

Radikal Prostatektomi Sonrası Erektile Disfonksiyon: Yaklaşım ve Penil Rehabilitasyonda Tedavi Modaliteleri

After Radical Prostatectomy Erectile Dysfunction: Approach and Penile Rehabilitation Treatment Modalities

Memduh Aydın, Arif Özkan

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Radikal prostatektomi, organa sınırlı prostat kanserli olgularda altın standart tedavi olmasının yanında operasyon sonrası görülen erektil disfonksiyon olguların hayat kalitelerini ileri derecede bozmaktadır. Bu derlemede güncel literatür taranarak radikal prostatektomi sonrası görülen erektil disfonksiyon, patofizyoloji, korunma ve kullanılan tedavi modaliteleri değerlendirildi. Uygun hasta, ileri cerrahi teknik operasyon sonrası görülen erektil disfonksiyonun önlenmesinde önemlidir. Erken başlanılan rehabilitasyon programı erektil disfonksiyonun erken dönemde düzelmesini sağlamaktadır. Standart tedavi yöntemleri fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, transüretral prostoglandin, intrakavernozal enjeksiyonlar, vakum cihazları ve penil protez implantasyonu gibi birbirleri arasında çeşitli avantaj, dezavantaj ve endikasyon farklılığı bulunan standart tedavi modelleri dışında büyüme faktörleri, immünofilinler, gen ve kök hücrelerle yapılan çalışmalar umut vericidir. (JAREM 2012; 2: 89-95)

Anahtar Sözcükler: Radikal prostatektomi, erektil disfonksiyon, penil rehabilitasyon

ABSTRACT

Although radical prostatectomy is the golden standard treatment for organ confined prostate cancer, postoperative erectile dysfunction which can be seen after operations severely deteriorates the quality of life. In this compilation, by scanning the medical literature, the erectile dysfunction, pathophysiology, prevention and treatments used in post radical prostatectomy are reviewed. An appropriate patient is crucial to prevent erectile dysfunction seen after advanced surgical techniques operations. An early rehabilitation program allows rapid correction of erectile dysfunction. Standard treatment methods such as phosphodiesterase 5 inhibitors, transurethral prostaglandin, intracavernosal injections, vacuum devices and penile prosthesis implantation have many advantages and disadvantages, and standard treatments models have indication differences. The recent studies on growth factors, immunophilines, gene and stem cell treatments are promising. (JAREM 2012; 2: 89-95)

Key Words: Radical prostatectomy, erectile dysfunction, penile rehabilitation

GİRİŞ

Radikal prostatektomi (RP), organa sınırlı prostat kanseri saptanan ve yaşam beklentisi 10 yılın üstünde olan olgularda altın standart tedavi seçeneği olarak giderek artan sayılarla uygulanmaktadır. Tümörün tamamen çıkarılması operasyonun birinci amacıdır (1). Prostatektomi sonrası gelişen erektil disfonksiyon (ED) yaşam kalitesini etkileyen önemli sorunlardan biridir. Cerrahi sonrası hastaların %26-100 ünde görüldüğü tahmin edilmektedir (2). Walsh'un anatomik RP'yi tanımlaması ve son 20 yılda prostatın nöroanatomisinin daha iyi anlaşılması RP sonrası cinsel fonksiyonların devamı konusunda önemli aşamaların başındadır. Gelişmeler ne kadar hızlı olsa da yüksek hasta sayısına sahip ve tecrübeli merkezler dışında RP sonrası sertleşme problemleri %50'lerin üzerinde seyretmektedir (3, 4).

Prostatektomi sonrası ED'nin patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimizde önemli gelişmeler olmuştur (5, 6). Kavernoöz sinirlerin etkilenmesi ile pudental arter kesilerinin kavernoöz düz kas üzerine yaptığı olumsuz etkiler ve bu etkileri minimize etmek için geliştirilen stratejiler birçok çalışmada değerlendirilmiştir (7, 8). Bu derlemede, öncelikle radikal prostatektomi (RP) sonrası ED'nin patofizyolojisi anlatılmış ve daha sonra literatürde son zamanlarda bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirilerek RP sonrası ED tedavisi

ve penil rehabilitasyon amacı ile uygulanan tedavi yöntemleri beş başlık altında incelenmiştir.

RP Öncesi Hasta Durumunun ve RP Tekniğinin ED Açısından Değerlendirilmesi

Ameliyat sonrası hastanın ereksiyon fonksiyonu ameliyat öncesi karşılaşılabilecek durumla ve ameliyat yöntemiyle ilişkidir. Yapılan cerrahi modaliteleri karşılaştırıldığında, laparoskopik ve açık cerrahi sonrası ED arasında anlamlı fark yok iken, robotik cerrahi açık ve laparoskopik ameliyata göre NSRP sonrası ED rehabilitasyonu daha etkindir (8).

Bir hastaya RP uygulanacaksa mutlaka ameliyat öncesi ereksiyon fonksiyonları bilinmelidir. Ameliyat öncesi ED'si olan ve PDE-5 kullanan hastalar ameliyat sonrası daha fazla ED ile yüzleşeceklerdir. RP olan olguların eşlerinde herhangi bir cinsel işlev bozukluğu olması RP sonrası erektil fonksiyonun geri dönmesini geciktirmesi yönünde anlamlı olarak bulunmuştur (9).

Lokalize prostat kanseri hastaların çoğunluğu tanı konulduğunda 60'lı yaşlarda olan hastalardır. Yaşlanma ile ortaya çıkmış veya çıkacak olan hastalıkların varlığı ED sürecini hızlandırmaktadır (10). ED prevelansı diabetli (DM) hastalarda 3 kat daha fazladır. ED'nin DM'li hastaların yaklaşık %50'sinde görüldüğü ve diyabetik olma-

yanlara göre daha erken görüldüğü ortaya çıkmıştır. Tip II DM'de düşük testosteron seviyesine daha sık rastlanır (11, 12). Serebrovasküler hastalıklar, myokardial enfarktüs, hipertansiyon, hiperlipidemi, periferik vasküler hastalıkların ED ile ortak olan özellikleri arteriyel endotel disfonksiyonu olmasıdır. DM gibi yüksek tansiyon nedeniyle ortaya çıkan ED'de yaştan daha çok yüksek tansiyonun süresi ve şiddeti arasındadır (13).

Patofizyoloji

Literatürde potens genellikle vajinal penetrasyon ve orgazm için yeterli ereksiyon oluşturma ve devam ettirme yeteneği olarak tanımlanır. Prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonun mekanizmasına bakıldığında 4 ana başlık açabiliriz (Tablo 1).

Birçok araştırmacı intraoperatif olarak ve transrektal ultrasonografi, anjiyografi ve kadavra diseksiyonu ile internal pudental sistem ile seyretmeyen, prostata yakın ilerleyen ve korpora kavernozaada sonlanan arterlerin bulunduğunu savunmuştur. Bu arterlere aksesuar pudental arter (APA) denir (Şekil 1) (14, 15).

Radikal prostatektomi sonrası arteriojenik ED'nun nedeni aksesuar pudental hasarı yada transeksiyonundan kaynaklandığı varsayılmaktadır. Arter korunmasının etkisi potens ihtimalini postoperatif 2 katına çıkarmaktadır (16). Bazı hastalarda APA penis besleyen dominant arterdir ve bu oran hastalar arasında yaklaşık %50 oranındadır, LPR sırasında bu arterin bulunması %25 ile %30 arasında saptandığı ileri sürülmektedir (17,18). Operasyon esnasında periprostatik olarak seyreden damar-sinir paketinin onkolojik prensipleri de göz önünde tutarak mümkünse bilateral, değilse en azından unilateral korunmasının postoperatif dönemde erektil fonksiyonların geri kazanılması için çok önemli olduğu artık tartışmasız bir gerçektir (18, 19).

Radikal prostatektomi sonrası venöz kaçak, denervasyon apopitozisi ve kavernozaal hipoksinin neden olduğu fibrozis ile meydana

Tablo 1. Radikal Prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonun mekanizmaları

Nörojenik

- Rutin nöropraksi
- Gerilme, traksiyon, kompresyon, koter, kesit hasarı
- Anatomiye karşı fonksiyonel koruma
- Nöral travmanın neden olduğu azalmış NOS boyanması
- Nöral travmanın neden olduğu korpus kavernoza düz kası (KKDK) apopitozisi

Arteriojenik

- Preoperatif arteriyel yetmezlik
- Aksesuar pudental arter yaralanması

Venojenik

- Denervasyon apopitozisi
- Kavernozaal hipoksi kaynaklı fibrozis
- Zamana bağlı yapısal değişimler

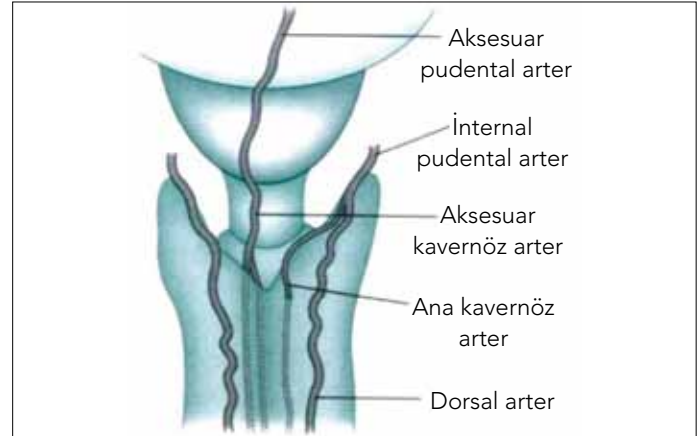
Psikojenik

- Kanser tanısının erektil fonksiyona etkisi
- İlişkinin yeniden başlamasında anksiyetenin ortaya çıkmasının etkileri

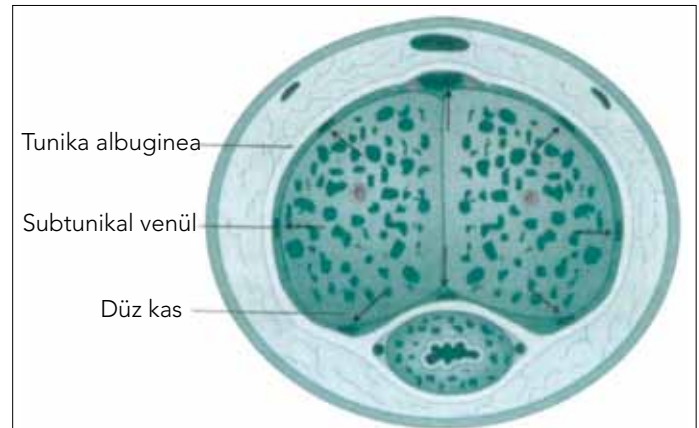
gelir. Operasyon sonrası geçen zamanla venöz kaçak olma ihtimali artar (16-20). Tek veya iki taraflı kavernoza sinir kesisi sonrası erken dönemde kavernoza düz kaslarda apoptozis meydana geldiği ve bu durumun postoperatif 2. ile 7. günlerde maksimum düzeye ulaştığı gösterilmiştir (21). Apoptozisin özellikle subtunikal bölgede olduğu ve bu durumun operasyon sonrası venöz kaçığın nedeni olabileceği de düşünülmektedir. Sinir ve arteriyel hasar sonucu kronik kavernozaal hipoksi sonucu ED oluşur. Değişiklikler stres yaratır artan adrenalinle birlikte subtunikal venüllerin tam kompresyonu oluşur (Şekil 2).

Kavernoza sinir hasarı sonrası oluşan nöropraksi sonucu kavernoza cisim düz kaslarda kas/kollajen oranında da değişimler olduğu saptanmıştır. Özellikle kavernoza cisimlerde tip 1 ve tip 3 kollajenin, transforming büyüme faktörü β (TGF- β) gibi fibrojenik sitokin oranlarının arttığı ve endotelial hücrelerde retraksiyona neden olduğu gösterilmiştir.

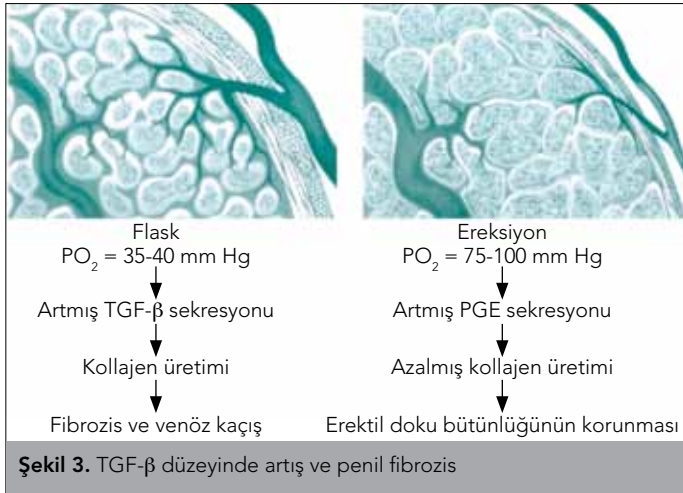
Ayrıca, flask halde olan peniste oluşan hipoksik ortam kavernoza doku Prostaglandin E1 ve siklik AMP düzeyinde azalmaya, TGF- β düzeyinde artmaya ve sonuç olarak peniste fibrozise neden olmaktadır (Şekil 3). Bu değişimlerin operasyon sonrası geç dönemde erektil fonksiyonlardaki düzleme üzerine olumsuz etki yaptığı düşünülmektedir (22). Bir çalışmada, RP sonrası iki ay ve on iki ay süre ile tedavi edilmeden beklenen olguların korporal dokularında kollajen liflerin arttığı ve elastik liflerin azaldığı görülmüştür (Resim1, 2) (23).



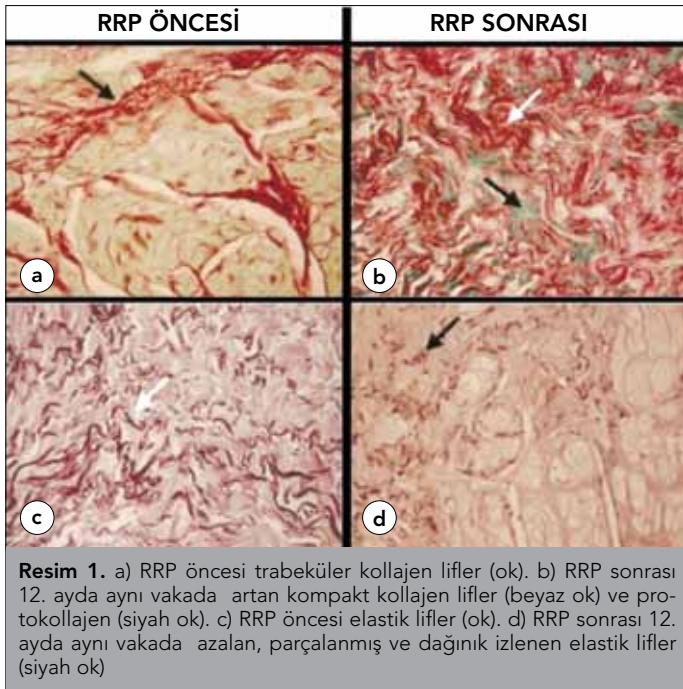
Şekil 1. APA Anatomik durumu



Şekil 2. Kavernozaal subtunikal venüller



Şekil 3. TGF-β düzeyinde artış ve penil fibrozis

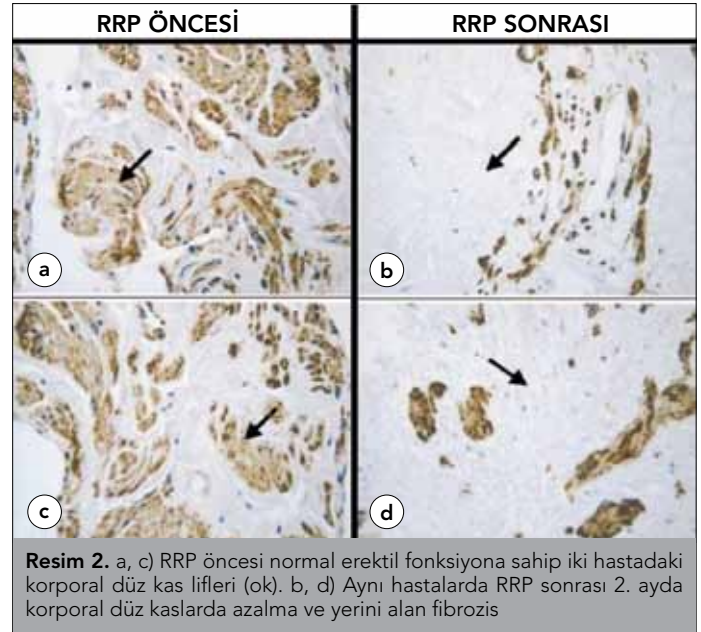


Resim 1. a) RRP öncesi travmatik kollajen lifleri (ok). b) RRP sonrası 12. ayda aynı vakada artan kompakt kollajen lifleri (beyaz ok) ve protokollajen (siyah ok). c) RRP öncesi elastik lifler (ok). d) RRP sonrası 12. ayda aynı vakada azalan, parçalanmış ve dağınık izlenen elastik lifler (siyah ok)

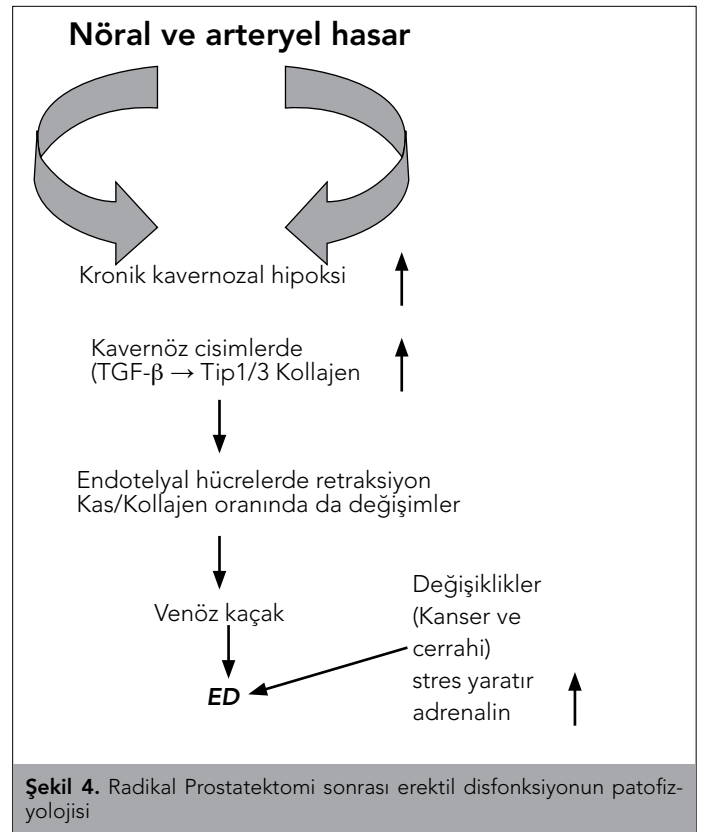
Kavernöz sinire yapılan termal hasarın da kalıcı ED'na yol açacağı çok açık bir şekilde bilinmektedir. Sinire yapılan traksiyonun erektil fonksiyon üzerine yaptığı etkiyi inceleyen bir çalışmada, operasyon esnasında foley kateterin traksiyonunun şiddetini ve süresini azaltarak yapılan lateral pedikül disseksiyonunun operasyon sonrası erektil fonksiyonun kazanılması üzerine olumlu etki yaptığı gözlenmiştir (Şekil 4) (24).

Tartışılan diğer bir konuda prostatektomi sonrasında erkeklerde psikojenik ED kavramıdır. Prostat kanseri tanısının kendisinde erektil fonksiyon değişikliğine yol açabilir. Eretil yeteknekte kendine olan güvenin kaybı, seksüel ve noktürnal ereksiyon rijiditeleri arasındaki belirgin farklığı olan erkeklerde, cinsel ilişkinin yeniden kurulması ile ilişkili anksiyete yüzünden adrenalin salgısı artar (25). Bu erkeklerin bazılarında, nöral rejenerasyon için genellikle kabul edilen zaman sınırı olan ameliyat sonrası 2. yıldan sonra erektil fonksiyonlarda iyileşme görülebilir (16).

Radikal cerrahi sonrası çoğu hastalar potenslerini 6-12 ay içinde tekrar kazanırlarken bu süreç 2 yıla dek uzayabilir. Bütün bu bilgi-



Resim 2. a, c) RRP öncesi normal erektil fonksiyona sahip iki hastadaki korporal düz kas lifleri (ok). b, d) Aynı hastalarda RRP sonrası 2. ayda korporal düz kaslarda azalma ve yerini alan fibrozis



Şekil 4. Radikal Prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonun patofizyolojisi

lerin ışığı altında operasyon sonrasında yapılacak bazı uygulamalarla bu sürecin daha kısa olabileceği ve daha fazla oranda hastanın potensini kazanmasına olanak vereceği düşünülmüştür ve bu konu ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Henüz standart bir tedavi yöntemi söz konusu olmayıp bu yönde yapılan çabaların genel olarak penil rehabilitasyon olarak adlandırılması eğilimi oluşmuştur (26).

Tedavi Seçenekleri ve Penil Rehabilitasyon

Penil rehabilitasyon, RP sonrası erektil fonksiyondaki düzelmeyi

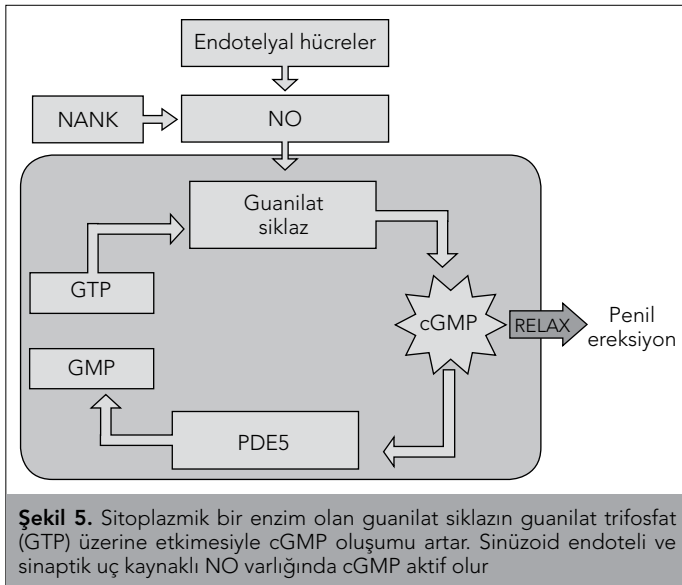
en üst düzeye çıkarmak için çeşitli ilaç veya cihazların kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Amaç, postoperatif dönemde penil kanlanmayı artırarak dokudaki parsiyel oksijen düzeyini yüksek tutmak ve böylece korpus kavernosum düz kaslarında ve tunika albugineada meydana gelebilecek yapısal değişiklikleri önleyerek olguların operasyon öncesi ereksiyon seviyesine ulaşmasını sağlamaktır. Ereksiyon için potansiyel iyileşme süresi 6-36 ay arasında değişmekle birlikte olguların çoğunda ereksiyon düzeyi 12-24 ay sonra operasyon öncesi seviyeye gelmektedir (22).

Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası sinir hasarına bağlı oluşan ED oldukça sık görülen bir problemdir. ED problemini çözmeye yönelik çalışmalarda erken penis rehabilitasyonunun sinir damar demetindeki iyileşmeyi hızlandırdığına yönelik çalışmalar sıkça rapor edilmeye başlanmıştır ve bu doğrultuda sinir koruyucu prostatektomi yapılan bütün olgularda erken dönemde penis rehabilitasyonuna başlanması ve özellikle tek taraflı sinir korunan, yaşı 60 üstü olan olgularda bunun gerekli olduğuna yönelik yayınlar gittikçe artmaktadır (27).

Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri (PDE5i)

Fosfodiesteraz 5 İnhibitörler (sildenafil, vardenafil, tadalafil) korporal düz kasta cGMP birikimini sağlayarak relaksasyona neden olarak etki gösterirler (Şekil 5). Goldstein ve arkadaşları (28) yaptığı global değerlendirmede RPl hastalardaki başarı oranı %43 bulunmuştur. Raina ve arkadaşları (29) yaptıkları çalışmada bilateral sinir koruyucu cerrahinin unilateral sinir koruyucu cerrahiden ve sinir koruyucu cerrahi uygulamayan hastalardan daha iyi olduğunu göstermiştir.

PDE5'in kavernoöz sinir travmasına bağlı meydana gelen ED'yi önlemede kullanımı ile ilgili deneysel çalışmalarda PDE5i çeşitli düzeylerde etkili bulunmuştur (22). Ratlarda bilateral kavernoöz sinir hasarı yapılan çeşitli çalışmada, sildenafil uygulanan grupta intrakavernoöz basınç/ortalama arteriyel basınç (ICP/MAP) oranları anlamlı derecede iyi, düz kas içeriğinin ve endotelial faktörlerin korunduğu, apoptozisin azaldığı ve uzun dönem kullanımda venöz kaçak oranında iyileşme olduğu saptanmıştır (30). Vardenafil ve tadalafil kullanımı ile de buna benzer sonuçlar elde edilmiş ve korporal fibrozisin önlenildiği, kollajen üretiminin azaldığı ve düz kas içeriğinin korunduğu gözlenmiştir (31-33).



Şekil 5. Sitoplazmik bir enzim olan guanilat siklazın guanilat trifosfat (GTP) üzerine etkimesiyle cGMP oluşumu artar. Sinüzoid endoteli ve sinaptik uç kaynaklı NO varlığında cGMP aktif olur

Padma-Nathan ve arkadaşları (34) bilateral sinir koruyucu RP yapıldıkları 76 olguyu içeren çalışmasında, olguların 50 mg sildenafil, 100 mg sildenafil ve plasebo grubu olarak üçe ayırmış ve operasyondan 4 hafta sonra tedaviye başlayarak 36 hafta boyunca her gece tedaviye devam etmişlerdir. Sonuçta, 50 mg ve 100 mg sildenafil kullanan olguların %27'sinde iyileşme elde edilirken bu oran plasebo grubunda %4 seviyesinde kalmıştır. Sildenafilin korporal düz kas bütünlüğü üzerine etkisini inceleyen başka bir çalışmada ise, 21 olgunun preoperatif ve postoperatif altıncı aylarda korporal biyopsileri alınmıştır. Dokular histopatolojik olarak incelendiğinde, 50 mg ve 100 mg sildenafil tedavisi ile düz kas bütünlüğünün önemli ölçüde korunduğu ve 100 mg sildenafilin daha etkin olduğu tespit edilmiştir (35).

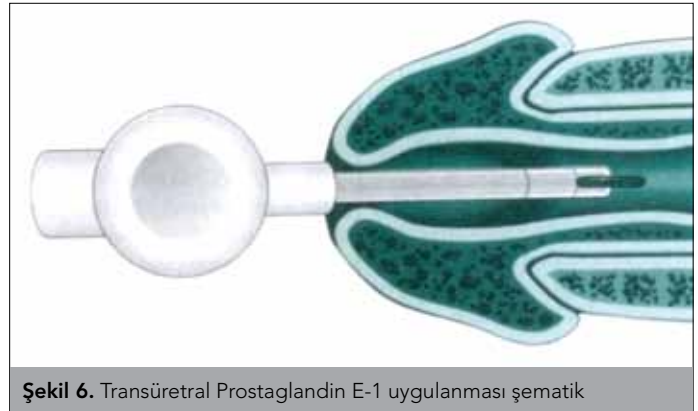
Vardenafilin bilateral sinir koruyucu RP yapılmış olgulardaki etkinliğini araştıran bir çalışmada ihtiyaç durumuna göre valdanafil kullanımı plasebo ve her gün kullanıma göre daha etkili bulunmuştur (36). PD5Ei kullanımının iyi sonuç vermesindeki önemli öngörüler hasta yaşının 65'den küçük olması ve preoperatif dönemde erektil fonksiyonun daha iyi olması gösterilmiştir (16).

Transüretral Prostaglandin E-1 Uygulanması

Radikal prostatektomi sonrası gelişen ED'nin ve penil rehabilitasyonun tedavisinde transüretral olarak kullanılan bir ajan olan prostaglandin E-1'in (Medicated Urethral System for Erection; MUSE) etkinliği ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır (22). İntraüretral uygulama kavernoöz düz kasta belirgin relaksasyona neden olur. İşemeyi takiben distal üretradan 2-3 cm uzağa ince pelletler yerleştirilir sonrasında distal shaft üzerine masaj yapılır (Şekil 6), medikasyonun yaklaşık %20'si interkommunikant venler aracılığıyla kavernoöz cisimlere absorbe olur, %80'i dolaşıma geçer ve bunun %99'u ilk geçiş etkisiyle akciğerlerde metabolize olur. Bildirilen yan etkiler ağrı ve hipotansiyondur (16).

Toplam 384 olgunun retrospektif olarak analizinin yapıldığı bir çalışmada, olguların %40'ının seksüel ilişkide bulunabildiği ve olguların %18'inde üretral yanma ve ağrı olduğu saptanmıştır (37). Başka bir çalışmada da Raina ve arkadaşları (38) RP yapılan 54 olguya MUSE tedavisi vermiş ve olguların %55'inin seksüel ilişkiye girebildiğini rapor etmişler ve tedaviye olan uyum %63 olarak bulunmuştur.

Bu medikasyon intrakavernoöz enjeksiyona göre kolay gibi görünmekle beraber kompleks bir işlemdir, hastaların yöntemi terk etmelerinin en önemli nedeni etkinlikteki tutarsızlıktır (11). Yapılan diğer çalışmalarda ağrı insidansı %50'lere kadar varmakla beraber, Nehra ve arkadaşları (39), Mydlo ve arkadaşları (40) monote-



Şekil 6. Transüretral Prostaglandin E-1 uygulanması şematik

rapide başarısızlıkta sildenafille kombine tedavide başka seride %100 gibi başarı bildirilmiştir.

Vakum Cihazları (VC)

Vakum tedavisi ile intrakavernöz sinüzoidlerdeki PO₂ ve PCO₂ düzeylerinin venöz sınırlar içinde olduğu ve oksijen saturasyonunun ise %80'ler civarında olduğu bilinmektedir (41). Erektile doku oksijene etmezler dolayısıyla vakum tedavisi ile ilgili bilinen bu gerçekler penil rehabilitasyon için kavernoöz doku oksijenasyonunun oldukça önemli olduğu RP operasyonu geçiren olgulardaki kullanımını mantıklı kılmamaktadır. Raina ve arkadaşları (42) 109 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada olguları vakum tedavisi ve gözlem gruplarına randomize ederek 9 aylık tedavi periyodu sonrasındaki verilerini karşılaştırmış ve olguların %32'sinin doğal ereksiyon kabiliyetini elde edebildiğini bildirmişlerdir.

Vakum cihazları yapılan çalışmalarda erken postoperatif dönemde başlanmasının penis boyundaki kısılma açısından daha uygun olduğu gösterilmiştir. Vakum cihazına olan adaptasyon sıkıntısı ve ancak üretral sondanın alındıktan sonra başlanabilmesi bu tedavi yönteminin ana problemleri olarak gözükmektedir (43, 44). Yine yapılan başka çalışmalarda enjeksiyon grubuyla karşılaştırılmalarında enjeksiyon grubunun hasta memnuniyeti daha fazladır (45).

İntrakavernöz Enjeksiyonlar (İKE)

Radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon ile ilgili ilk çalışma ICE kullanılarak yapılmıştır. 1997 yılında Montorsi ve arkadaşlarının (26) yaptığı çalışmada RP yaptıkları olgularına operasyondan bir ay sonra 12 hafta boyunca haftada üç kez ICE (alprostadil-PGE1) monoterapisi uygulamış ve bu olguların %67'sinde altı ay sonra cinsel ilişkiyi sağlayacak ölçüde normal ereksiyon elde ettiklerini bildirmişlerdir. Kontrol grubunda ise bu oran %20 düzeyinde kalmıştır, yapılan çalışmada ancak ağrı nedeniyle ilacı bırakma oranı %75 idi. 2005 yılında Mulhall ve arkadaşları (46) RP yapılan 132 olgulu çalışmada sildenafil 100 mg'ye cevap vermeyen olgulara haftada üç kez ICE (kombine ajan) tedavisi verilmiş hasta popülasyonunda %95 oranında başarı sağlanmıştır.

İntrakavernöz Enjeksiyonların avantajı etkinlik, tutarlılık ve rijidite profilleridir. Dezavantajı ise iğne gereksinimi, ağrı (PGE1 içeren kombinasyonlarda), maliyet ve priapizmdir. Yan etkileri, fibrozis, plak, nodül ve penil kurvaturdür. Kombine ajanlar yan etki profili daha düşük olduğu için daha fazla tercih edilir. Örneğin papaverin, fentolamin ve PGE1 kombinasyonu (trimiks) yüksek doz alprostadilin tek başına kullanımından daha etkilidir ve ağırlı ereksiyon riski daha düşüktür. Nörojen EDli hastalarda (RP sonrası ED gibi) ereksiyon için gerek duyulan sağlam bir korporal düz kas olduğunda ICE başarılı bir tedavi sağlayabilir.

Brannigan ve arkadaşları (47) yaptığı çalışmada sildenafil ve trimiks karşılaştırılmış etyoloji ne olursa olsun trimiks ile ereksiyon daha rijit ve RP'li hastalarda hastaların %60'ı tedaviye trimiks ile devamını istedikleri olmuştur.

Cleveland Kliniğinde yapılan bir çalışmada RP'li hastalarda %68'lik bir etkinlik oranı bildirilmiş ve sinir koruyucu cerrahi uygulanan olgularla sonuç farkı olmadığı gösterilmiştir (48).

İntrakavernöz Enjeksiyonları invazif bir işlem olması ve uygulama zorluğu nedeniyle penil rehabilitasyon programında özellikle PDE5i tedavisine yanıt alınamayan olgularda tercih edilebilecek bir yöntem olarak düşünülmelidir.

Penil Protez İmlantasyonu (PPI)

Her türlü tedavilerden fayda görülmediği taktirde kullanılan penis protezlerin de hasta memnuniyet oranları %75 ile 83 arasında değişirken bu olgularda %2'lere varan enfeksiyon oranları unutulmamalıdır. PPI bu tür olgularda rahatlıkla uygulanabilecek bir tedavi seçeneğidir. SEER-Medicare datası incelendiğinde RP uygulanan hastaların %2.3'ünde penis protezleri uygulanmaktadır (49). Cerrahiden sonra en azından 12-18 aya kadar konservatif yaklaşım sonrası oral ve enjeksiyon tedavilerinden sonra başarısız olunursa PPI denenmelidir.

Diğer yöntemler

Son zamanlarda yapılan hayvan deneylerinde kavernoöz sinirlerde oluşan nöropraksinin gelişimi sonrası yenilenmeyi artırmak için kullanılan intrakavernöz beyin derive nöropatik faktörün (brain-derived neurotrophic factor) başarılı sonuçları bildirilmiştir (50).

İmunofilinler nöroprotektif ve nörorejeneratif özellikleri olan yeni tanımlanmış ajanlardır (51). FK506 ve GPI-1046 adlı immunofilinlerin kavernoöz sinirleri yaralanmış farelerde sinir fonksiyonunun geri dönüşümünü arttırdığı belirtilmiştir (50).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar doğrultusunda RP sonrası ortaya çıkan ED nin önlenmesi için uygun seçilmiş hasta, ileri cerrahi teknik ve erken dönemde başlanan penis rehabilitasyon önem teşkil etmektedir. Erektile fonksiyonunun korunabilmesi için standart bir yöntem olmamasına rağmen erken dönemde yapılacak kavernoöz oksijenasyonu artırmaya yönelik tedavi yöntemlerinin yararı açıktır (52). PDE5i veya diğer tedavi yöntemleri kullanılarak RP sonrası erken dönemde ereksiyonun sağlanması kavernoöz dokuların oksijenasyonunu artırarak erektile fonksiyonların geri kazanılmasında önemli yarar sağlamaktadır. PDE5i, gerek kullanım kolaylığı gerekse de olgu uyumu nedeniyle sinir koruyucu RP yapılan olgularda postoperatif erken dönemde başlanmasının erektile fonksiyonların geri kazanılması açısından ciddi fayda sağlayacağı düşünülmektedir (22) Son zamanlarda potens kazanmak için postoperatif 9 aylık bir zaman aralığında gece dozu sildenafilin etkinliğini bildirilmiştir (Tablo 2) (51).

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu'nda da RP yapılan olgulara postoperatif erken dönemde terapötik veya profilaktik amaçlı proerektile ilaçların başlanmasının erektile fonksiyonların geri kazanılması açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu anlamda PDE5i'nin gerek kullanım kolaylığı gerekse de kanıtlanmış klinik başarısı nedeniyle ilk basamak tedavi yöntemi olarak seçilmesi

Tablo 2. Penil rehabilitasyon uygulanan konvansiyonel tedaviler

PDE5i (oral)	Etki mekanizması Antiapoptotik Endotelial hücre koruyucu
PGE1 (intra kavernoöz/intraüretal)	Kavernoöz oksijenasyon Endotelial hücre koruyucu Kollejen birikimini azaltıcı
VC	Endotelial hücre koruyucu Antifibrotik

gerektiği belirtilmektedir. PDE5'in başarısız olması durumunda veya bir kontrendikasyon varlığında ikinci basamak tedavi yöntemleri olan intrakavernozal enjeksiyon, vakum cihazları vb. gibi diğer tedavi yöntemlerinin denenmesi gerektiği ve yine başarısız olunması durumunda da olgulara penil protez implantasyonunun yapılabileceği belirtilmektedir (53). Fakat bu tedaviye ne zaman başlanması gerektiği (erken/geç postoperatif dönem veya ihtiyaç halinde) konusunda kesinleşmiş bir protokol halen mevcut olmayıp çeşitli merkezlerde farklı algoritmalar kullanılmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-8. [CrossRef]
- Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol* 2007; 178: 597-601. [CrossRef]
- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-7.
- Talcott JA, Rieker P, Propert KJ, Clark JA, Wishnow KI, Loughlin KR, et al. Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1117-23. [CrossRef]
- Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, McCullough A, Brock G. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med* 2010; 7: 1687-98. [CrossRef]
- Chuang MS, O'Connor RC, Laven BA, Orvieto MA, Brendler CB. Early release of the neurovascular bundles and optical loupe magnification lead to improved and earlier return of potency following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 537-9. [CrossRef]
- Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol* 1995; 153: 1722-7. [CrossRef]
- Zippe CD, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 601-18. [CrossRef]
- Akbal C, Şimşek F. Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon önlenilebilir mi? Cerrahi ve medikal alternatifler var mı? *Üroonkoloji Bülteni* 112-6.
- Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001; 166: 569-75. [CrossRef]
- Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 699-709.
- Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 771-95.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
- Aboseif SR, Breza J, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. Erectile response to acute and chronic occlusion of the internal pudendal and penile arteries. *J Urol* 1989; 141: 398-402.
- Droupy S, Hessel A, Benoît G, Blanchet P, Jardin A, Giuliano F. Assessment of the functional role of accessory pudendal arteries in erection by transrectal color Doppler ultrasound. *J Urol* 1999; 162: 1987-91. [CrossRef]
- Scardino PT, Slawin KM. Atlas of Prostate (3. Ed). Current Medicine 2009.
- Secin FP, Touijer K, Mulhall J, Guillonneau B. Anatomy and Preservation of Accessory Pudendal Arteries in Laparoscopic Radical Prostatectomy. *European Urology* 2007; 51: 1229-35.
- Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology* 2004; 64: 148-51. [CrossRef]
- Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol* 1989; 141: 437-43.
- Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol* 2002; 167: 1371-5. [CrossRef]
- User HM, Hairston JH, Zelner DJ, McKenna KE, McVary KT. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 169: 1175-9. [CrossRef]
- Görür S, Helli A, Kiper AN. Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon tedavisi ve penil rehabilitasyon. *Türk Urol Sem* 2010; 1: 75-9.
- Iacono F, Giannella R, Somma P, Manno G, Fusco F, Mirone V. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 1673-6. [CrossRef]
- Masterson TA, Serio AM, Mulhall JP, Vickers AJ, Eastham JA. Modified technique for neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: association between technique and recovery of erectile function. *BJU Int* 2008; 101: 1217-22. [CrossRef]
- Schover LR. Sexual rehabilitation after treatment for prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1024-30. [CrossRef]
- Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, 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* 1997; 158: 1408-10. [CrossRef]
- Gontero P, Kirby R. Proerectile pharmacological prophylaxis following nerve-sparing radical prostatectomy (NSRP). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 223-6. [CrossRef]
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-404. [CrossRef]
- Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Sharma R, Goyal KK, Montague DK, et al. Long-term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: 3-year follow-up. *Urology* 2003; 62: 110-5. [CrossRef]
- Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini M, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Long-term continuous sildenafil treatment ameliorates corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by cavernosal nerve resection in rats. *Int J Impot Res* 2008; 20: 202-12. [CrossRef]
- Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology* 2006; 68: 429-35. [CrossRef]
- Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008; 101: 203-10.
- Lysiak JJ, Yang SK, Klausner AP, Son H, Tuttle JB, Steers WD. Tadalafil increases Akt and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, and prevents apoptotic cell death in the penis following denervation. *J Urol* 2008; 179: 779-85. [CrossRef]
- Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008; 20: 479-86.
- Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 771-4. [CrossRef]
- Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erec-

- tile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 924-31. [\[CrossRef\]](#)
37. Costabile RA, Spevak M, Fishman IJ, Govier FE, Hellstrom WJ, Shabsigh R, et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1325-8. [\[CrossRef\]](#)
 38. Raina R, Agarwal A, Zaramo CE, Ausmundson S, Mansour D, Zippe CD. Long-term efficacy and compliance of MUSE for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res* 2005; 17: 86-90. [\[CrossRef\]](#)
 39. Nehra A, Blute ML, Barrett DM, Moreland RB. 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* 2002; 14: 38-42. [\[CrossRef\]](#)
 40. Mydlo JH, Volpe MA, Macchia RJ. Initial results utilizing combination therapy for patients with a suboptimal response to either alprostadil or sildenafil monotherapy. *Eur Urol* 2000; 38: 30-4. [\[CrossRef\]](#)
 41. Bosshardt RJ, Farwerk R, Sikora R, Sohn M, Jakse G. Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic mechanisms of the vacuum device. *Br J Urol* 1995; 75: 786-91. [\[CrossRef\]](#)
 42. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK, et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res* 2006; 18: 77-81. [\[CrossRef\]](#)
 43. Dalkin BL, Christopher BA. Preservation of penile length after radical prostatectomy: early intervention with a vacuum erection device. *Int J Impot Res* 2007; 19: 501-4. [\[CrossRef\]](#)
 44. Köhler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P, et al. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2007; 100: 858-62. [\[CrossRef\]](#)
 45. Soderdahl DW, Thrasher JB, Hansberry KL. Intracavernosal drug-induced erection therapy versus external vacuum devices in the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 1997; 79: 952-7. [\[CrossRef\]](#)
 46. Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2005; 2: 532-42. [\[CrossRef\]](#)
 47. Brannigan RE, Spitz A, Schatte EC. Comparison of sildenafil citrate (Viagra) versus trimix intracavernosal injection (ICI) as treatment for erectile dysfunction (ED) [abstract]. *J Urol* 1999; 161: 214. [\[CrossRef\]](#)
 48. Raina R, Lakin MM, Thukral M, Agarwal A, Ausmundson S, Montague DK, et al. Long-term efficacy and compliance of intracorporeal (IC) injection for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res* 2003; 15: 318-22. [\[CrossRef\]](#)
 49. Tal R, Jacks LM, Elkin E, Mulhall JP. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEER-Medicare database. *J Sex Med* 2011; 8: 1797-804. [\[CrossRef\]](#)
 50. Schiff JD, Mulhall JP. Neuroprotective strategies in radical prostatectomy. *BJU Int* 2005; 95: 11-4. [\[CrossRef\]](#)
 51. Facio F Jr, Burnett AL. Penile rehabilitation and neuromodulation. *ScientificWorldJournal* 2009; 9: 652-64. [\[CrossRef\]](#)
 52. Kaygılı Ö. Sinir koruyucu radikal retropubik prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon. *Erkek Cinsel Sağlığı*.
 53. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010; 57: 804-14. [\[CrossRef\]](#)