

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI EREKTİL DİSFONKSİYONUN TEDAVİSİNDE SILDENAFİLİN ETKİNLİĞİ

THE EFFECT OF SILDENAFIL IN TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

ARISAN S., SÖNMEZ N.C., GÜNEY S., ÇAŞKURLU T., DALKILIÇ A., ERGENEKON E.
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: One of the most common complications of the surgical treatment of prostate cancer is erectile dysfunction (ED). We surveyed 44 patients among a total of 67 patients who had undergone radical retropubic prostatectomy in our department between 1995 and November 2001 to evaluate the efficacy of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy and to determine the relationship with the patient age and nerve sparing surgery.

Material-Method: After prostatectomy, patients who did not recovered sufficient erections for intercourse received 100 mg. Sildenafil between 3 and 38 months postoperatively. We evaluated response to sildenafil with a questionnaire form prepared by our department. Sufficient erection for sexual intercourse accepted as a positive sildenafil response. The quality of erectile function was evaluated after four doses of 100 mg sildenafil intake.

Results: Early adequate sildenafil response obtained at 6 months postoperatively and the overall sildenafil response rate was 43%. There was a statistically significant relationship with sildenafil response and patients age and peroperative nerve sparing procedure. In patients younger than 55 years in whom bilateral neurovascular bundles had been preserved, the response rate was 82%, while in patients between 55-65 years, response rate was 45% and in patients older than 66 years the rate was 33%. In the patients younger than 55 years with unilateral neurovascular bundle spared, the rate was 40%, while in the patients older than 55 years with unilateral neurovascular bundle spared no sildenafil response was detected. Regardless of age, no patient in whom bilateral neurovascular bundles had been excised reported success with sildenafil. The patients tolerated the therapy with the exception of one patient who stopped the therapy because of a serious headache.

Conclusion: In younger patients in whom bilateral neurovascular bundles have been preserved, sildenafil is an effective drug in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. Patient age and bilateral nerve sparing surgery significantly affects sildenafil response rate.

Key Words: Sildenafil, RRP, Erectile Dysfunction

ÖZET

Prostat kanserinin cerrahi tedavisi sonrası sık görülen komplikasyonlardan biri erektil disfonksiyondur (ED). Radikal Prostatektomi (RRP) sonrası gelişen erektil disfonksiyonun (ED) tedavisinde sildenafilin etkinliğinin değerlendirilmesi ile hasta yaşı ve sinir koruyucu cerrahinin ilişkisini tespit etmek amacıyla, 1995 yılı ile Kasım 2001 tarihleri arasında kliniğimizde prostat Ca tanısıyla RRP yapılan 67 hastanın 44'ü çalışmaya dahil edildi.

Operasyon sonrası koit için yeterli ereksiyon sağlayamayan hastalara postoperatif 3 ile 38 aylar arasında 100mg sildenafil verildi. Sildenafil cevabı kliniğimiz tarafından hazırlanan sorgu formu ile değerlendirildi. Sildenafille pozitif cevap, hastanın koiti sürdürmeye yeterli ereksiyon tanımlaması olarak kabul edildi. Hastaların sildenafil kullandıktan sonraki erektil fonksiyon kalitesi en az dört kez 100 mg oral sildenafil kullanımını takiben değerlendirildi.

Hastalarda yeterli sildenafil cevabı en erken 6. ayda gözlemlenirken, sildenafille toplam cevap %43 olarak bulundu. Sildenafil cevabı ile hasta yaşı ve perop sinir koruyucu yöntem arasında anlamlı ilişki mevcuttu. 55 yaşından genç olup çift taraflı sinir koruyucu RRP yapılan hastalarda %82 oranında cevap alınırken, 55-65 yaş arası çift taraflı sinir korunan vakalarda % 45, 66 yaşından yaşlı çift taraflı sinir korunan vakalarda ise %33 olarak bulundu. Tek taraflı sinir korunan 55 yaşından genç hasta grubunda sildenafille tam cevap oranı % 40 bulunurken, 55 yaşından daha yaşlı tek taraflı sinir korunan grupta sildenafille cevap yoktu. Yaşa bakılmaksızın sinir koruyucu RRP uygulanmayan hastalarda sildenafil cevabı oluşmadı. Yalnızca bir hasta ilaç kullanımını kesecek derecede şiddetli baş ağrısı tarif etmiştir. Bunun dışındaki hastalar yan etkileri iyi tolere etmişlerdir.

Genç hastalar ve çift taraflı sinir koruyucu cerrahi uygulananlarda RRP sonrası erektil disfonksiyonun tedavisinde sildenafil etkili bir ilaçtır. Sildenafilin başarısını çift taraflı RRP uygulanabilirliği ve hasta yaşı önemli ölçüde belirler.

Anahtar Kelimeler: Sildenafil, RRP, Erektil Disfonksiyon

GİRİŞ

Prostat kanserinin cerrahi tedavisi sonrası sık görülen komplikasyonlardan biri erektil disfonksiyondur (ED). Radikal Retropubik prostatektomi (RRP) tekniklerindeki gelişmeler ve özellikle damar sinir paketinin korunmasına yönelik yaklaşımlar sonucu hastanın operasyondan önceki erektil kapasitesinin korunmasında önemli gelişmeler sağlanmıştır. Oral tedavide etkisi kanıtlanan ilk oral ajan olan Sildenafilin bulunmasından önce RRP sonrası görülen ED'nin tedavisinde bilinen intrakavernözal enjeksiyon, vakum cihazı gibi diğer tedaviler kullanılmaktaydı. Sildenafil Siklik guanozinmonofosfatın (c-GMP) yıkımını engelleyen tip5 fosfodiesteraz (PDE) inhibitörü olup korporal vazodilatasyon ve düz kas gevşeme süresini uzatarak etkisini gösterir¹. Son çalışmalarda RRP'den sonra görülen ED'nin tedavisinde oral sildenafilin çift taraflı sinir korunarak yapılan vakalarda %80-85, tek taraflı sinir korunan vakalarda ise %40 oranında yeterli ereksiyonu sağladığı bildirilmektedir². Bu çalışmamızda prostat Ca nedeniyle RRP yapılan 44 hastamızda görülen ED'nin tedavisinde, oral sildenafilin etkinliğini, hasta yaşı, operasyon esnasında sinir paketinin korunması ile ilgisini ve post operatuar geçeri sürenin tedaviye cevabına etkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

1995 ile Kasım 2001 tarihleri arasında kliniğimizde prostat Ca tanısıyla RRP yapılan 67 hasta çalışmaya alınmak üzere değerlendirildi. Preop Erektile Disfonksiyonu olan 8, iskemik kalp hastalığı olan 11, serebrovasküler hastalığı (CVA) olan 3, preop hormonoterapi yapılan 1 hastanın (toplam 23) çalışma dışı bırakılmasıyla toplam 44 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların yaş ortalaması 63,22 olup 48 ile 74 yaş arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınan hastaların, klinik evre ve gleason skorları dökümanite edildi (tablo 1).

Hastaların preoperatif ve postoperatif erektil fonksiyonları, sildenafille cevapları ve yan etkiler, kliniğimizce hazırlanan 13 soruluk "RRP sonrası ED sorgu formu" kullanılarak değerlendirildi (Ek 1). Preop ve postop erektil fonksiyon normal, azalmış veya hiç yok olarak değerlendirilirken, postop sildenafil verildikten

sonra erektil fonksiyon aynı sorgu formu kullanılarak normal, azalmış veya hiç yok olarak belirlendi. Sildenafille pozitif cevap, hastanın koiti sürdürmeye yeterli ereksiyon tanımlaması olarak kabul edildi. Hastaların sildenafil kullandıktan sonraki erektil fonksiyon kalitesi en az dört kez 100 mg oral sildenafil kullanımını takiben değerlendirildi. Hastaların cerrahi tedavi ile oral sildenafil kullanması arasında geçen süre 3 ile 38 ay arasında değişmekteydi (ortalama 14 ay).

Hastalar		No
Klinik Evre	T1c	5
	T2a	11
	T2b	12
	T3a	16
Gleason Skoru	4-6	21
	7	14
	8-9	9
Toplam		44

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların klinik evre ve gleason skorları

BULGULAR

Çalışmaya alınan 44 hastanın 33'üne sinir koruyucu (%74), 11'ine (%26) sinir korunmadan Walsh³ yöntemi ile RRP operasyonu yapılmıştır. Sinir korunarak RRP yapılan hastaların yaş ortalaması 60±2,93 sinir korunmadan yapılanların yaş ortalaması 63±2,14 idi. Hastaların RRP sonrası potens ve sildenafil tedavisine başlanana kadar geçen süre tablo 2' de özetlenmiştir.

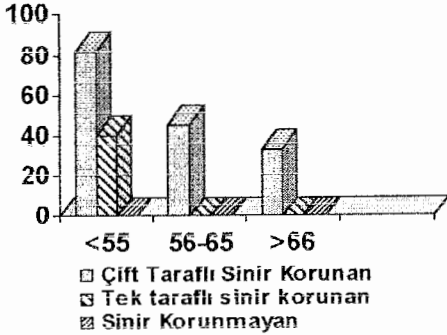
Hastalar	Sinir Korunan	Sinir Korunmayan
Yaş (yıl)	60,12±2,93	63,55±2,14
RRP ile sildenafil kullanımı arasında geçen süre (ay)	14,7±10,78	13,2±9,1

Tablo 2. Hastaların RRP sonrası sildenafil tedavisine başlanana kadar geçen süre

Sildenafil Öncesi Potens (%), n		
	Sinir Korunan	Sinir Korunmayan
Tam	%0 (0/33)	%0 (0/11)
Azalmış	%33 (11/33)	%0 (0/11)
Yok	%68 (23/33)	%100 (11/11)
Nokturnal Ereksiyon Varlığı	%42 (14/33)	%27 (3/11)
Vajinal Penetrasyon	%18 (6/33)	%0 (0/11)

Tablo 3. Hastaların RRP sonrası potens durumları

RRP yapılan hastalarda sildenafille toplam cevap oranı %43 olarak bulundu. Sildenafil cevabı ile hasta yaşı ve perop sinir koruyucu yöntem arasında anlamlı ilişki mevcuttu. 55 yaşından genç, çift taraflı sinir koruyucu RRP yapılan vakalar, %82 oranında sildenafil sonrası normal ereksiyon oluştuğunu tarif etti. Bu oran 55-65 yaş arası çift taraflı sinir korunan vakalarda %45, 66 yaşından yaşlı çift taraflı sinir korunan vakalarda ise %33 olarak bulundu. Tek taraflı sinir korunan 55 yaşından genç hasta grubunda sildenafille tam cevap oranı %40 bulunurken, 55 yaşından daha yaşlı tek taraflı sinir korunan grupta sildenafille cevap yoktu. Aynı şekilde sinir korunan vakalarda da sildenafille cevap gözlenmedi (Grafik 1).



Grafik 1. Sildenafil cevap oranları

Postoperatif en erken yeterli sildenafil cevabı bilateral sinir koruyucu cerrahi uygulanan gruptan 2 hastada 6. ayda alınmıştır.

Daha önceki çalışmalar, sildenafilin yan etkilerinin genellikle ciddi reaksiyonlar olmadığını ve iyi tolere edilebildiğini bildirmektedir⁴. Bu çalışmamızda en sık görülen yan etkinin baş ağrısı olduğunu gözledik (%12). Bunu % 6 ile görme bozuklukları (mavi görme), %6 ile sıcak basması, %2 ile nazal konjesyon izlemiştir. Yalnızca bir hasta ilaç kullanımını kesecek derecede şiddetli baş ağrısı tarif etmiştir. Bunun dışındaki hastalar yan etkileri iyi tolere etmiştir ve gelecekte de oral sildenafil tedavisine devam etme isteğini belirtmişlerdir (Grafik2).

TARTIŞMA

Sildenafil tip 5 fosfodiesteraz inhibitörüdür. Etki mekanizmasında siklik guanozin monofosfatın guanozinmonofosfata dönüşümünü bloke

ederek nitrik oksit salınımına bağlı penil düz kas ve damarsal yapıların relaksasyonunu güçlendirir⁵. Otonomik pelvik sinirlerin stimülasyonuna cevap olarak salınan nitrik oksit salınımını da, sildenafil güçlendirir. Bu nedenle sinir ve damar paketinin korunmadığı hastalarda, sildenafilin etkisi teorik olarak beklenmemektedir. Çalışmamızda da sinir koruyucu cerrahi uygulanmayan hasta grubunda sildenafil cevabı olmamıştır. Buna benzer bir çalışma Marks ve ark.⁶ tarafından uygulanmış olup, sinir koruyucu cerrahi uygulanmayan küçük bir hasta grubunda sildenafil cevabı oluşmamıştır. Zagaja ve ark.⁷ yayınında da sinir koruyucu cerrahi uygulanmayan hasta grubunda sildenafil cevabı olmamıştır. Zippe ve ark.⁸ ise sinir koruyucu cerrahi uygulamadıkları 26 hastanın 4'ünde (%15) sildenafil cevabı olduğunu bildirmişlerdir.



Grafik 2. Sildenafil kullanan hastalarda görülen yan etkiler

Her ne kadar ED'nin değerlendirilmesinde Uluslararası Erektile Fonksiyon Değerlendirme Formu⁹ standart olarak kullanılsa da çalışmamızda RRP'ye ait daha ayrıntılı bilgi edinebilmek amacıyla tarafımızdan yeni bir değerlendirme formu oluşturuldu (Ek 1). Preop ve postop erektile fonksiyon 4, 5, 6. sorularda değerlendirmeye tabi tutuldu. Çalışmamızda (sildenafil cevabı) RRP sonrası 6 ayda sildenafille cevap veren 2 hasta oldu. Zagaja ve ark. çalışmasında ise RRP sonrası 9 aydan önceki dönemde sildenafil cevabının oluşmadığını bildirmişlerdir. Zippe ve arkadaşlarının⁸ çalışmalarında ise sildenafil tedavisinin erken başlanmasının pozitif cevap oranını arttıracak olduğunu bildirmişlerdir.

Sinir Koruyucu RRP sonrası potens oranlarının yaşa bağlı belirgin farklılıklar gösterdiği ve genç hastaların yaşlılara oranla daha çabuk doğal ereksiyon sağladıkları belirtilmiştir¹⁰. Çalışmamızın sonuçlarına göre RRP sonrası sildenafil ce-

vabı büyük oranda yaşa bağlıdır. Erektile fonksiyonun düzelmesiyle yaşın ilişkisini açıklamak nörolojik açıdan oldukça zordur. Çift taraflı sinir koruyucu RRP yapılan hastalarda, yaşa bağlı olmaksızın sildenafille pozitif cevap beklenmelidir. Bu da RRP sonrası potensin kazanılmasında sinir dışında vasküler faktörler gibi başka nedenlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. RRP sonrası sildenafil kullanımının bir çok hastada potensi sağlaması bu faktörlerin varlığını ortaya çıkarır. Lowentritt ve ark. 84 hastayı değerlendiren çalışmalarında sildenafille %53 oranında pozitif cevap bildirmişlerdir¹¹. Zippe ve ark ise bilateral sinir koruyucu RRP uyguladıkları 18 hastanın 12'sinde (%66) sildenafille pozitif cevap aldıklarını bildirmişlerdir⁸. Erektile kapasitedeki düzelme, post-op erektile fonksiyon durumu ve sinir koruyucu cerrahinin tam olarak uygulanmasına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Şayet ED'ye yol açan hasar tamamen nörolojik ise sildenafil cevabının çok az olması beklenir. Bu da yine hasar mekanizmasında ve daha sonraki iyileşme sürecinde vasküler faktörlerinde rol oynadığını gösterir. Bu araştırmada tek taraflı sinir koruyucu cerrahi sonrası 55 yaşın üzerindeki hastalarda sildenafilin etkisiz olduğu bulunmuştur. Çalışmamız doğrultusunda, bir çok yayında tek taraflı sinir koruyucu cerrahinin potens oranlarını önemli ölçüde düşürdüğü belirtilmiştir¹². Quinlan ve ark. ise çalışmalarında 60 yaşından genç hastalarda tek taraflı sinir kesisinin potensi olumsuz etkilemediğini yayınlamışlardır¹³. Sadece tek taraflı sinir korunduğu zaman oluşan bu zayıf cevabın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Sinir paketinin stimülasyonu sonucu nitrik oksit salınımı gerçekleştiğinden daha yaşlı hastalarda oluşan yaygın ateroskleroz ve vasküler kompliyans kaybı, yeterli penil düz kas rileksasyonu ve vazodilatasyonu için daha fazla nitrik oksit ihtiyacı buna neden olabilir.

Çalışmamızda 55 yaşından genç hastalarda çift taraflı sinir koruyucu RRP sonrası sildenafil cevabının %82, tek taraflı sinir korunan grupta ise %40 olduğunu tespit ettik. Çift taraflı sinir koruyucu RRP uygulanan genç hasta grubunda, sildenafil cevabı belirgin olarak iyidir. Zagaja ve ark.⁶ da çalışmasında çift taraflı sinir koruyucu RRP uygulanan genç hasta grubunda sildenafil cevabını yüksek bulmuşlardır.

SONUÇ

RRP sonrası erektile disfonksiyonu olan hastalar çift taraflı sinir koruyucu cerrahi uygulandığı zaman sildenafille çok iyi cevap verirler. Çalışmamızda RRP sonrası sildenafille toplam cevap oranı %43 iken çift taraflı sinir koruyucu RRP uyguladığınız hastalarda bu oran %82 bulunmuştur. Sildenafille pozitif cevap oranı hasta yaşı ve her iki damar sinir paketinin korunması ile çok yakın ilişkilidir. Sinir koruyucu RRP uygulanmayan grupta sildenafille cevap gözlenmemiştir. Sildenafilin en sık gözlemlenen yan etkileri baş ağrısı ve görme problemleridir. Bir hasta dışında bu yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan olmamıştır. RRP sonrası gelişen erektile disfonksiyonun tedavisinde sildenafille yeterli cevabın gözlemlenmesi için operasyon sırasında herhangi bir kontraendikasyon yoksa, damar sinir paketinin çift taraflı korunmasına özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Naylor AM: Effects of Sildenafil on the Relaxation of Human Corpus Cavernosum Tissue In Vitro and on the Activities of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Isozymes. *J Urol.* 159: 2164-2171, 1998
- 2- Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, Kedia S, Pasqualotto FF, Kedia A, Agarwal A, Montague DK, Lakin MM: Role of Viagra After Radical Prostatectomy. *Urology* 55; 241-245, 2000
- 3- Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy. In Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA and Vaughan ED. Philadelphia: WB Saunders Company. 8th edition. Vol. 3, chapt. 78, pp 2865-2886, 1992
- 4- Montorsi F, McDermott TE, Morgan R, Olsson A, Schultz A, Kirkeby HJ, Osterloh IH: Efficacy and Safety of Fixed-dose Oral Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction of Various Etiologies. *Urology.* 53 : 1011 – 1018, 1999
- 5- Goldstein I: Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New Eng J Med* 338: 1397-1404, 1998
- 6- Marks LS: Treatment of Erectile Dysfunction with Sildenafil. *Urol* 53: 19-24, 1999
- 7- Gregory P, Zagaja: Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction After Radical Prostatectomy. *Urology* 56; 631-634, 2000
- 8- Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, Kedia S, Pasqualotto FF, Kedia A, Agarwal A, Montague DK, Lakin MM: Role of Viagra After Radical Prostatectomy. *Urology* 55; 241-245, 2000

- 9- **Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd:** The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *J Urol* 154: 822-30, 1997
- 10- **Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA:** Nevre Sparing Radical Prostatectomy: A different view. *J Urol*, 154: 158-159, 1999
- 11- **Lowentritt BH, Scardino PT, Miles BJ, Orejuela FJ, Schatte EC, Slawin KM, Elliott SP, Kim ED:** Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 162 : 1614-1617, 1999
- 12- **Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS:** Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 162; 433-438, 1999
- 13- **Quillan DM, Epstein JI, Carter BS:** Sexual dysfunction following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 145: 998-1002, 1991.

Ek 1. Kliniğimizce hazırlanan 13 soruluk "RRP sonrası ED sorgu formu"

1) Şeker hastalığınız var mı?

Evet () Hayır ()

2) Yüksek tansiyonunuz var mı? (kullandığınız ilaç adları?)

3) Sigara kullanıyormusunuz? Evet () Hayır ()
Günde kaç adet?

4) Ameliyat öncesi sertleşmeniz nasıldı?

Normal () Azalmış () Yok ()

5) Ameliyat sonrası sertleşmeniz nasıl?

Normal () Azalmış () Yok ()

6) Sertleşmeniz varsa ameliyattan kaç ay sonra başladı?

0-3 ay () 3-6 ay () 6-12 ay () 1 yıldan sonra ()

7) Sildenafil sonrası sertleşmeniz oldu mu?

Evet () Hayır ()

8) Sertleşme oldu ise, kalitesi nasıldı?

İlişki için yeterli () İlişki için yetersiz ()

9) İlişkiye girebildiyseniz süresi yeterlimiydi?

Evet () Hayır ()

10) Orgazm oldunuz mu?

Evet () Hayır ()

11) İlk doz ilaç sonrası sertleşme oldu mu?

Evet () Hayır ()

12) İlaça bağlı yan etki oluştu mu?

Evet () Hayır ()

13) Olduysa hangisi?

Baş ağrısı () Yüzde kızarıklık () Mide bulantısı ()

Görme bozukluğu () Diğer ()