

RETROPUBİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI EREKTİL DİSFONKSİYON VE TEDAVİSİ

ERECTILE DYSFUNCTION AND TREATMENT AFTER RETROPUBIC RADICAL PROSTATECTOMY

Tolga AKMAN, Öner ŞANLI, Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: The incidence of erectile dysfunction in men following radical prostatectomy has been estimated to range between 16% and 82%. The most important predictors of erectile function are pre-operative erectile function and nerve sparing nature of the procedure. The former is determined by age and vascular risk-factors whereas the latter is decided by the stage of the tumor and the skill of the surgeon. Apoptosis of corporeal smooth muscle cells plays a significant role in the development of cavernosal dysfunction following radical prostatectomy. Symptomatic therapy may be applied according to the current general standards of treatment in men with erectile dysfunction (ED). In addition, pharmacological prophylaxis and treatment of postoperative ED with different treatment alternatives is effective and safe, and PDE5 inhibitors have similar outcome after radical prostatectomy. The concepts of cavernous nerve reconstruction and neuroprotection have been associated to promising results.

Key words: Prostate cancer, radical prostatectomy, cavernous nerve, erectile dysfunction, PDE5 inhibitors

ÖZET

Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon %16-82 oranında görülmektedir. RRP sonrası erektil fonksiyonu temel olarak sinir koruyucu cerrahinin uygulanıp uygulanmaması ve ameliyat öncesi erektil fonksiyon etkilemektedir. Apoptozis RRP sonrası gelişen kavernozaal yetersizlikte önemli rol oynamaktadır. RRP sonrası gelişen ED'un tedavisinde, genel ED tedavi prensipleri geçerlidir ve farmakolojik profilaktik tedavi ve değişik tedavi alternatifleri ile ameliyat sonrası erektil fonksiyonun tedavisi etkili ve güvenilirdir. Bunun yanında, PDE5 inhibitörlerinin etkileri benzerdir. Kavernozaal sinir rekonstrüksiyonu ve sinir koruyucu ajanlar RRP sonrası gelişen ED tedavisinde umut verici yöntemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, radikal prostatektomi, kavernozaal sinir, erektil disfonksiyon, PDE5 inhibitörleri

GİRİŞ

Lokalize prostat kanseri tedavisinde son dönemde gelişen yeni tedavi alternatiflerine karşın radikal prostatektomi halen altın standart tedavi yöntemidir. Radikal prostatektomi sonrasında üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon (ED), son dönemde kaydedilen cerrahi teknikteki ilerlemelere rağmen, hayat kalitesini etkileyen önemli istenmeyen yan etkiler olarak varlıklarını giderek azalan oranlarda devam ettirmektedir¹. Yapılan çalışmalarda hastaların %45'inin radikal retropubik prostatektomi (RRP) sonrasında yaşam kalitesini kanser kontrolü kadar önemli gördüğünü², hatta hastaların %20'sinin potent olmayı kür sağlanmasına tercih ettiğini ortaya koymuştur³. Bu derlemenin amacı, radikal retropubik prostatektomi sonrasında gelişen ED'nin patofizyolojisini ve tedavi alternatiflerini gözden geçirmektir.

RP sonrası ED'un patofizyolojisi

RRP sonrası ED patofizyolojisi arteriyojenik, kavernozaal, nörojenik nedenlere bağlı olabilir. RRP sonrası ED'un temel nedeni nörojenik olup, arteriyojenik ve venojenik nedenler kavernozaal sinir hasarının yarattığı patofizyolojik sonuçlara katkıda bulunmaktadırlar.

RRP sonrası ED'un nörojenik komponentini incelerken, bazı anatomik detaylar önem kazanmaktadır. Nörovasküler demet prostatın arterinden ve penisin sinirinden oluşmaktadır. Nörovasküler demet, pelvik pleksustan kaynaklanan kavernozaal sinir ile prostatoveziküler arterin prostatik dalı tarafından oluşturulmaktadır. Kavernozaal sinir prostatın posterolateralinde endopelvik fasya ile prostat arasında bulunmakta ve prostata bazalde 3 mm, apekte ise 1.5 mm kadar yakınlaşmaktadır⁴. Prostat apeksi, kavernozaal sinirin prostata en fazla yak-

laştığı bölgedir. Bu bölgede kavernozaal sinirin medial ve lateral (medial daldan daha geniş) dalları mevcut olup lokalizasyonları kişiden kişiye farklılık göstermektedir⁵. Kadavra çalışmalarında, kavernozaal sinirin kimi zaman sanıldığından çok daha derinde rektouretral kas içerisinde seyrettiği tespit edilmiş olup bunun sinir korunmayan ve değişik serilerde %0-54 arasında bildirilen potansi açıklamada yardımcı olabileceği düşünülmüştür^{6,7}. Sinir korunmayan hastalarda potansi açıklayan diğer bir nokta ise, prostatik apeksin disseksiyonu sırasında lateral dalın korunmuş olabileceğidir⁵.

RRP sonrası ED genel olarak kavernozaal sinirin hasarı veya nörovasküler demetin disseksiyonu sırasında kavernozaal sinirde oluşan travma (nöropaksi) sonucu oluşmaktadır. Walsh ve ark.'ları 3000 RRP operasyonunun video dokümantasyonlarını retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında nörovasküler demetin zedelendiği noktaları sıklık sıralarına göre, anterior prostat üzerindeki dorsal venden kaynaklanan kanamaların suture edilmesi, uretraya anostomoz suturelarını koyarken çizgili kasın kesilmesi, posteriyor uretranın dikkatsiz kesimi ve operasyon bitiminde aşırı hemostaz olarak bildirilmiştir⁸.

RRP sonrası ED gelişen hastalarda, patofizyolojiye katkıda bulunan komponentlerden biri de vaskülojenik ED'dir. Mulhall ve ark.'ları ameliyat öncesi dönemde normal erektil fonksiyona sahip oldukları bilinen 96 hastayı ameliyat sonrası dönemde renkli Doppler ultrasonografi ile değerlendirmişler ve hastaların %59'unda arteryel yetersizlik, %26'sında ise kavernozaal yetersizlik tespit etmişlerdir. Penil vasküler sistemi değerlendirilen hastaların ancak %35'i normal olarak bulunmuştur. Hastalara 3, 6, 9 ve 12. ayda yapılan Doppler US sonucunda zamanla arteryel yetersizlikte değişme saptanmazken, kavernozaal yetersizlikte ise belirgin olarak artış saptanmıştır (p<0.01). Ayrıca Doppler USG'de normal vasküler durum, arteryel yetersizlik, kavernozaal yetersizlik saptanan hastalarda operasyondan 12 ay sonra sırasıyla %47, %31, %8 oranında ereksiyonun geri kazanıldığı bildirilmiştir (p<0.01)⁹. Radikal prostatektomi sırasında kavernozaal arterlerin kaynağı olan pudental arterlere direkt olarak zarar vermek olası değilse de, özellikle sınırda erektil fonksiyonu bulunan hastalarda, prostat ve mesaneye yakınlığı nedeni ile eğer mevcut ise aksesuar pudental arterin/arterlerin bağlan-

ması RRP sonrası ED'den sorumlu olabileceği düşünülmektedir¹⁰. Aksesuar pudental arter %85 tek taraflıdır ve kadavra disseksiyonlarında %70 oranında tespit edilmiştir¹⁰. En sık aynı taraftaki obturator arterden (%50), daha az oranda inferiyor ve zikal arter (%37.5) ve kontrateral superiyor ve zikal arterden (%12.5) kaynaklandığı kadavra disseksiyonlarında gösterilmiştir¹⁰. Walsh ve ark.'ları RRP yaptıkları 2399 hastanın 84 (%4)'ünde aksesuar pudental arteri tanımlamışlar ve bunun 42 (%80)'ini koruyabilmişlerdir. 52'sine iki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılan bu hastalar arasından aksesuar pudental arteri korunan, korunmayan ve kontrol grubu (aksesuar pudental arteri bulunmayan, benzer yaş, evre'deki hastalar) için yeterli erektil kapasiteye sahip olma oranı sırasıyla %93, %70, ve %81 olarak tespit edilmiştir (p: 0.07). Potensin aksesuar pudental arter korunanlarda, korunmayanlara ve kontrol grubuna göre belirgin olarak daha kısa sürede (6 ay) kazanıldığı bildirilmiştir¹¹.

Radikal retropubik prostatektomi sonrası gelişen arteryel yetersizliğin önemli bir sonucu da, kronik hiposi nedeni ile zamanla korpus kavernozaal meydana gelen fibrozis ve bunun sonucunda oluşan kavernozaal yetersizliktir¹². Bu nedenle, Mulhall ve ark.'larının Doppler çalışmasında olduğu gibi hastaların tamamında arteryel yetersizliğe zamanla kavernozaal yetersizlik de eklenmektedir. Kavernozaal yetersizliğin temel nedeni, RRP'den sonra arteryel yetersizliğe bağlı kronik hipoksi ile genellikle beraber olan sinir denervasyonunun da indüklediği apoptozisdir. Buna ek olarak, ameliyat sonrası erken dönemde gece ereksiyonlarının azalmasının da doku oksijenizasyonunun azalttığı ve özellikle iki taraflı kavernozaal sinir hasarının apoptozise neden olarak kavernozaal yetersizliğe neden olabileceği ileri sürülmektedir¹².

Apoptozis sonucunda korpus kavernozaal kollajenizasyon ve fibrozis oluşmaktadır¹². Bu durum klinik olarak ameliyat sonrası erken dönemde penis kısalması ve penis volümünün azalması olarak görülmektedir. Hücrel apoptozis sonucunda konnektif dokularda artış penisin esnekliğinde azalmaya da neden olmaktadır¹³⁻¹⁶. Fraiman ve ark.'ları, ameliyat öncesi potent 78 hastaya kavernozaal sinirlerin korunmadığı RP yapıldıktan sonra penil dokuda azalmanın en sık 4. ve 8. aylar arasında olduğunu bildirmişlerdir. Penil volümde ilk

4 ile 8 ay arasında flask ve erektil durumda iken sırasıyla %19 ve %22 azalma tespit edilmiştir. Penil doku volümündeki bu azalma hipoksi sonucu oluşan penil düz kaslardaki apoptozis ve atrofiye bağlanmıştır¹⁷. User ve ark., tarafından yapılan deneysel çalışmada iki taraflı ve tek taraflı nörotomi yapılan 120 sıçan kontrol grubu ile, penis ağırlığı ve toplam DNA içeriği açısından karşılaştırılmıştır. Penis ağırlığında kavernozaal sinir kesisinden 60 gün sonra tek taraflı ve çift taraflı nörotomi yapılan gruplarda sırasıyla %10.5 ve %17.4 azalma tespit edilirken, toplam DNA içeriğinde iki taraflı nörotomi yapılan grupta %26 azalma bildirilmiş, tek taraflı nörotomi yapılan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bildirilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, iki taraflı kavernozaal nörotomi yapılan ameliyat sonrası 2. gün apoptozis için en belirgin dönemi oluşturmakta ve hücrelerin %28'ini etkilemektedir. Ayrıca apoptozisin tunikasının hemen altındaki, oksijenizasyonun en az olduğu kavernozaal düz kas hücrelerinde daha belirgin görüldüğü belirtilmektedir¹⁸. Bir başka deneysel çalışmada ise; kronik hipoksinin PGE₁'i inhibe ederek doku TGF-β1 düzeyinde artışa neden olduğu, bunun da kavernozaal dokuda fibrozis ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Bu çalışmada nörotomi yapılan grupta genel olarak kavernozaal dokuda TGF β1, HIF-1α (hipoxy induced factor), kollagen 1 ve 3 düzeyleri artmaktadır¹⁹.

RRP sonrası erektil fonksiyonu etkileyen diğer faktörler

RRP sonrası erektil disfonksiyon genel olarak %16-82 arasında rapor edilmesine karşın tek ve çift taraflı sinir korunan hastalarda ereksiyon oranları Scardino ve ark.'ları tarafından sinir korunmayan, tek taraflı korunan ve çift taraflı korunan hastalar için sırasıyla %2, %30 ve %76 olarak bildirilmektedir²⁰⁻²¹. McCullough ve ark.'ları ameliyat sonrası potensin prediktif faktörleri olarak, ameliyat öncesi seksüel fonksiyon, yaş, ırk, tümörün evresi ve eğitim seviyesini bildirmektedirler. Bunlar arasından belki de en önemlileri hastanın ameliyat öncesi seksüel fonksiyonu ve yaşıdır²². Stanford ve ark.'ları RRP yapılması planlanan hastalarla, ameliyat öncesi dönemde yaptıkları görüşmelerde hastaların %53.1'inin cinsel aktiviteye ya hiç, yada çok az ilgi duyduklarını, hastaların %13.2'sinin hiç cinsel aktivitede bulunmadığını ve haftada bir defadan fazla cinsel aktivitede bulunan hastaların,

tüm hastalar arasında %43 düzeyinde olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca RRP planlanan hastaların %55.5'inin ereksiyon sağlamada problemi olduğunu ve tüm hastaların %50.3'ünün bunu bir sorun olarak görmediğini belirtmektedirler²³. Bu nedenle RRP planlanan hastalara sinir koruyucu prosedür uygulanmadan önce mutlaka hastanın seksüel fonksiyonları objektif kriterlerle (IIEF) sorgulanmalı²⁴ ve ED'si bulunan hastalar gereksiz yere onkolojik risk altında bırakılmamalıdır. Hastanın seksüel fonksiyonları değerlendirilirken ameliyat sonrası dönemde potansi etkileyebilecek DM, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, iskemik kalp hastalığı gibi sistemik vasküler hastalıklar için potansiyel risk faktörleri ve bunların daha ileri dönemdeki sonuçları da göz önünde bulundurulmalıdır²². Sinir Koruyucu RRP yapılan hastalarda ereksiyonun yeniden kazanılmasında diğer önemli bir faktör olan yaş ve 65 yaşın altındaki hastalarda ameliyat sonrası potensin daha çabuk yeniden kazanıldığı ifade edilmektedir⁸. Hastanın erektil fonksiyonunun geri kazanılmasının 24 aydan daha uzun sürebileceği ve bunun için seksüel rehabilitasyon gerekebileceğinin bilinmesi ve bunun hasta ile ameliyat öncesi dönemde paylaşılması gereklidir²⁵.

Kavernozaal sinirin korunmasında yardımcı yöntemler

Kavernozaal sinirin korunmasında yardımcı yöntemler olarak, operasyon esnasında optik magnifikasyonun kullanılması, intraoperatif frozen kesit analizlerinin yapılması, kavernozaal sinirin haritalanması ve stimülasyonu, sinir greftleri ve seminal vezikül koruyucu teknik sayılabilir. Burada kavernozaal sinirin haritalanması ve stimülasyonu ile kavernozaal sinir greftlerine kısaca değinilecektir. Kavernozaal sinir stimülasyonu onkolojik açıdan nüks riski düşük (düşük PSA ve Gleason skoru) hastalara operasyon sırasında kavernozaal sinirin muhtemel geçiş bölgelerine uygulanmaktadır. Lue ve ark.'ları orijinal tekniklerinde radikal prostatektomi sırasında 16 hastaya pelvik stimülasyonu uygulamışlar ve %73 (8/13)'ünde pozitif yanıt almışlardır²⁶. Diğer bir çalışmada Klotz ve ark.'ları ameliyat öncesi dönemde erektil fonksiyonu normal 19 hastaya, toplamda 23 hastaya intraoperatif kavernozaal sinir stimülasyonu uygulamışlar ve 21 hastada penil tūmesans sağlamışlardır. Operasyon süresince 17(%89) hastada tūmesans sürdürülürken, bir yıllık takip sonucunda ameliyat öncesi dö-

nemde normal erektil fonksiyona sahip hastalardan 5 (%31)'inde tam ereksiyon, 11 (%58)'inde parsiyel ereksiyon sağlanırken, 3 (%16) hastada ereksiyon elde edilememiştir²⁷. Aynı grup tarafından rapor edilen ve intraoperatif kavernoza sinir stimülasyonun değerlendirildiği faz III çalışmasının sonuçlarına göre stimülasyon sonucunda tek taraflı ve çift taraflı tümesans cevabı alınan ve tümesans cevap alınmayan hastalarda 12. ayda sırasıyla % 27, %68 ve %0 erektil cevap elde edilmiştir²⁸. İntraoperatif kavernoza sinir stimülasyonu ile gelecek için ümit verici sonuçlar alınmasına karşın bazı önemli noktalara dikkat çekmek gereklidir. Walsh ve ark.'ları intraoperatif kavernoza sinir stimülasyonu yapılan sinir koruyucu RRP yapılan 50 hastada 12 ay sonunda %71 potens bildirilirken, kavernoza sinir stimülasyonunun sensitivite ve spesifitesinin sırası ile %87.5 ve % 54 olduğunu rapor etmişlerdir. Bu hali ile yazarlar büyük merkezlerde potens oranlarının %62-68'ler civarında bulunduğunu da göz önünde tutarak, intraoperatif kavernoza sinir stimülasyonunun deneyimli bir cerrahın gözlerinden daha duyarlı olmadığını savunmaktadırlar²⁹. Diğer bir çalışmada Holzbeierlein ve ark.'ları 61 hastada apikal disseksiyon öncesi nörovasküler demete ve mesane ön duvarına yapılan cavermap stimülasyonu sonucunda sırasıyla %41 ve %46 tümesans alınırken, %31 ve % 21 oranında detümesans saptamışlar, hastaların % 42 ve %57'sinde cevap alınmadığını bildirmişlerdir³⁰. Operasyon esnasında tümesans saptanan ve bir yıl takip edilen 30 hastadan 24 (%80)'ünde operasyon sonrası potens tespit edilirken, yanlış pozitiflik %29 olarak bildirilmiştir³¹. Bu arada üropiridin haricindeki intravenöz anesteziğin intrakavernoza basıncı arttırdıkları ve bu nedenle operasyon esnasında inhaler ve lokal anestezi kullanılması gerektiği unutulmamalıdır³².

RP sonrası ED'de güncel bir konuda kavernoza sinir rekonstrüksiyonudur (sinir greftleri). Sinir rejenerasyonu son organa doğru günde 1 mm hızla gerçekleşmekte ve hastanın yaşı ve hormonal faktörlerden etkilenmektedir³³. Altı cm'lik greftte distal uca ulaşma 2-3 ay sürerken, son organa ulaşma 6-15 ay arası sürmektedir³⁴. Sinir rejenerasyonu, sinirin son organa yada distal uca taşıyıcısı olmazsa düzensiz olmaktadır. Sinir rejenerasyonu esnasında greft ile taşıyıcı sağlanması rejenerasyonu hızlandırmaktadır. Sinir greftinin başarısı son organ fonksiyonu, sinirin denervasyon süresi, santral

sinir sisteminden uzaklığı, greftlenen segmentin uzunluğu, tansiyonsuz anastomoz sütununun konulması ve greftin çapı ile ilişkilidir²¹. Son yıllarda kavernoza sinir rezeksiyonu yapılan hastalarda sinir greftleri ile ereksiyonun restorasyonu amaçlanmıştır. Bu işlem, ameliyat öncesi ereksiyonu normal, tedavi edilebilir prostat kanseri olan ve operasyon esnasında bir şekilde kavernoza sinir kesisi meydana gelen hastalara önerilebilir. Greftleme deneysel çalışmalarda genitofemoral sinir kullanılarak gerçekleştirilirken, insanda ise ilk defa Walsh ve ark.'ları genitofemoral siniri, Kim ve ark.'ları ise sural siniri kullanmışlardır³⁵⁻³⁶. Günümüzde çeşitli merkezlerce yaygın olarak kullanılan sural sinir uzun olması, kolay ulaşılabilir ve bunun için gerekli cerrahinin minimal invaziv olması, sinir alındıktan sonra kanama miktarının ve istenmeyen yan etkilerinin minimal olması ve azalmış duyunun önemli olmaması nedeniyle tercih edilmektedir^{21,37-38}. Bu konuda yapılan ilk klinik çalışmalardan birisinde Kim ve ark.'ları sinir korunmadan RRP yapılan 12 hasta da çift taraflı sural sinir grefti yerleştirmişler ve bu hastaların 4 (%33)'ünde cinsel ilişkiye girebilecek spontan ereksiyon sağlanırken, 5 (%42) hastada parsiyel ereksiyon elde edilmiştir³⁹. Aynı yazarlar daha sonra güncelledikleri serilerinde ameliyat öncesi potent olan ve sinir korunmadan RRP yapılan 23 hastaya çift taraflı sural sinir grefti yerleştirmişler ve ortalama 23 ay takip etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastalarda ilk tümesans 5-8 ayda gerçekleşirken, 5 aydan önce tümesans tespit edilmemiştir. Ek olarak ereksiyonun kazanılmasında en belirgin dönem 12-18 ay olarak gözlemlenmiş ve 18 aydan sonra greftlemeden ek kazanım sağlanamadığı bildirilmiştir. Yazarlar tarafından yardımsız başarılı cinsel ilişki %26 (6/23), parsiyel ereksiyon %23 (6/23), sildenafille başarılı ilişki %43 (10/23) olarak rapor edilmiştir⁴⁰. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda Anastasidias ve ark., tek taraflı sural sinir greftlemede 16 aylık takip sonucunda %33 başarı bildirirken, Chang ve ark.'ları iki taraflı sural sinir grefti sonrası 23 aylık takip sonucunda %43 potens bildirmişlerdir^{41,42}. Bu konuda değerlendirilen en geniş serilerden birisinde Scardino ve ark.'ları çift taraflı sinir korunan hastalarda %78, tek taraflı sinir korunan ve greftleme yapılmayan hastalarda %30 potens bildirirken, tek taraflı sinir korunan ve greftleme yapılan hastalarda %78, çift taraflı sinir korunan ve her iki taraf greftleme yapılan has-

talarda ise %58 başarı bildirmişlerdir²¹. Bu veriler ışığında şu an için uygulanması oldukça zor olan ve tecrübe gerektiren bir yöntemdir.

Kavernozal sinir rekonstrüksiyonu konusunda önemli bir konu da, ideal taşıyıcının bulunmasıdır. Bu konuda yapılan bir çalışmada iki taraflı sinir kesisi sonrası sıçanların kavernoza sinir uçlarına homolog Schwann hücre içeren silikon tüp, genito-femoral sinir ile greft, boş silikon tüp yerleştirilmiş ve 3 ay sonunda elektiriksel stimülasyon ile her üç grupta sırasıyla %90, %25 ve %45 erektil cevap alınmıştır⁴³. Bu çalışmada boş silikon tüpün, genitofemoral sinirden daha iyi sonuç vermesi, sinir greftinin kesilen sinirin proksimal kısmı tarafından son organa ulaşmak için taşıyıcı olarak kullanıldığını doğrulamaktadır.

RRP Sonrası ED'nin Medikal Tedavisi Oral farmakoterapi

Sildenafil: Sildenafil'in 1999 yılında FDA onayı alması ile birlikte, bu PDE5 inhibitörünün en önemli kullanım alanlarından birisi RP sonrası gelişen ED olmuştur. Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan birinde Zippe ve ark.'ları tek ve çift taraflı sinir korunan hastalar ile sinir korunmayan hastalarda sildenafil tedavisi sonrası sırasıyla %71.7, %50 ve %15.4 oranında başarılı cinsel ilişki elde edildiğini bildirmişlerdir⁴⁴. Diğer bir çalışmada Zaggaja ve ark.'ları 55 yaşın altında tek yada çift taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılan hastalarda sırasıyla %80 ve %40 başarı bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, 56-65 yaş arasındaki hastalarda, iki taraflı sinir koruyucu cerrahi sonrasında %45 oranında başarı elde edilirken tek taraflı sinir koruyucu cerrahi sonrasında yalnızca bir hastada başarılı cinsel ilişki tespit edilmiştir⁴⁵. Yazarlar sildenafil ile en iyi yanıt 60 yaş altında, iki taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılan hastalarda ve 100 mg doz ile alındığı sonucuna varmışlardır⁴⁶. Son dönemde Carson ve ark.'larının yaptıkları ve RP sonrası gelişen ED'da sildenafil cevabını derleyen makalede, genel olarak sildenafil cevabı sinir korunmayan hastalarda %14.5, tek taraflı sinir korunan hastalarda %64.6 ve çift taraflı sinir korunan hastalarda %72.2 olarak bildirilmektedir⁴⁷. Yapılan çalışmalarda sildenafil tedavisi sonrası optimal cevabın ameliyat sonrası 12-36 aylarda alındığı belirtilmektedir^{44,48,49}. RP sonrası sildenafil kullanımına ilişkin önemli bir noktada, sildenafilin ameliyat sonrası dönemde patofizyoloji bölümünde açıklanan nedenlerle kavernoza

yetersizliğin önlenmesi amacı ile profilaktik olarak kullanılmasıdır. Montorsi ve ark.'ları RP uygulanan hastaların uyku laboratuvarında 3 gece RigiScan ile RAU ve TAU (rigidite ve penis çapı) aktiviteleri kaydetmişlerdir. Buna göre ilk gece adaptasyon olarak kabul edilmiş, ikinci veya üçüncü gecelerden birinde ise 100 mg sildenafil randomize uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sildenafil ile 23 (%76.6) hastada sildenafil verilmeyen gecelere göre artmış erektil aktivite gözlemlenmiştir⁵⁰. RRP sonrası sildenafilin 3-6 ay kullanılması önerilmektedir. Benzer bir çalışmada Nathan ve ark.'ları, operasyon öncesi potensleri normal olan ve çift taraflı sinir koruyucu RRP yapılan hastalara operasyondan 4 hafta sonra gece ve gündüz randomize plasebo kontrollü 50 mg ve 100 mg sildenafil tedavisi uygulamışlar ve hastalarda 36 hafta takip etmişlerdir. Hastaların spontan ereksiyonlarının geri dönmesi sildenafil ve plasebo grubunda sırasıyla %27 ve %4 oranında bildirilmiştir⁵¹. Diğer bir çalışmada Raina ve ark.'ları ameliyat sonrası dönemde 6 aydan daha kısa sürede sildenafil tedavisine başlanmasının sildenafil yanıtını belirgin derecede etkilediğini bildirmişlerdir⁵². Bu hali ile sildenafil ameliyat sonrası dönemde korporal oksijenizasyonun artırılması amacı ile kullanılabilir ve gece verilen PDE5 inhibitörleri gece ereksiyonlarını kolaylaştırarak corpus kavernoza bazal fonksiyonlarının korunmasında rol oynayabilir⁵³.

Vardenafil: Sinir koruyucu Radikal Prostattektomi sonrası ciddi ED gelişen hastalarda vardenafilin etkinliği çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Üç ay boyunca uygulanan plasebo, 10 mg ve 20 mg vardenafil tedavisi sonrasında sırasıyla %12.5, %59 ve %65 başarı elde edilmiştir. İki taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılan hastalarda ise 20 mg vardenafil ile %71 başarı elde edilirken plaseboda bu oran %12 olarak bildirilmiştir. Hastalara partnerin vajinasına girip giremediği sorulduğunda, 10 mg ve 20 mg vardenafil kullanan hastaların sırasıyla %47 ve %48'i olumlu yanıt verirken, ereksiyonu yeterince devam ettirebilme sorusuna ise hastaların sırasıyla %34 ve %37'i olumlu yanıt vermiştir⁵⁴.

Tadalafil: Büyük çok merkezli çalışmada iki taraflı sinir koruyucu RRP sonrası 12 hafta boyunca uygulanan 20 mg tadalafil ile plasebo karşılaştırılmış ve sırasıyla %71 ve %24 ereksiyonda iyileş-

me sağlanırken ($p<0.001$), başarılı cinsel ilişki sırasıyla her iki grupta %52 ve %26 olarak gerçekleşmiştir. IIEF skorunda ise plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı artış saptanmıştır (21.0 ve 15.2)⁵⁵.

İntrakavernozal enjeksiyon tedavisi

RP sonrası ED tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin başarısız olduğu durumlarda intrakavernozal enjeksiyon iyi bir tedavi alternatifidir. Gontero ve ark'ları ameliyat öncesi erektil fonksiyonları normal olan ve sinir korunmayan hastalara 1, 2-3, 4-6 ve 7-12 aylarda PGE₁ enjeksiyonu sonrası sırasıyla %82, %63, %57, %34.7 tam veya tama yakın ereksiyon (grade 3, 4) bildirmişlerdir. Bu çalışmada PGE₁ enjeksiyonunun RP sonrası hasta uyum sağlayabiliyorsa ilk ay sonunda, eğer sağlayamıyorsa en azından ilk 3 ayda uygulanması önerilmektedir⁵⁶. İntrakavernozal enjeksiyon ile sinir korunmuş hastalarda erektil fonksiyonların geri kazanımı hızlandırılabilir. Montorsi ve ark'ları iki taraflı sinir koruyucu RRP sonrası erken dönemde tek başına intrakorporal PGE₁ enjeksiyonu ile %67 oranında spontan ereksiyonların ve %58 oranında gece ereksiyonunun geri kazanıldığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, penil tümesansın gözlemlenmesi için hasta cinsel aktivitede bulunması bile PGE₁'in 5 µg dozda haftada 2-3 defa kullanılması gerekmektedir⁵⁷. Bu çalışmanın sonuçlarını destekler şekilde Brock ve ark'ları intrakavernozal PGE₁ enjeksiyonunun devamlı kullanımının arteriyojenik ED'lu hastalarda (RRP sonrası ED'a %59 oranında arteriyel yetersizlik eşlik eder) spontan ereksiyonun geri dönmesi ve penil hemodinaminin artırılmasında önemli olduğunu göstermişlerdir⁵⁸. Hasta yaşı, sistemik vasküler risk faktörlerinin bulunması ve operasyon öncesi ereksiyon kalitesi intrakavernozal enjeksiyon tedavisinin başarı oranını etkilediği bildirilmiştir⁵⁹. Oral farmakoterapiye ya da intrakavernozal enjeksiyon veya intrauretral tedaviye yanıtız hastalarda kurtarma tedavisi olarak her iki tedavi alternatifini kombine edilebilir⁶⁰⁻⁶¹.

Vakum cihazı ile tedavi

Vakum cihazı ile tedavi invaziv olmadığı ve güvenli olduğu için intrakavernozal enjeksiyon tedavisine alternatif oluşturmaktadır²⁰. RRP sonrası başarılı cinsel ilişki yalnızca vakum cihazı ve vakum cihazı ile birlikte sildenafil kullanılan grupta sırasıyla %52 ve %70 olarak bildirilmiştir. Vakum cihazı kullanan grupta hiç gece ereksiyonu saptan-

mazken, kombine tedavide hastaların %29'unda gece ereksiyonu saptanmıştır⁶². Sinir koruyucu olmayan RRP yapılan ve ortalama 7 ay takip edilen hastalarda sildenafil, vakum cihazı ve intrakavernozal enjeksiyon sonrası sırasıyla %8, %52 ve %60 oranında vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyon elde edilmiştir⁶³. Diğer bir çalışmada ise, RRP yapılan ve 29 ay takip edilen 115 hastada, hasta ve eş memnuniyeti sırasıyla %84 ve %89 olarak bildirilirken, hastaların %70 oranında vakum cihazını düzenli kullandıklarını rapor etmişlerdir⁶⁴.

Penil protez yerleştirilmesi

Penil protez yerleştirilmesi, RP sonrası ED tedavisinde kalıcı tedavi yöntemidir. RRP sonrası gelişen komplikasyonların değerlendirildiği bir çalışmanın verilerine göre, RRP yapılan 25,651 hastanın 5510 (%21.5)'unda ED saptanırken, penil protez 718 (%2.8) hastaya genellikle ameliyat sonrası 18-36 ay arasında yerleştirildiği bildirilmiştir⁶⁵. Ancak RRP sonrası penil protez yerleştirilmesi için eğer sinir korunmamışsa beklemeye gerek yoktur. Hatta RRP ile beraber penil protez yerleştirilmesi aynı anda gerçekleştirilebilir. Khoudary ve ark.'ları kavernoza sinirlerin korunmadığı ve aynı seansda infrapubik insizyon ile penil protezin yerleştirildiği 50 hasta ile yalnızca RP yapılan 72 hastanın klinik sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre penil protez ile beraber RRP yapılan grupla yalnızca RRP yapılan grup arasında kan kaybı, operasyon sonrası analjezik kullanımı ve hastanede kalma süresi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Penil protez yerleştirilen grubun %96 (48/50)'sında cerrahiden 3 ay sonra cinsel aktivite gerçekleşirken, dört (%8) hastada kurvatür veya mekanik yetersizlik dolayısıyla cerrahi revizyon gerektiği bildirilmiştir. İnsizyonun büyüklüğü, idrar kaçağı riski, dren konulması, ve üretral kateter protez enfeksiyonu için risk faktörlerini oluşturmakla beraber, bu çalışmada enfeksiyon rapor edilmemiştir. Protez enfeksiyonu için belirtilen risk faktörlerine karşın, enfeksiyon görülmemesi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve iyi sterilizasyona bağlanmıştır⁶⁶. RRP sonrası ED tedavisinde diğer bir güncel konu da, penil protez ve artifisiyel üriner sfinkterin (AUS) beraber uygulanmasıdır. Shaw ve ark.'ları RRP sonrası ED ve inkontiansı olan 22 hastaya penil protez ile beraber artifisiyel üriner sfinkter yerleştirerek 12-36 ay takip etmişlerdir. Bu hastaların ikisinde (%9)

üretoral erezyon, ikisinde rezervuar migrasyonu (% 9) gelişirken, bu hastalardan yalnızca birinde revizyon ihtiyacı gerekmiştir. Hastaların %14 (3)'ünde revizyon gerekirken, revizyon 2 hastada AUS nedeniyle oluşan uretral erezyon, 1 hastada ise rezervuar migrasyonu nedeniyle gerçekleştirilmiştir. Hiçbir hastada enfeksiyon bildirilmemişken, bütün hastalarda günde bir petten daha az idrar kaçırma bildirilmiştir. İstenmeyen yan etkilerle risk faktörleri arasında ilişki bulunamamıştır. Tek anesteziye maruz kalması ve tek transskrotal insizyon ile gerçekleştirilmesi bu tekniğin önemli avantajları olarak görülmektedir.⁶⁷ Wilson ve ark, RRP sonrası üriner inkontinansı olan 37 hastaya AÜS uygularken bu hastalardan 9'una AUS ile birlikte 3 parçalı penil protez aynı transskrotal insizyondan uygulamışlardır. 25 hasta tam kuruluk sağlanırken, 12 hasta ise günlük bir veya daha az ped kullanmaya ihtiyaç duyulduğu ve AÜS ile beraber penil protez yerleştirilen 9 hastadan birinde enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir. Operasyon süresi, yalnızca AÜS ve AÜS ile birlikte penil protez takılan hastalarda sırasıyla 35 (20-52) dakika ve 59 (50-95) dakika olarak rapor edilmiştir.⁶⁸

Nöron koruyucu yaklaşımlar

Fibroblast büyüme faktörü (FGF), sinir büyüme faktörü (NGF), bazik fibroblast büyüme faktörü gibi ajanlar aksonal büyüme ve rejenerasyon amacı ile deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Bu ajanların temel olarak sinir grefti yapılan hastalarda aksonal büyümeyi hızlandırarak, peniste patofizyolojik değişiklikler meydana gelmeden erektil fonksiyonların daha erken dönemde kazanılması için kullanılması planlanmaktadır ve bu konuda yapılan deneysel çalışmalar gelecek vaat etmektedir.

Büyüme hormonu (GH), neurturin, immunofillinler, sonic hedgehog protein vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), PgE1, beyin kökenli büyüme faktörü (BDGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) gibi ajanlar genel olarak potansiyel aktif nörotrofik etkiörler olarak adlandırılmakta ve penis fizyolojisi üzerinde potansiyel olumlu etkileri bulunmaktadır.⁵³ Bunlar arasında belki de en fazla gelecek vaat eden VEGF'dir. Anjiyogenezis endotel hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve migrasyonu ile yeni damarların oluşumunu ifade etmektedir. VEGF'ün yedi tipi olmasına karşın en yaygın ve etkin tipi VEGF165'dir. Lee ve ark.'ları yaptıkları çalışmada iki taraflı in-

ternal iliyak arterleri bağlamışlar ve intrakavernozal VEGF uygulanan grubun penil hemodinamisini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubunda 1. ve 2. haftalarda hiç erektil cevap oluşmazken, 6 hafta sonra zayıf erektil cevap elde edilmiştir. VEGF tedavisi sonrası 1 ve 2. haftada 2µg ile erektil cevap alınmazken, 4µg ile orta derecede erektil cevap alınmıştır. Altı hafta sonra 2 ve 4µg ile intrakavernozal basınçta anlamlı artış sağlanırken, 4µg uygulanan grupta 2µg uygulanan gruba göre daha fazla intrakorporeal basınç artışı elde edilmiştir. Ayrıca çalışmada VEGF tedavisi sonrasında anjiyogenezisin uyarıldığı ve kavernoza sinir ve düz kaslarda rejenerasyon olduğu elektron mikroskopisi ve immunohistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir.⁶⁹ Benzer şekilde GH ile yapılan bir çalışmada tek taraflı kavernoza nörotomi yapılan sıçanlara tampon solüsyonu (kontrol grubu) ve GH intrakavernozal yolla injekte edildikten 1 ay sonra NOS içeren sinir liflerinde her iki grupta da azalma saptanırken, 3 ay sonra ise GH uygulanan grupta kontrol grubuna göre belirgin artış saptanmıştır.⁷⁰

Nöron koruyucu yaklaşımların bir komponenti de immunofillinlerdir. FK506 ve siklosporin A şu anda halen kullanımda olan immunofillinlerdir. Immunofillinler temel olarak immun sistemin baskılanması amacı ile özellikle transplantasyon alanında kullanılmalarına karşın, aslında nöral dokularda immunolojik dokulara göre 50 kat daha fazla konsantrasyonunda ve nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. FK506'nın nöroprotektif amaçla kullanıldığı bir deneysel çalışmanın verilerine göre, tek taraflı kavernoza sinir hasarı yapılan farelerde 7. gün sonunda, tek taraflı sinir hasarı öncesi intrakavernozal basıncın %50'si korunurken, tek taraflı sinir hasarı yapıldıktan 24 saat sonra sistemik olarak FK506 ile tedavi edilen grupta intrakavernozal basıncın %90'ı korunmuştur.⁷¹ Bir başka çalışmada Burnett ve ark.'ları tek taraflı kavernoza sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda immün sistemi baskılayıcı olmayan bir immunofillin olan GPI-1046 ile tedavi sonrası kontrol grubuna göre penil dokuda nNOS aktivitesi ve intrakavernozal basınçta önemli artış saptamışlardır.⁷²

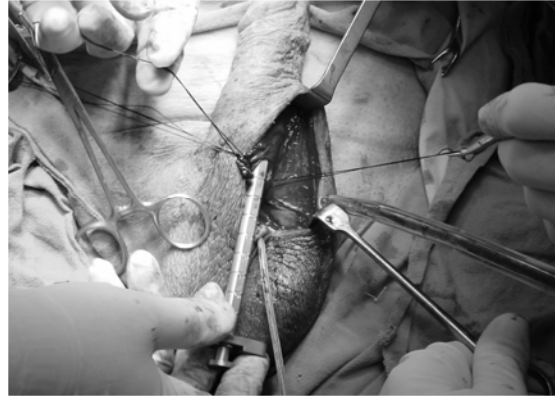
Son dönemde tıbbın tüm branşlarında popüler olan bir konu da kök hücre ve gen tedavisidir. Penis tedavisi alternatiflerinin direkt olarak uygulanabilmesi için ideal bir organ olduğundan kök hücre

*RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI EREKTİL DİSFONKSİYON
(Erectile Dysfunction After Radical Prostatectomy)*

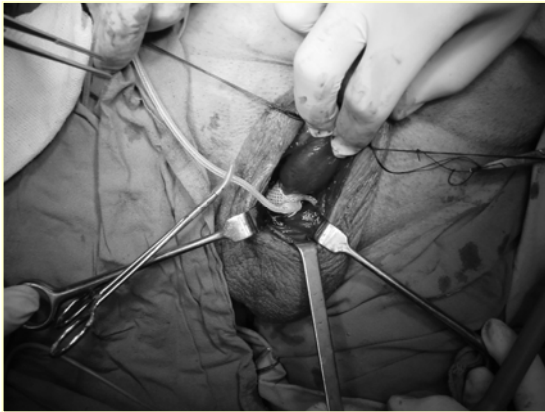
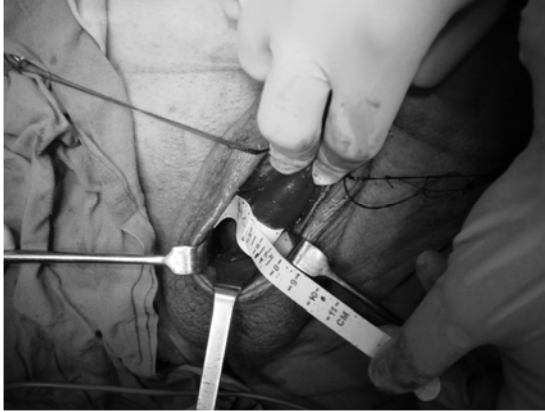
araştırmaları için de iyi bir alandır. Kim ve ark.'ları çift taraflı kavernoza sinir kesisi yaparak kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak intrakavernoza kas kaynaklı düz kas hücresi (MDSC) enjeksiyonu sonrası her iki grupta maksimal intrakavernoza basıncı ölçmüşler ve MDSC uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış saptamışlardır⁷³. Gen tedavi konusunda, kavernoza sinir hasarı modelinde HSV vektörü ile glial nörotrofik faktör (GDNF) veya NGF genleri intrakavernoza olarak uygulanmış ve kontrol grubuna göre intrakavernoza basınçta gen tedavisi yapılan grupta anlamlı artış sağlanmıştır⁷⁴.

SONUÇ

RRP sonrası ED gelişmesinin önlenmesinin en iyi yolu, operasyon esnasında iyi cerrahi tekniğin uygulanmasıdır. Bunun için tecrübe ve sinir korumaya yardımcı yöntemlerin uygulanması önem kazanmaktadır. Ancak bu yöntemlerin etkinliği ne yazık ki istenilen düzeyde değildir. Ancak operasyon esnasında kavernoza sinirlerin yanı sıra aksesuar pudental arter de, eğer görülebilirse mümkün olduğunca korunmalıdır.



Resim. RRP sonrası ED ve total inkontinanslı hastaya tek insizyonla AMS 1500 (artifişyel üriner sfinkter -AMS 800 ve penil protez- AMS 700) takılması (İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı Arşivi)



RRP sonrası hipoksiye bağı olarak gelişen kavernoza yetersizliğin tedavisi oldukça zor olduğundan günümüzde ED profilaksisi önem kazanmaktadır. Hastaya mümkün olduğunca erken dönemde (ilk 3 ay) uygun tedavi başlanarak doku oksijenizasyonu sağlanmalı ve sekonder kavernoza yetersizliğin gelişmesi önlenmeye çalışılmalıdır. Bu aşamada medikal tedavi alternatiflerinin amacı erken dönemde korporal kan akımını artırmak ve doku oksijenizasyonunu sağlamaktır. Oral farmakoterapiye yanıt en iyi genç ve operasyon öncesi erektil fonksiyonu normal hastalardan alınmaktadır ve PDE5 inhibitörlerinin başarı oranları genel olarak benzerdir. Sinir koruyucu ajanlar konusundaki çalışmalar henüz yetersiz olmakla birlikte RP sonrası erektil fonksiyonun total restorasyonu gelecek için ümit vermektedir.

- KAYNAKLAR**
- 1- **Siegel T, Moul JW, Spevak M, et al:** The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. *J Urol*, 165: 430-435, 2001.
 - 2- **Montorsi F, Salonia A, Zanoni M, et al:** Counselling the patient with prostate cancer about treatment-related erectile dysfunction, Review. *Curr Opin Urol*, 11: 611-617, 2001.
 - 3- **Singer PA, Tasch ES, Stocking C, et al:** Sex or survival: Trade-offs between quality and quantity of life. *J Clin Oncol*, 9: 328-334, 1991.
 - 4- **Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC, et al:** Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate*, 4: 473-485, 1983.
 - 5- **Patick JS, Donatucci CF, Lue T:** Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: Microdissection study in adult male cadavers, *Urology*, 42: 145-149, 1993.
 - 6- **Takenaka A, Murakami G, Matsubara A, et al:** Variation in course of cavernous nerve with special reference to details of topographic relationships near prostatic apex: Histologic study using male cadavers. *Urology*, 65: 136-142, 2005.
 - 7- **Pontes JE, Huber R, Wolf R, et al:** Sexual function after radical prostatectomy. *Prostate*, 8: 123-126, 1986.
 - 8- **Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al:** Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy, *Urology*, 55: 58-61, 2000.
 - 9- **Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, et al:** Erectile dysfunction after radical prostatectomy: Hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol*, 167: 1371-1375, 2002.
 - 10- **Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, et al:** Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol*, 141: 437-443, 1989.
 - 11- **Rogers CG, Trock BP, Walsh PC, et al:** Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology*, 64: 148-151, 2004.
 - 12- **Moreland RB:** Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: A viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res*, 10: 113-120, 1998.
 - 13- **Yamanaka M, Shirai M, Shiina H, et al:** Loss of anti-apoptotic genes in aging rat crura. *J Urol*, 168: 2296-2300, 2002.
 - 14- **Yao KS, Clayton M, O'Dwyer PJ, et al:** Apoptosis in human adenocarcinoma HT29 cells induced by exposure to hypoxia. *J Natl Cancer Inst*, 158: 656-659, 1995.
 - 15- **Chung WS, Park YY, Kwon SW, et al:** The impact of aging on penile hemodynamics in normal responders to pharmacological injection a doppler sonographic study. *J Urol*, 157: 2129-2131, 1997.
 - 16- **Klein LT, Miller MI, Buttyan R, et al:** Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol*. 158: 626-630, 1997.
 - 17- **Fraiman MC, Lepor H, McCullough AR:** Changes in Penile Morphometrics in Men with Erectile Dysfunction after Nerve-Sparing Radical Retropubic Prostatectomy. *Mol Urol*, 3: 109-115, 1999.
 - 18- **User HM, Hairston JH, Zelner DJ et al:** Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol*, 169: 1175-1179, 2003.
 - 19- **Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, et al:** Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl*, 24: 239-245, 2003.
 - 20- **Kendirci M, Hellstrom WJG:** Current concepts in the management of erectile dysfunction in men with prostate cancer review. *Clin Prostate Cancer*, 3: 87-92, 2004.
 - 21- **Scardino PT, Kim ED:** Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy. *Urology*, 57: 1016-1019, 2001.
 - 22- **McCullough AR:** Prevention and management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*, 28: 613-627, 2001.
 - 23- **Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS:** Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*, 283: 354-360, 2000.
 - 24- **Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N:** The International Index of Erectile Function (IIEF): A state-of-the-science review. *Int J Impot Res*, 14: 226-244, 2002
 - 25- **Meuleman EJH, Mulders:** Erectile function after radical prostatectomy: A review. *European Urology*, 43: 95-102, 2003.
 - 26- **Lue TF, Gleason CA, Brock GB, et al:** Intraoperative electrostimulation of the cavernous nerve: Technique, results and limitations. *J Urol*, 154: 1426-1428, 1995.
 - 27- **Klotz L, Herschorn S:** Early experience with intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. *Urology*, 52: 537-542, 1998.
 - 28- **Klotz L, Heaton J, Jewett M, et al:** randomized phase 3 study of intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. *J Urol*, 164: 1573-8, 2000.
 - 29- **Walsh PC, Marschke P, Catalona WJ:** Efficacy of first-generation Cavermap to verify location and function of cavernous nerves during radical prostatectomy: A multi-institutional evaluation by experienced surgeons. *Urology*, 57: 491-494, 2001.
 - 30- **Holzbeierlein J, Peterson M, Smith JA et al:** Variability of results of cavernous nerve stimulation during radical prostatectomy. *J Urol*, 165: 108-110, 2001.
 - 31- **Chang SS, Peterson M, Smith JA, et al:** Intraoperative nerve stimulation predicts postoperative potency. *Urology*, 58: 594-597, 2001.
 - 32- **Michl U, Dietz R, Huland H, et al:** Is intraoperative electrostimulation of erectile nerves possible? *J Urol*, 162: 1610-1613, 1999.
 - 33- **Millesi H:** Healing of nerves. *Clin Plast Surg*, 4: 459-473, 1977.
 - 34- **Kim ED, Scardino PT, Kadmon D, et al:** Interposition sural nerve grafting during radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 57: 211-216, 2001.
 - 35- **Quinlan DM, Nelson RJ, Walsh PC:** Cavernous nerve grafts restore erectile function in denervated rats. *J Urol*, 145: 380-383, 1991.
 - 36- **Ball RA, Richie JP, Vickers MA:** Microsurgical nerve graft repair of the ablated cavernosal nerves in the rat. *J Surg Res*, 53: 280-286, 1992.
 - 37- **Kim ED, Seo JT:** Minimally invasive technique for sural nerve harvesting: technical description and follow-up. *Urology*, 57: 921-924, 2001.

*RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI EREKTİL DİSFONKSİYON
(Erectile Dysfunction After Radical Prostatectomy)*

- 38- **Mackinnon SE and Dellon AL:** Nerve injury and regeneration in Surgery of the Peripheral Nerve. Thieme Medical Publishers, 17-31, 1988.
- 39- **Kim ED, Nath R, Kadmon D, et al:** Bilateral nerve graft during radical retropubic prostatectomy: 1-year follow up. *J Urol*, 165: 1950-1956, 2001.
- 40- **Kim ED, Nath R, Slawin KM, et al:** Bilateral nerve grafting during radical retropubic prostatectomy: Extended follow-up. *Urology*, 58: 983-987, 2001.
- 41- **Anastasiadis AG, Benson MC, Rosenwasser MP, et al:** Cavernous nerve graft reconstruction during radical prostatectomy or radical cystectomy: Safe and technically feasible. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 6: 56-60, 2003.
- 42- **Chang DW, Wood CG, Kroll SS, et al:** Cavernous nerve reconstruction to preserve erectile function following non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: A prospective study. *Plast Reconstr Surg*, 111: 1174-1181, 2003.
- 43- **May F, Weidner N, Matiassek, et al:** Schwann cell seeded guidance tubes restore erectile function after ablation of cavernous nerves in rats. *J Urol*, 172: 374-377, 2004.
- 44- **Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, et al:** Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology*, 55: 241-245, 2000.
- 45- **Zagaja GP, Mhoon DA, Aikens JE, et al:** Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*, 56: 631-634, 2000.
- 46- **Raina R, Lakin MM, Agarwal A, et al:** Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*, 63: 960-966, 2004.
- 47- **Carson CC, Burnett AL, Levine LA:** The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology*, 60: 12-27, 2002.
- 48- **Hong EK, Lepor H and McCullough AR:** Time dependent patient satisfaction with sildenafil for erectile dysfunction (ED) after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy (RRP) *Int J of Impot Res* 11(Sup 1): 15-22, 1999.
- 49- **Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, et al:** Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol*, 64: 1929-1934, 2001.
- 50- **Montorsi F, Maga T, Strambi LF, et al:** Sildenafil taken at bedtime significantly increases nocturnal erections: Results of a placebo-controlled study. *Urology*, 20: 906-911, 2000.
- 51- **Padma-Nathan E, McCullough AR, Giuliano F, et al:** Postoperative nightly administration of sildenafil citrate significantly improves the return of normal spontaneous erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *J Urol*, 4: 375, 2003.
- 52- **Raina R, Lakin MM, Agarwal A, et al:** Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*, 63: 960-966, 2004.
- 53- **Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al:** Current and Future Strategies for Preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy review. *European Urology*, 45: 123-133, 2004.
- 54- **Brock G, Taylor T, Seger M, et al:** Vardenafil Prospect Group Canada. Efficacy and tolerability of vardenafil in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol*, Sup 1: 152, 2002.
- 55- **Montorsi F, McCullough A, Brock GB, et al:** Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol*, 172: 1036-1041, 2004.
- 56- **Gontero P, Fontana F, Bagnasacco A, et al:** Is there an optimal time for intracavernous prostaglandin E1 rehabilitation following nonnerve sparing radical prostatectomy? Results from a hemodynamic prospective study. *J Urol*, 169: 2166-2169, 2003.
- 57- **Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al:** Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: Results of a prospective, randomized trial. *J Urol*, 158: 1408-1410, 1997.
- 58- **Brock G, Tu LM, Linet OI, et al:** Return of spontaneous erection during long-term intracavernosal alprostadil (Caverject) treatment. *Urology*, 57: 536-541, 2001.
- 59- **Jaffe JS, Antell MR, Greenstein M, et al:** Use of intraurethral alprostadil in patients not responding to sildenafil citrate. *Urology*, 63: 951-954, 2004.
- 60- **Nehra A, Blute ML, Barrett DM, et al:** Rationale for combination therapy of intraurethral prostaglandin E(1) and sildenafil in the salvage of erectile dysfunction patients desiring noninvasive therapy. *Int J impot res*, 14: 38-42, 2002.
- 61- **Raina R, Oder M, Afarwal A, et al:** Combination therapy muse enhances sexual satisfaction insildenafil citrate failures following radical prostatectomy. *J Urol*, 4: 354, 2003.
- 62- **Raina R, Agarwal A, Allamaneni SS, et al:** Sildenafil citrate and vacuum constriction device combination enhances sexual satisfaction in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*, 65: 360-364, 2005.
- 63- **Gontero P, Fontana F, Zitella A, Montorsi F, et al:** A prospective evaluation of efficacy and compliance with a multistep treatment approach for erectile dysfunction in patients after non-nerve sparing radical prostatectomy. *BJU*, 95: 359-365, 2005.
- 64- **Cookson MS, Nadig PW:** Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol*. 149: 290-294, 1993.
- 65- **Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK, et al:** Complications after radical retropubic prostatectomy in the medicare population. *Urology*, 55: 116-120, 2000.
- 66- **Khoudary KP, DeWolf WC, Bruning CO, et al:** Immediate sexual rehabilitation by simultaneous placement of penile prosthesis in patients undergoing radical prostatectomy: initial results in 50 patients. *Urology*, 50: 395-399, 1997.
- 67- **Shaw K, Orleans N:** Synchronous prosthetic implantation through a trans-scrotal incision: An outcome analysis. *J Urol*, 828A, 2004.
- 68- **Wilson SK, Delk JR, Henry GD, et al:** New surgical technique for sphincter urinary control system using upper transverse scrotal incision. *J Urol*, 169: 261-4, 2003.
- 69- **Lee MC, El-Sakka AI, Graziottin TM, et al.** The effect of vascular endothelial growth factor on a rat model of traumatic arteriogenic erectile dysfunction. *J Urol*, 167: 761-767, 2002.
- 70- **Jung GW, Spencer EM, LueTF:** Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerves after cavernous nerve neurotomy in rats. *J Urol*, 160: 1899-1904, 1998.

- 71- **Sezen SF, Hoke A, Burnett AL, et al:** Immunophilin ligand FK506 is neuroprotective for penile innervation. *Nat Med*, 7: 1073-4, 2001.
- 72- **Burnett AL, Becker RE:** Non-immunosuppressant immunophilin ligand GPI-1046 promotes cavernous nevre regeneration. *J Urol*, 169: 303, 2003.
- 73- **Kim JH, Bennett N, Yoshimura N, et al:** Neurorecovery and improved erectile function using muscle derived stem cells (MDSC) in a model of post-radical prostatectomy erectile dysfunction. *J Urol*, 169: 323, 2003.
- 74- **Kim JH, Bennett NE, Sasaki K, et al:** Neurotrophic factor gene therapy: Potential cure for post radical prostatectomy erectile dysfunction. *J Urol*, 169: 303-4, 2003.