nörotomi uygulanan ve B kompleks vitamini verilen gruba (grup DII) ait NOS(+) alanlar ileri derecede azalmış. Her iki grup (Grup DI ve DII) arasında boyanma farklılığı yok (▲, 90X).

TARTIŞMA

Erektile fonksiyon ile ilgili çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmış olmasına rağmen hala pek çok konu açıklığa kavuşamamıştır, örneğin ereksiyonun santral kontrolü hala tam olarak açıklanamamıştır. Aynı şekilde radikal pros-

tatektomilerde de erektile fonksiyonu korumak amacıyla yapılan sinir koruyucu cerrahilerde her hastada özenle sinir korunmasına karşın erektile kapasitenin neden korunamadığı bilinmemektedir, veya nörojenik ED gelişme fizyopatolojisi, sinirlerde ve eğer varsa erektile dokuda ki rejenerasyon ve değişiklikler tam olarak anlaşılamamıştır.



Resim 3a. 3 aylık nörotomi grubuna ait NOS(+) alanlar (240X) ileri derecede azalmış.



Resim 3b. 6 aylık nörotomi grubuna ait NOS(+) alanların sayısında hafif artış mevcut (240X).

B vitaminlerinden özellikle tiamin (B1), piridoksin (B6) ve siyanokobalamin (B12) sinir rejenerasyonunda önemli rol oynamaktadır. Sinir hücreleri için temel enerji kaynağı olan glukozun kullanılabilir hale gelmesi için tiamine ihtiyaç vardır. Eksikliğinde sinir liflerinin miyelin kılıfında dejenerasyon ortaya çıkar. B12 vitamini sinir liflerinde akson ve miyelin kılıf rejenerasyonu üzerinde etkilidir ve vitamin B12 varlığı miyelin sentezi için gerekli olan temel maddelerden biridir¹¹. Aynı şekilde piridoksinde sinir rejenerasyonu üzerinde etkilidir¹⁷. Bu üç vitamin kompleks B vitaminleri olarak isimlendirilir ve travmadan sonra sinir rejenerasyonunda rol aldığı pek çok klinik ve deneysel çalışmada gösterilmiştir^{9,10,15}.

Çalışmamızda tek taraflı nörotomi uygulanan grupta 3 hafta ve 6 ay sonraki değerlendirmede NOS-pozitif sinir fibrilleri sayısı ileri derecede azalmış olarak bulundu. Bu sonuç tek taraflı sinir kesisinin bile korpus kavernozum üzerinde olumsuz etki yarattığını göstermesi açısından önemlidir. Serge ve ark., tek ve iki taraflı kavernosal sinir kesisi uyguladıkları sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında kesi uygulandıktan 3 hafta sonraki incelemede kavernöz doku içinde hem tek hem de iki taraflı grupta NOS pozitif sinir fibrillerinde ileri derecede azalma saptamışlardır. Altı ay sonraki boyamada ise iki taraflı kavernöz sinir kesisi uyguladıkları grupta yine NOS pozitif sinir fibrillerinde artış saptamazken, tek taraflı kesi uygulanan grupta NOS pozitif sinir fibrillerinde hafif artış saptamışlar ve bunu da korpus kavernozum dokusunun rejenerasyonu ile açıklamışlardır¹⁶. Yine bu çalışmanın sonucunda kavernöz sinir kesisinden sonra azalmış olan NOS pozitif sinir fibril sayısında artış olmasının, sinir rejenerasyonun bir göstergesi olduğu ve bunun karşı taraf korpus kavernozumdaki intakt olan kavernöz sinir fibrillerinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Benzer şekilde Başar ve ark. tek ve çift taraflı kavernöz sinir kesisi uyguladıkları sıçanlarda 3 ay sonraki değerlendirmede tek taraflı kavernöz sinir kesisi uyguladıkları grupta NOS pozitif sinir fibril sayısında kontrol ve iki taraflı kavernöz sinir kesisi uyguladıkları gruba oranla belirgin artış olduğunu saptamışlardır. Bunun sebebinin de tek taraflı kavernöz sinir denervasyonunun korpus kavernozumdaki NOS aktivitesinde artışa neden olduğu sonucuna varmışlar-

dır. Tek taraflı denervasyondan sonra NOS aktivitesinde artış olmasına rağmen erektil disfonksiyon gelişmesini de NO'nin farmakolojik aktivitesinin bozulmasına bağlamışlar ve belki de başka bir nörotransmitterin bu olaya sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁸. Bir başka çalışma da Gyung-woo ve arkadaşları tek ve iki taraflı kavernöz sinir kesisi oluşturdukları ratlarda kavernöz dokudaki NOS pozitif sinir uçlarının belirgin olarak azaldığını belirlemişlerdir. Bu çalışmada ratlara 21 gün boyunca GF (*Growth faktör*) verdiklerinde tek taraflı kavernöz sinir kesisi uyguladıkları grupta kavernöz dokudaki NOS pozitif sinir fibril sayısında belirgin artış olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda growth hormonun tek taraflı nörotomiden sonra rejenerasyonu hızlandırdığı sonucuna varmışlardır¹⁹. Bizim çalışmamızda tek taraflı kavernöz sinir kesisinden 3 hafta sonraki değerlendirmede (Grup DI ve DII), her iki korpus kavernozumdaki NOS pozitif sinir fibrilleri sayısında sham grubuna göre belirgin azalma saptadık, bu azalma nörotomi yapılan tarafta daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p \geq 0.05$) (Tablo 1). Tek taraflı kavernöz sinir kesisinden 6 ay sonraki değerlendirmede her iki korpus kavernozumdaki NOS pozitif sinir fibrilleri sayısında hafif artış olduğu saptadık. Bu artışın nedenini, sinir fibrillerinin rejenerasyonu olarak değerlendirdik. Ancak tek taraflı kavernöz sinir yapılan grup ile (grup DI) tek taraflı kavernöz sinir kesisi yapıldıktan sonra rejenerasyonu hızlandırması amacıyla B kompleks vitamini verilen grup arasında boyanma farklılığı izlenmedi ve NOS pozitif sinir fibril sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p \geq 0.05$). Bu da B kompleks vitaminlerinin denervasyondan sonra kavernoza dokudaki sinir rejenerasyonuna etki etmediği sonucunu göstermektedir. Çalışmamızda fonksiyonel değerlendirme yapılmak suretiyle erektil fonksiyonunun durumu saptanmaya çalışıldı. İntakt olan kavernöz sinirin stimülasyonu sonucu intrakavernöz basıncıdaki yükselme 6 aylık grupta, 3 haftalık gruptan daha yüksek olarak bulundu (33.8 ± 16.9 ve 58.8 ± 12.9). Bununla birlikte 6 aylık gruptaki basınç yükselmesi sham grubundaki kadar yüksek değildi (58.8 ± 12.9 ve 87.3 ± 9 cmH₂O). B kompleks vitamini verilen grupla verilmeyen nörotomi grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı intrakavernoza basınç

farkı saptanmadı (Tablo 1). Buda B kompleks vitaminlerinin kavernoöz sinir travmasından sonra fonksiyonel geri dönüş üzerine etki etmediğinin bir göstergesidir.

Sonuç olarak deneysel çalışmamızda da görüldüğü gibi tek taraflı sinir kesisi bile korpus kavernozum üzerinde olumsuz etki yapmakta ve erektile fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır. Ratlara erektile fonksiyon 6 ay sonra hafif düzelmekle birlikte tam geri dönüş söz konusu değildir ve B vitaminlerinin bu geri dönüş üzerine etkisi bulunmamaktadır. Bu bulgular klinikte birlikte değerlendirildiğinde tek taraflı sinir koruyucu cerrahi uygulanan radikal prostatektomi hastalarında gelişen erektile fonksiyon kaybını açıklayabilir. Nitekim yapılan klinik çalışmalarda da radikal prostatektomiden sonra tek taraflı sinir korunmasında %40-80 oranında erektile disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir²⁰.

KAYNAKLAR

- 1- **Walsh PC, Donker PJ:** Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J Urol* 128: 492-6, 1982.
- 2- **Walsh PC, Epstein JI and Lowe FC:** Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle *J Urol*, 138: 823, 1987.
- 3- **Walsh PC, Partin AW, Epstein JI:** Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. *J Urol* 152: 1831, 1994.
- 4- **Catalona WJ and Basler JW:** Return of erection and urinary continence following nerve sparing radical retro pubic prostatectomy. *J Urol.*, 150: 905, 1993.
- 5- **Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TSK and Synder SH:** Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science*, 257: 401, 1992.
- 6- **Carrier S, Hricak H, Lee S:** Radiation induced decreases in nitric oxide synthase-containing nerve in the rat penis. *Thera. Radio.*, 195: 95, 1995.
- 7- **Burnett AL, Lowenstein CJ:** Nitric oxide; A physiologic mediator of penile erection. *Science* 257: 401-3, 1992.
- 8- **Hope BT, Michael GJ, Knighe KM and Vincent SR:** Neuronal NADPH diaphorase is a nitric oxide synthase. *Neurobiology*, 88: 2811, 1991.
- 9- **Hasegawa K, Homma S, Kanda K:** Effects of vitamin B1, B6 and B12 complex on the regeneration of the peripheral nerve and muscle recaptors. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 69(3): 483-97, 1973.
- 10- **Kienecker EW, Becker KW, Dick P:** Modification of degenerative and regenerative processes in peripheral nerves by treatment with B vitamins. *Klin Wochenschr*. 19; 68(2): 146-8, 1990.
- 11- **Yamatsu K, Yamanishi Y, Kaneko T, Ohkawa I:** Pharmacological studies on degeneration and regeneration of the peripheral nerves. (2) Effects of methylcobalamin on mitosis of Schwann cells and incorporation of labeled amino acid into protein fractions of crushed sciatic nerve in rats; *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 72(2): 269-78, 1976.
- 12- **Chen LE, Seaber AV, Glisson RR, Davies H, Murrell GA, Anthony DC, Urbaniak JR:** The functional recovery of peripheral nerves following defined acute crush injuries. *J Orthop Res*. 10(5): 657-64, 1992.
- 13- **Freeman LW:** Observations on spinal nerve root transplantation in the male guinea baboon. *Ann. Surg.*, 136: 206, 1952.
- 14- **Ferguson IA, Koide T, Rush RA:** Stimulation of corticospinal tract regeneration in the chronically injured spinal cord. *Eur J Neurosci*. 13(5): 1059-64, 2001.
- 15- **Hasegawa K, Mikuni N, Sakai Y:** Effects of a vitamin B complex on functional recovery after nerve injury. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 74(6): 721-34, 1978.
- 16- **Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J and Lue TF:** Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol*, 156: 1722-27, 1995.
- 17- **Wang XD, Kashii S, Zhao L, Yamashima T:** Vitamin B6 protects primate retinal neurons from ischemic injury. *Brain Res*. 940(1-2): 36-43, 2002.
- 18- **Basar MM, Yıldız M, Söylemezoğlu F:** Histopathological changes and nitric oxide synthase activity in corpus cavernosum from rats with neurogenic erectile dysfunction. *Br J Urol Int*. 83: 101-107, 1999.
- 19- **Jung GW, Spencer M:** Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerves after cavernous nerve neurotomy in rats. *J Urol* 160; 1899-1904, 1998.
- 20- **Geary ES, et al:** Nerve sparing radical prostatectomy: A different view. *J Urol* 154; 145, 1995.