

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI GÖRÜLEN EREKTİL İŞLEV BOZUKLUĞUNDAN KORUNMA YÖNTEMLERİ VE ERKEN REHABİLİTASYONUNUN EREKTİL İŞLEV BOZUKLUĞUNA ETKİSİ PREVENTING STRATEGIES FOR ERECTILE DYSFUNCTION FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY AND EFFICACY OF EARLY REHABILITATION

Cem AKBAL, İlker TINAY, Levent TÜRKERİ, Ferruh ŞİMŞEK
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Although radical prostatectomy is the golden standard treatment modality for organ confined prostate cancer, postoperative erectile dysfunction is one of the important quality of life problems in urological practice. Here in, we analyzed current strategies for preventing and managing postoperative erectile dysfunction with respect to safety and efficacy.

Materials and Methods: We systematically reviewed the current articles by using Medline and addressed the important points for prevention and management of postoperative erectile dysfunction.

Results: Proper patient selection and meticulous surgical technique are the important determinants of outcome of the surgery with respect to erectile dysfunction. Early pharmacological treatment for penile rehabilitation should be offered as an effective and safe treatment. Nerve grafting, growth factors, immunophilines, gene and stem cell treatment are promising modalities for the future.

Conclusion: Properly selected patients, an experienced surgeon and early penile rehabilitation may diminish erectile dysfunction and increase quality of life of patients without compromising cancer surgery goals.

Key words: Prostate cancer, Radical prostatectomy, Erectile dysfunction, PDE5 inhibitors, Treatment

ÖZET

Radikal prostatektomi organa sınırlı prostat kanserli olgularda altın standart tedavi biçimi olmakla beraber, ameliyat sonrası görülen erektil işlev bozukluğu olguların hayat kalitelerini ileri derecede bozmaktadır. Bu derlemede radikal prostatektomi sonrası görülen erektil işlev bozukluğundan korunma ve günümüzde kullanılan tedavi yöntemlerinin faydalarını ve güvenilirliğini araştırdık.

Medline kullanılarak yapılan güncel yayın taraması sonrasında radikal prostatektomi sonrası görülen erektil işlev bozukluğundan korunma ve tedavisi ile ilgili makaleler irdelenerek önemli noktalar tartışıldı.

Uygun hasta seçimi ve ileri cerrahi teknik ameliyat sonrası görülen ereksiyon kayıplarının önlenmesinde en önemli belirleyicidir. Yapılan çalışmalarda erken başlanılan tedavi yöntemleri güvenlidir ve erektil işlev bozukluğunun erken dönemde düzelmesini sağlamaktadır. Sinir greftleri, büyüme etkenleri, imünofilinler, gen tedavileri ve kök hücrelerle yapılan çalışmalar gelecek için umut vericidir.

Uygun hasta seçimi, tecrübeli cerrah ve erken başlanılan tedavi, kanser cerrahisinin hedeflerinden ödün vermeden erektil işlev bozukluğu oranlarını azaltmakta ve hayat kalitesini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Radikal prostatektomi, Erektil işlev bozukluğu, PDE5 inhibitörleri, Tedavi

GİRİŞ

Radikal prostatektomi (RP), organa sınırlı prostat kanseri saptanan ve yaşam beklentisi 10 yılın üstünde olan olgularda altın standart tedavi seçeneğidir. Tümörün tamamen çıkarılması ameliyatın birinci amacı olmakla beraber, madalyonun öbür tarafında ameliyat sonrası hastanın ereksiyonunun devamı ve idrar kaçırmadan hayatını yüksek kalitede devam ettirme beklentisi çözüm bekleyen önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir¹. Walsh'ın 1980'lerin başında anatomik RP'yi tanımlaması ve son 20 yılda prostat nöroanatominin daha iyi an-

laşılmasıyla RP sonrası ereksiyon işlevinin devamı hastaların büyük çoğunluğunda hayal olmaktan çıkmıştır. Ancak bu oran yüksek hasta sayısına sahip ve tecrübeli merkezler dışında %50'leri aşamamaktadır²⁻⁴. Son yapılan çalışmalarda RP sonrası görülen erektil işlev bozukluğunun (EİB) hastaların hayat kalitesini olumsuz etkilediği ve bu kötü-lük halinin geçen zaman içinde artarak devam ettiği belirtilmiştir. Penson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostat kanserinin primer tedavisinin 2 yıl sonrasında EİB, hayat kalitesini hastalıktan bağımsız olarak bozan en önemli etken olarak belir-

lenmiştir⁵. RP sonrası görülen yüksek orandaki EİB, sadece ameliyat tekniğini geliştirmeye yönelik çalışmaların sunulmasını artırmakla kalmamış, ameliyat sonrası ereksiyon işlevinin devamına yönelik koruyucu ve tedavi edici araştırmalarında sunulmasını popüler hale getirmiştir⁶. Biz bu derlemede günümüz pratiğinde RP sonrası ortaya çıkan EİB'den korunma yöntemlerini ve tedavi seçeneklerini son yayınların eşliğinde gözden geçirmeyi amaçladık.

Prostatın Nöroanatomisi ve Bunun Cerrahi Pratiğe Yansıması:

Penis sinir inervasyonu yönünden zengin bir organdır. Penis inervasyonu hem otonomik (sempatik ve parasempatik) hem de somatiktir (duysal ve motor). Penis derisi ve glans penisten gelen duyu ileten sinir lifleri dorsal penis sinir yolu ile pudental sinire katılırlar. Glans penisin parasempatik inervasyonunu sağlayan liflerin kökeni S2-4'dür ve kavernoza sinirler pelvik plexusun penisi inerve eden dallarıdır. Ejakülasyonu sağlayan sempatik liflerin çıkış merkezi ise L1-2 spinal segmentleridir⁷. Prostatın her iki yanından rektuma yakın olarak seyrederek süperiyor ve inferiyor pediküllerin yanından, prostat fasyasının içinden ilerleyen ve prostatın apeksinden çıkarak dallanan sinir-damar paketi penisi besleyen yukarıdaki sinirlerden ve prostatı besleyen damarlardan oluşmaktadır.

Prostatın nöroanatomisinin zaman içinde daha iyi anlaşılması ameliyat tekniğinde ameliyat sonrası hayat kalitesini arttırmaya yönelik modifikasyonlar doğurmuştur. Powell ve arkadaşlarının⁸ yaptığı çalışmada 4 mikron büyüklüğünde tam kat kesilen normal prostat dokusu bir sinir proteini olan S100 ile boyanmış ve prostatın çeşitli kesimlerindeki sinirlerin oranı belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre en fazla boyanma sırasıyla; sinir damar paketi (110,18 ünite), seminal veziküller (72,75 ünite), arka fasya (60,89 ünite), ön fasya (35,11 ünite), periferik zon (21,45 ünite) ve transizyonel zon (8,50 ünite) olarak bulunmuştur. Oranlara dikkatle bakıldığında sadece sinir damar paketi dikkate alınıp diğer alanlara fazla özen gösterilmediği takdirde oldukça önemli bir kısım sinir demetinin yaralanabileceği akla gelmektedir. Bu çalışmadan çıkan diğer bir sonuç ise ilerleyen yaşla S100 ile boyanan sinir demetlerinin sayısının azalmasıdır. Bu da 65 yaş üstü olgularda ameliyat

sonrasında EİB gelişmesinin sebeplerinden birisidir⁹.

Son zamanlardaki prostat nöroanatomisindeki bu raporlar cerrahları ameliyat tekniklerinde farklı modifikasyonlara itmiştir. Sinir koruyucu RP'de iki çeşit cerrahi yöntem tanımlanmaktadır.

1) Sinir Damar Paketine Apikal Bölgeden Yaklaşma (Walsh Tekniği): Üretra ön diseksiyonu sonrası prostatı çok germeden, üretranın saat 5-7 hizasından damar-sinir paketinin diseksiyonuna başlanmasını öneren yöntemdir⁹.

2) Sinir Damar Paketine Lateral Bölgeden Yaklaşma:

- Ruckle ve Zincke Tekniği¹⁰.
- Scardino Tekniği¹¹.
- Klein ve benzerleri tekniği¹².

Levator ve prostatik fasyanın saat 1-11 hizasından insizyonla diseksiyona başlanmasının geride daha fazla damar sinir demeti bırakacağı ilkesine dayanan yöntemdir.

Anatomiye göre farklı modifikasyonlar tanımlanmış olsa da bunun sonuçlarının kliniğe yansıması beklendiği gibi olmamıştır. EİB açısından her iki tekniğin karşılaştırmasını amaçlayan randomize bir çalışma olmamakla beraber Walsh'ın tekniğinde büyük merkezlerin serilerinde %62-86 arasında ereksiyon korunma oranları bildirilmektedir. Bu oranlar Scardino, Huland, Klein ve arkadaşları tarafından da benzer oranlarda rapor edilmiştir¹¹⁻¹⁴.

EİB'nin Nörojenik Komponenti:

Bütün bu gelişmelere rağmen RP sonrası EİB sık karşılaşılmakta ve bu durumun düzelmesi 6-24 ay sürebilmektedir. RP sonrası ortaya çıkan arteriyel yetersizlik ve ameliyat sırasında sinir damar paketindeki yaralanma sonucunda penisi besleyen kavernoza sinirlerde ortaya çıkan nöropraksi sonucu doğal ereksiyonların olamaması kavernoza hipoksiye ve sonucunda apoptosize neden olmaktadır. Apoptozis sonucu korpus kavernoza kolajen doku artışı ve fibrozis oluşmaktadır. Buda penisin esnek yapısının kaybolmasına ve penis volumünde azalmayla kendini göstermektedir. Ayrıca kavernoza yapının bozulması venöz kaçaklara ve sonucunda uzun süreli EİB ye neden olmaktadır¹⁵⁻¹⁸.

Sinir koruyucu RP yapılmamış 78 hastanın yapılan incelemesinde penis volümünün 4 ayda % 19 ve 8. ayda %22 azaldığı tespit edilmiş ve bu azalma hipoksi sonucu oluşan penil düz kaslardaki apoptozis ve atrofiye bağlanmıştır¹⁹. Diğer bir deneysel çalışmada da tek taraflı ve çift taraflı kavernoza sinirleri kesilen 120 sıçan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve penis ağırlığında 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 bunun 2 ay gibi kısa bir sürede olduğu belirtilmiştir²⁰. Kronik hipoksinin kavernoza dokuda TGF β 1, HIF-1 α (hipoxy induced factor), kollagen 1 ve 3 düzeylerini artırması sonucu kavernoza dokuda fibrozis olduğu rapor edilmiştir²¹.

EİB'nin Vaskülojenik Komponenti:

RP sonrası EİB gelişen hastalarda, patofizyolojiye katkıda bulunan komponentlerden biri de ameliyat sonrası ortaya çıkan vasküler bozukluklardır. Mulhall ve arkadaşları ameliyat öncesi dönemde normal erektil fonksiyona sahip 96 hastayı RP sonrası renkli Doppler ultrasonografi ile değerlendirmişler ve hastaların %59'unda arteriyel yetersizlik, %26'sında ise kavernoza yetersizlik tespit etmişlerdir. Hastaların sadece %35'i normal bulunmuş, 3, 6, 9 ve 12. ayda yapılan Doppler US sonucunda, arteriyel yetersizlikte zamanla değişme saptanmazken, kavernoza yetersizlikte ise belirgin artış saptamışlardır. RP den 12 ay sonra sırasıyla Doppleri normal olanların %47'sinde, arteriyel yetersizliklerin %31'inde, kavernoza yetersizlik olanların %8'inde ereksiyonun geri kazanıldığı bildirilmiştir²². RP sırasında sınırda erektil işlevi bulunan hastalarda eğer aksesuar pudental arter/arterler mevcut ve bağlanmış ise RP sonrası ortaya çıkan EİB den sorumlu olabileceği düşünülmektedir²³. Kavernoza yapılarında RP sonrası olan değişikliklerin başlıca nedeni arteriyel yetersizliğe bağlı kronik hipoksi ve yukarıda bahsedilen sinir denervasyonunun da indüklediği apoptozisdir²⁴.

Operasyon Öncesinde Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi: Sinir koruyucu RP için uygun hasta grubu prostat kanserinin organa sınırlı olduğu olgulardır. Sinir koruyucu RP sonrası ereksiyonun devam beklentisi olabilecek hastaların ortak özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

- Parmakla rektal inceleme sonrasında klinik T1-T2 olan olgular.
- PSA seviyesi 10 ng/ dl ve altında olan olgular.
- TRUS biyopsi patolojisinde Gleason skoru toplamı 7 ve altında olan olgular.
- Ameliyat öncesi genç ve ereksiyon sorunu olmayan olgular.

Tsuzki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ameliyat öncesi belirlenebilen 5 bağımsız belirteç, sinir korunduğu takdirde aynı tarafta cerrahi sınır pozitifliğinin olabileceğini öngörmektedir. Bu belirteçler; PSA, o bölgeye özellikli Gleason skoru toplamı, o bölgeye ait parmakla rektal inceleme bulgusu, o bölgeden alınan biyopsilerin pozitiflik yüzdesi ve o bölgeden alınan biyopsilerdeki parçalarda tümör yüzdesi olarak belirtilmiştir²⁵. Bütün bu bilgiler göz önüne alındığında sinir koruyucu cerrahi uygulanacak hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sırasındaki bulgularının değerlendirilerek doğru hasta seçimi yapılması, kanser cerrahisinin prensipleri dâhilinde hastanın ameliyat sonrası ereksiyonun korunması için en belirleyici noktadır.

Sinir koruyucu cerrahi uygulaması için olmazsa olmaz unsur olan ameliyat öncesi ereksiyon varlığının değerlendirilmesinde yaşanan ikilemleri unutmamak gerekmektedir. Ameliyat öncesi geçerliliği gösterilmiş ereksiyon işlev değerlendirme ölçeklerinin kullanılması ve ameliyat öncesi ereksiyon sorunu olan olgularda sinir koruma işleminin öncelikli olmaması önemlidir. Salonia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sözel olarak %100 ereksiyonu olduğunu belirten ve bu nedenle sinir koruyucu RP planlanan 234 olgu geçerliliği gösterilmiş skorlama sistemi ile yeniden değerlendirildiğinde hastaların %28'inde ileri derecede EİB olduğu saptanmıştır²⁶. Bu çalışma ameliyat öncesi ereksiyonun objektif skorlamalarla sorgulanmasının önemi ni bir kere daha göstermektedir.

Sinir Koruyucu RP Sırasında Alınması Önerilen Önlemler: Montorsi ve arkadaşları²⁷ kendi serilerinde zaman içinde gelişim gösteren cerrahi tekniklerin yanı sıra aynı şekilde gelişen anestezi yöntemlerinin ve ameliyat sırasında kullanılan aletlerin de önemini belirtmiştir. Kombine spinal anestezi ve intravenöz sedasyonun hastanın iyileşme sürecini kısalttığını, ameliyat başlangıcı ve devamında sistolik kan basıncının 100 mm-Hg'de tu-

tulmasının ve ameliyat sırasında 1000 cc'den fazla sıvı infüzyonunun yapılmamasının Santorini pleksusunun aşırı basınçla dolmasını engellediği ve kanama kontrolünü kolaylaştırdığını belirtmişlerdir. Prostat diseksiyonu sırasında kesinlikle monopolar veya bipolar koter kullanılmamasının gerektiğinin üzerinde önemle durmuşlardır. Xenon kafa ışığı, büyütücü cerrahi gözlük, ince uçlu penset, "right angle" ve makaslarla özel küçük kliplerin cerrahi sonrası başarıyı artırdığını rapor etmişlerdir.

Operasyon Sırasında Kavernöz Sinir Uyarımı: Ameliyat sırasında sinir damar paketinin korunmasına yönelik yapılan çalışmalarda sinir koruyucu prostatektomi sırasında sinir damar paketinin belirlenmesinde makroskobik anatomi ya da elektrofizyolojik çalışmalarla sinirin saptanması arasında farklılıklar olduğu rapor edilmiştir. Terada'nın çalışmasında anatomik olarak sinirin bulunduğu belirtilen ameliyatlarda %21,4'ünde sinir damar paketinin elektrofizyolojik çalışmayla aslında korunmadığı saptanmıştır²⁸. Kullanılan koter veya hatalı diseksiyon nedeniyle sinir damar paketinin gözle görünmesine karşın oluşan hasara bağlı olarak işlev kaybı görülmektedir. Sonuç ne olursa olsun elektrofizyolojik çalışma eşliğinde uygulanan sinir koruyucu cerrahi sonrasında ereksiyonun geri gelmesinin daha erken olduğu fakat iki yıllık takip sonrası her iki yöntemde de fark saptanmadığı belirtilmiştir²⁹. Nashwill grubunun çalışmasında da belirtildiği gibi sinir stimulatorlerinin verdiği cevaplar da her zaman aynı ve doğru olmayabilir³⁰.

Seminal Vezikül ve Tek Taraflı Sinir Koruyucu Cerrahi (Her İki Seminal Vezikülün ve Tümör Olmayan Taraftaki Sinirin Bırakılması): Sinir koruyucu RP için uygun olan PSA'sı 10'un altında ve klinik T1c olgularda seminal vezikül tutulum olasılığı %5-26 olması esasına dayanan bu modifikasyonda, uygun hasta seçimi ile kanser cerrahisinin esaslarından ödün verilmeden ameliyat sonrası idrar kaçırma ve erektil işlevin devamında başarılı sonuçlar rapor edilmiştir³¹.

TEDAVİ

RP sonrası oluşan EİB'nin iyileşme sürecinin uzunluğu bu dönemi kısaltmaya yönelik tedavi seçeneği arayışlarının başlıca sebebidir. Walsh ve arkadaşlarına göre EİB'nin düzelme süreci ameliyat sonrası en az 18 ay olmalıdır⁹. Şimdiye kadar 12-24 aylık zaman aralığındaki hastaların sonuçları

rapor edilirken, Zippe ve arkadaşları ilk defa sinir koruyucu RP sonrası 5 yıldan fazla izlemi olan hastalarda EİB sonuçlarını rapor etmiş ve buna göre RP sonrası EİB için tedavinin gerekliliği ve bunun bir maraton koşusu olduğu daha iyi anlaşılmıştır. Zippe ve arkadaşlarının son raporunda 6.4±1.8 yıl takip sonrası hastaların sadece %50'si cinsel olarak aktif ve bunların sadece %23 doğal ereksiyona sahipken, %77'sinin oral veya diğer tedavilere ihtiyaç duyduğunu belirtilmiştir³². Burada en önemli konu daha öncede belirtildiği gibi RP sırasında sinirlerin korunup korunmadığıdır ve birçok merkez kendine has tedavi seçenekleri önermektedir. Bannowsky ve arkadaşlarının çalışmasına göre üretral kataterin çekildiği günün gecesinde uygulanan Noktürnal Penil Tümesans (NPT) testi pozitifliği ameliyat sonrası dönemde, sinir yapılarının korunduğunu göstermede önemli bir ölçüttür. Eğer olgularda NPT (+) ise bu olgularda korpus kavernozumlarda normal doku oksijenizasyonunun olduğu belirtilmiştir. NPT (+) olgularda erken dönemde sildenafil 1×25 mg. her gece verilmesi NPT (-) olgulara ise erken dönemde intrakavernoz enjeksiyon tedavisi uygulanması önerilmekte ve buna "Kiel" algoritması denilmektedir³³.

Sinir Koruyucu Cerrahi Sırasında Sinir Greftleme (Sural veya Genitofemoral Sinir):

Düşük yoğunluktaki tümörlerde ve uygun olgularda çift taraflı sinir koruma uygun olsa da, tümör yükü fazla olan olgularda her iki sinirin korunması mümkün olamamaktadır. Tek taraflı sinir korunan olgularda ameliyat sonrası EİB yüksek oranda görülmektedir. Bu olgularda kullanılabilecek bir yöntem de kavernöz sinirlerin çıkarılan kısımlarına sural veya genitofemoral sinirle greftleme yapılmasıdır. Sinir greftleme sonrası %40'lara varan başarılar rapor edilmiş ve bu işlemin morbiditesinin düşük olduğu belirtilmiştir³⁴. Buna ek olarak laparoskopik sinir greftlemesinin de laparoskopik tek taraflı sinir korunan RP'li olgular da başarıyla uygulandığı ve yüz güldürücü sonuçlar elde edildiği bilinmektedir³⁵.

Sinir greftleme sonrası ereksiyonu etkileyen etkenler aşağıdaki gibi sıralanmıştır³⁶⁻³⁷.

- Hastanın yaşı
- Hormonal etkenler
- Sinirin denervasyon süresi
- Santral sinir sisteminden uzaklık
- Greftlenen segmentin uzunluğu ve çapı

- Tansiyonsuz anastomoz

Erken Penis Rehabilitasyonu

Yukarıda da belirtildiği gibi en iyi ellerde dahi sinir koruyucu RP sonrası sinir hasarına bağlı oluşan EİB sık karşılaşılan bir sorundur. EİB sorununu çözmeye yönelik çalışmalarda erken penis rehabilitasyonunun sinir damar demetindeki iyileşmeyi hızlandırdığına yönelik çalışmalar sıkça rapor edilmeye başlanmıştır. Bu doğrultuda sinir koruyucu RP 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 artmaktadır³⁸.

Erken Penis Rehabilitasyonunda Oral Ajanlar: Sildenafil ameliyat sonrası dönemde kavernoza yetersizliğin önlenmesi amacı ile daha öncede belirttiğimiz “Kiel” algoritmasında olduğu gibi profilaktik olarak kullanılmaktadır. Burada amaç iyileşme döneminde ortaya çıkan kavernoza hipoksiyi azaltmak, apoptosiz ve kavernoza fibrozisden mümkün olduğunca penisi korumaya çalışmaktır. Aynı zamanda korporal oksijenizasyonun artırılması amacı ile gece verilen PDE5 inhibitörleri gece ereksiyonlarını kolaylaştırarak korpus kavernoza bazal işlevlerinin korunmasında rol oynayabilmektedir³⁹. Raina ve arkadaşları ameliyat sonrası 6 aydan daha kısa sürede sildenafil tedavisine başlanmasının sildenafil yanıtını belirgin derecede etkilediğini bildirmişlerdir ve sildenafilin 3-6 ay kullanılması önerilmektedir⁴⁰. RP sonrası ortaya çıkan nöropraksinin zaman içinde iyileşmesi sonucunda kavernoza düz kaslar gün geçtikçe sildenafil daha iyi yanıt vermeye başlayacaklardır. Bunun nedeni sinirin iyileşmesiyle beraber salgılamaya başladığı Nitrik Oksit’in (NO) artmasıdır. Bu iyileşme zamana bağımlı olduğu için ilk 6 ayda RP sonrası sildenafille cevap az olsa da zaman içinde bu düzenli olarak artmaktadır⁴¹. Padma-Nathan ve arkadaşları ameliyat öncesi ereksiyonu olan ve sinir koruyucu RP uygulanan 76 hastanın 23’üne 50 mg sildenafil, 28’ine 100 mg sildenafil ve 25’ine plaseboyu 36 hafta süreyle vermişlerdir. 11 hafta ilaçsız dönem sonrası 48. haftada yapılan değerlendirmede sildenafil kullanan olguların %27’sinde kendiliğinden ereksiyon saptarken, plasebo grubunda bu oranın sadece %4’ta kaldığını belirtilmiştir⁴². Bu çalışmada %4’lük kendiliğinden ereksiyon oranının diğer çalışmalara göre düşüklüğü,

kafamızda cerrahi teknik açısından soru işaretleri bırakmaktadır. Daha öncede belirttiğimiz gibi ameliyat sırasında sinir damar paketinin korunmasına yönelik yapılan çalışmalarda anatomik olarak sinirin korunduğu belirtilen ameliyatların %21,4’ünde sinir damar paketinin elektrofizyolojik çalışmayla aslında korunmadığının saptandığı unutulmamalıdır²⁸. Bu nedenle oral ajanların; özellikle sinir koruyucu cerrahinin uygulandığının sanıldığı, gerçekte uygulanmadığı hastalarda etkili olamayacağı, sonuç olarak PDE-5 inhibitörlerinin bu hastalarda, kavernoza iskeminin ortaya çıkmasını engelleyemeyeceğinin unutulmaması gerekir.

Vardenafil ile Brock ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör çalışmada, 440 çift taraflı sinir koruyucu RP sonrası EİB gelişen olgu çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada randomizasyona göre olgulara plasebo, 10 ve 20 mg vardenafil verilmiş “International Index of Erectile Function” (IIEF) ile olguların skorları karşılaştırılmıştır. İki taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılan hastalarda 20 mg vardenafil ile %71 başarı elde edilirken plaseboda bu oran %12 olarak bildirilmiştir⁴³.

Tadalafil ile yapılan yaptığı plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmada çift taraflı sinir koruyucu RP yapılan ortalama yaşı 60 olan 330 olguya 12 hafta boyunca 20 mg tadalafil verilmiş ve IIEF ile olgular karşılaştırılmıştır. Tadalafil olan grupta %71 ereksiyonda iyileşme görüldüğü rapor edilirken plasebo grubu bu %24 bulunmuştur⁴⁴.

Yukarıda sayılan bütün ajanlar RP sonrası EİB tedavisinde kullanılsa da günümüze kadar erken penis rehabilitasyonun da sildenafil, vardenafil ve tadalafilin randomize karşılaştırıldığı bir çalışma rapor edilmediğinden bunların birbirlerini üstünlüğünü tartışmak mümkün olamamaktadır.

Erken Penis Rehabilitasyonunda İntraüretal Alprostadil (MUSE): Sinir koruyucu RP sonrası EİB’si olan ve MUSE kullandırılan hastaların sonuçları da yüz güldürücüdür. Cleveland Klinik’te 91 hastanın 56’sına MUSE verilmiş ve geri kalan 35 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Altı hafta boyunca haftada 3 kere 125 µg MUSE uygulanmış, sonrasındaki 6 haftada bu doz 250 µg’a titre edilerek toplam 4 ay süreyle tedavi uygulanmıştır. Erken MUSE kullanan olguların 6 ay sonunda yapılan değerlendirilmelerinde %74’ü cinsel aktif ve bunların % 53’ünün de MUSE’ye gerek olma-

dan vajinal penetrasyon yapacak kadar ereksiyona sahip oldukları saptanmış ve geriye kalan %47'sinde de yeterli ereksiyon için MUSE kullanmaya devam edilmesi gerekmiştir³². Yetersiz ereksiyon, lokal ağrı ve yanma hissi tedaviyi bırakma nedenleri olarak belirtilmiştir. Bu çalışmanın ışığında erken penis rehabilitasyonunda MUSE'nin etkili bir ilaç olduğunu söylemek mümkündür.

Erken Penis Rehabilitasyonunda Vakum Cihazı: Yine Cleveland Klinik'te yapılan randomize prospektif bir çalışmada sinir koruyucu RP sonrası EİB'si olan 109 hastanın 74'ü vakum cihazı kullanırken, 35'i kontrol grubu olarak seçilmiştir. Vakum cihazını 9 ay süreyle her gün kullanan grupta %55 oranında yeterli ereksiyon olduğu ancak hastaların %18'nin tedaviyi yarıda bıraktığı rapor edilmiştir⁴⁵. Sinir korunmadan RP uygulanan hastalarda sildenafil, vakum cihazı ve intrakavernozal enjeksiyon tedavisi karşılaştırılmış ve 7 ay takip sonrasında sildenafil kullanan olgularda %8, ereksiyon sağlanırken diğer iki tedavi yönteminde %52 ve %60 ereksiyon sağlandığı belirtilmiştir⁴⁶. Vakum cihazıyla ilgili eş memnuniyetini saptamak için yapılan başka bir çalışmada da hasta ve eş memnuniyeti sırasıyla %84 ve %89 olarak bildirilirken, hastaların sadece %30'u vakum cihazını düzenli kullanmadıklarını belirtmişlerdir⁴⁷. Buna göre medikal tedavi alamayan veya yanıtız olgularda vakum cihazı RP sonrası iyi bir seçenek olarak görülmektedir.

Erken Penis Rehabilitasyonunda İntrakavernozal Enjeksiyon: İntrakavernozal enjeksiyon RP sonrası EİB olan olgularda kullanır kullanılmaz tedavi olanağı sunduğu için hasta ve partneri için iyi bir tedavi seçeneğidir. Bunun yanında intrakavernozal enjeksiyon tedavisinin penis rehabilitasyonunda diğer önemli bir üstünlüğü sinir yaralanmasından bağımsız olarak NO yolundan etkilenmeden peniste ereksiyon yapılabilmesidir. Bu sayede penis korpuslarında artan kan akımı sayesinde apoptosiz ve korporal fibrozis önlenerek ve ameliyat öncesinde beklenenden daha erken dönemde ereksiyonun geri dönmesi sağlanabilecektir. Bu nedenle NPT (-), belli düzeyde korporal fibrozis gelişmiş olgulara Kiel algoritması gereğince intrakavernozal enjeksiyon uygulanması venöz kaçığı engelleyerek EİB'yi önleyecektir⁴⁸⁻⁴⁹.

Erken penis rehabilitasyonu için intrakavernozal enjeksiyonla yapılan çalışmalara baktığımızda Montorsi ve arkadaşları⁵⁰ daha önce sinir koruyucu RP yapılan 12 olguya haftada 3 kere olmak üzere toplam 12 hafta boyunca ortalama 8 µg intrakavernozal PGE1 enjeksiyonu uygulatmış ve 6. ay sonunda hastaların %67'sinde kendiliğinden ereksiyon tespit etmişlerdir. Kontrol grubunu oluşturan ve herhangi bir tedavi almayan hastalarda ise bu oran %20 olarak belirtilmiştir. İlaç kullanan olgularda peniste ağrı nedeniyle ilaç bırakma oranı %75'tir. Mulhall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sildenafil tedavisine yanıt vermediği için intrakavernozal enjeksiyona geçilen ve erken rehabilitasyon uygulanan olgularda 18. ay sonrası yapılan IIEF skorlamasına göre %95'e karşılık %76'lık bir başarı rapor edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda hasta cinsel ilişkiye girmiyorsa bile kateter çekilmesini takiben başlanabilecek en erken dönemde haftada 2-3 defa bu tedavileri uygulaması önerilmektedir⁵¹.

Hasta yaşı, sistemik vasküler risk etkenlerinin bulunması ve ameliyat öncesi ereksiyon kalitesi intrakavernozal enjeksiyon tedavisinin başarı oranını etkilediği bildirilmiştir⁵².

Oral farmakoterapi, intrakavernozal enjeksiyon veya vakum cihazı tedavisine yanıtız hastalarda her iki tedavi alternatifi kombine edilebilir. Bu yaklaşımlarla ilgili sonuçlarda aşağıdaki gibidir.

Erken Penis Rehabilitasyonunda İntrakavernozal Enjeksiyon ve Sildenafil Sitrat Kombinasyonu: Bu kombine uygulamadaki amaç intrakavernozal PGE1 dozunu 50 mg/gün sildenafil yardımıyla azaltmaktır. Sinir koruyucu RP sonrası 2. haftada başlanan bu tedavi sonucunda PGE1 dozu 2-8 µg arasında bildirilmektedir. Protokol sonunda 16 hastanın 15'i (%93) cinsel olarak aktif olarak rapor edilmiştir³². Ancak bu protokolde ilaç bırakma oranı rapor edilmemiştir.

Erken Penis Rehabilitasyonunda Vakum Cihazı ve Sildenafil Sitrat Kombinasyonu: Raina ve arkadaşlarının 31 hastada yaptığı çalışmada vakum cihazı kullanan olgulara vakum kullanmadan 1-2 saat öncesinde 100 mg sildenafil sitrat verilmiş ve 4.5 ay takip sonrasında %22 olguda iyileşme olmazken %77 olgu iyileşme belirtmiştir⁵³.

Önceden İntrakavernozal Enjeksiyon Kullanan Hastalarda Sildenafil Sitrat Kullanımı: Sildenafil kullanılmaya başlaması daha önce intrakavernozal enjeksiyon yapan hastaların çoğunda merak uyandırmış ve tedavilerini bu yöne kaydırmışlardır. Daha önceden intrakavernozal enjeksiyon kullanan 36 olgudan %41'i sildenafil'den fayda görürken %38'i fayda görmemiş, %19'u da daha az etkili olduğunu rapor etmesine karşın sildenafil kullanmayı sürdürmüşlerdir⁵⁴.

Penis Protezleri

Oral veya enjeksiyon tedavilerinden fayda görülmediği takdirde kullanılan penis protezlerin de hasta memnuniyet oranları %75 ile %83 arasında değişirken bu olgularda %2'lere varan enfeksiyon oranları göz ardı edilmemelidir⁵⁵⁻⁵⁷.

RP sonrası penis protezi yerleştirilmesi için eğer sinir korunmamışsa beklemenin bir anlamı yoktur. RP ile beraber penis protezi aynı anda dahi uygulanabilir bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmada RP yapılmış ve aynı anda penis protezi koyulmuş olgularla yalnızca RP yapılan grup karşılaştırılmış, morbidite ve mortalite açısından bir fark saptanmamıştır⁵⁸. Buna karşın RP sonrası gelişen EİB'de genellikle ameliyat sonrası 18-36 ay arasında protez yerleştirildiği rapor edilmiştir⁵⁹. Diğer tartışılan bir konuda penis protezi ve artifisiyel üriner sfinkterin (AUS) beraber uygulanmasıdır. Tek anesteziye maruz kalınması nedeniyle RP sonrası EİB'li ve total inkontinanslı olgularda tek insizyonla AUS ve penis protezi aynı seans da takılabilir ve oluşan istenmeyen yan etkiler kabul edilebilir düzeydedir⁵².

GELECEK VAADEDEN DİĞER YÖNTEMLER

Kavernöz Sinir Rejenerasyonuna Yönelik

Büyüme Etkeni Kullanımı: Fibroblast büyüme etkeni (FGF), sinir büyüme etkeni (NGF), basit fibroblast büyüme etkeni gibi ajanlar kavernoza sinirde rejenerasyon amacı ile hayvan çalışmalarında kullanılmıştır. Bunların yanında insülin benzeri büyüme etkeni I (IGF-I), büyüme hormonu (GH), beyin kökenli büyüme etkeni (BDGF) ve vasküler endotelial büyüme etkeni (VEGF) gibi ajanların ereksiyon üzerinde potansiyel olumlu etkileri bulunmaktadır⁶⁰. Bunlardan VEGF tedavisi sonrasında anjiyogenez, kavernoza sinir ve düz kaslarda rejenerasyona neden olduğu ultrastrüktürel düzey-

deki ve immunohistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir⁶¹. GH ile yapılan bir çalışmada tek taraflı kavernoza sinir nörotomi yapılan sıçanlara GH intrakavernozal yolla enjekte edildikten 3 ay sonra ise GH uygulanan grupta kontrol grubuna göre NO sentetaz içeren sinir liflerinde belirgin artış saptanmıştır⁶². Son zamanlarda kavernoza sinirlerde oluşan nöropraksinin gelişimi sonrası yenilenmeyi artırmak için kullanılan intrakavernozal beyin derive nöropatik faktörle ilgili (brain-derived neurotrophic factor) başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁶³.

İmmünofilinler ve Diğerleri

İmmünofilinler immün ve nöral dokularda bulunan ve aksonal dejenerasyonu önlediği düşünülen maddelerdir. FK506 ve GPI-1046 adlı immünofilinlerin kavernoza sinirleri yaralanmış farelerde sinir işlevinin geri dönüşümünü arttırdığı belirtilmiştir⁶⁴. INO-1001 (poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase) inhibitörü, de gelecek vadeden tedavi seçeneklerindendir⁶⁵.

Diğer bir nöroprotektif madde olan Sonic hedgehog (SHH) embriyolojik dönemde penisin sinüzoidal morfolojisinin oluşumundan sorumlu önemli bir morfogendir ve de yetişkin dönemde de önemlidir. Bu protein kavernoza sinir yaralanması sırasında azalması apoptozun azalması, düz kas ve endotel yıkımına sebep olmaktadır. SHH proteininin tedavisi ile yapılan hayvan deneylerinde anlamlı sonuçlar alınmaya başlanmıştır⁶⁶.

Gen Tedavisi ve Kök Hücre Tedavileri

Gen tedavisi ve kök hücre tedavileri gelecek vadeden en önemli yöntemlerdir ve bunlarla ilgili yüz güldürücü sonuçlar rapor edilmeye başlamıştır. Kavernoza sinir hasarı modelinde HSV vektörü ile glial nörotrofik etken (GDNF) veya NGF genleri intrakavernozal olarak uygulanmış ve kontrol grubuna göre intrakavernozal basınçta gen tedavisi yapılan grupta anlamlı artış sağlanmıştır⁶⁷. "Calcitonin gene-related protein" (CGRP) hücre içi sıklık adenosin monofosfat ve K⁺ kanal aktivitesini artırarak ereksiyonun iyileşmesinde yardımcı olmaktadır⁶⁸. Kim ve arkadaşları çift taraflı kavernoza sinirleri yaralanmış farelerde 2-4 hafta sonrasında farelerin penislerine kas kaynaklı kök hücreleri enjekte etmişler ve penisin inervasyonunda ve ereksiyonda iyileşme tespit etmişlerdir⁶⁹.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar doğrultusunda uygun seçilmiş hasta, ileri cerrahi teknik ve erken dönemde başlanan penis rehabilitasyonu radikal prostatektomi uygulanan olgularda kanserden kurtuldukları dönemde ereksiyonlarının korunmasını ve hayat kalitesini artırmayı sağlayabilmektedir. Sinir koruyucu tedaviler, gen tedavileri ve kök hücre çalışmaları da gelecek için umut vericidir.

KAYNAKLAR

- 1- **Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al:** Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 58: 843-848, 2001.
- 2- **Walsh PC, Donker PJ:** Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J Urol*. 128: 492-497, 1982.
- 3- **Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al:** Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*. 19; 283: 354-360, 2000.
- 4- **Talcott JA, Rieker P, Propert KJ, et al:** Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*. 6; 89: 1117-1123, 1997.
- 5- **Penson DF, Feng Z, Kuniyuki A, et al:** General quality of life 2 years following treatment for prostate cancer: what influences outcomes? Results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol*. 15; 21: 1147-1154, 2003.
- 6- **Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al:** Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 45: 123-133, 2004.
- 7- **Walsh PC:** Anatomic Radical Retropubic Prostatectomy; in Campbell's Urology (Eds.), Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ: 7th Edition. Vol 3. 2565-2588, Saunders Comp., 1998.
- 8- **Powell MS, Li R, Dai H, et al:** Neuroanatomy of the normal prostate. *Prostate* 15; 65: 52-57, 2005.
- 9- **Walsh PC:** Anatomical radical retropubic prostatectomy; in Campbell's Urology (Eds.), Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ: 8th Edition. Vol. 4. 3107-3129, WB Saunders Co., 2002.
- 10- **Ruckle HC, Zincke H:** Potency-sparing radical retropubic prostatectomy: A simplified anatomical approach. *J Urol*. 153: 1875-1877, 1995.
- 11- **Goad JR, Scardino PT:** Modifications in the technique of radical prostatectomy to minimize blood loss. *Atlas Urol Clin North Am*. 2: 65-80, 1994.
- 12- **Klein EA, Kupelian PA, Tuason L, et al:** Initial dissection of the lateral fascia reduces the positive margin rate in radical prostatectomy. *Urology* 51: 766-773, 1998.
- 13- **Scardino PT, Kim ED:** Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy. *Urology* 57: 1016-1019, 2001.
- 14- **Noldus J, Michl U, Graefen M, et al:** Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 42: 118-124, 2002.
- 15- **Yamanaka M, Shirai M, Shiina H, et al:** Loss of anti-apoptotic genes in aging rat crura. *J Urol*, 168: 2296-2300, 2002.
- 16- **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.
- 17- **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.
- 18- **Klein LT, Miller MI, Buttyan R, et al:** Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol*. 158: 626-630, 1997.
- 19- **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.
- 20- **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.
- 21- **Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, et al:** Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl*, 24: 239-245, 2003.
- 22- **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.
- 23- **Burnett AL:** Erectile function outcomes in the current era of anatomic radical prostatectomy. *Rev Urol* 8: 47-53, 2006.
- 24- **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.
- 25- **Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, et al:** Prediction of extraprostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *J Urol*. 173: 450-453, 2005.
- 26- **Salonia A, Giuseppe Z, Gallina A, et al:** Baseline potency in candidates for bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur. Urol*. 50; 360-365, 2006.
- 27- **Montorsi F, Salonia A, Suardi N, et al:** Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur. Urol*. 48; 938-945, 2005.
- 28- **Terada N, Arai Y, Kurokawa K, et al:** Intraoperative electrical stimulation of cavernous nerves with monitoring of intracorporeal pressure to confirm nerve sparing during radical prostatectomy: Early clinical results. *Int J Urol*. 10; 251-256, 2003.
- 29- **Namiki S, Terai A, Nakagawa H, et al:** Intraoperative electrophysiological confirmation of neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: Long-term assessment of urinary and sexual function. *Jpn J Clin Oncol*. 35; 660-666, 2005.
- 30- **Holzbeierlein J, Peterson M, Smith JA Jr:** Variability of results of cavernous nerve stimulation during radical prostatectomy. *J Urol*. 165: 108-110, 2001.
- 31- **Bellina M, Mari M, Ambu A, et al:** Seminal monolateral nerve-sparing radical prostatectomy in selected patients. *Urol Int*. 75:175-180, 2005.

- 32- **Zippe C, Nandipati K, Agarwal A, et al:** Sexual dysfunction after pelvic surgery. *Int J Impot Res.* 18: 1-18, 2006.
- 33- **Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, et al:** Nocturnal tumescence: A parameter for postoperative erectile integrity after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 175: 2214-2217, 2006.
- 34- **Nelson BA, Chang SS, Cookson MS, et al:** Morbidity and efficacy of genitofemoral nerve grafts with radical retropubic prostatectomy. *Urology* 67: 789-792, 2006.
- 35- **Porpiglia F, Ragni F, Terrone C, et al:** Is laparoscopic unilateral sural nerve grafting during radical prostatectomy effective in retaining sexual potency? *BJU Int.* 95: 1267-1271, 2005.
- 36- **Scardino PT, Kim ED:** Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy. *Urology,* 57: 1016-1019, 2001.
- 37- **Millesi H:** Healing of nerves. *Clin Plast Surg,* 4: 459-473, 1977.
- 38- **Gontero P, Kirby R:** Proerectile pharmacological prophylaxis following nerve-sparing radical prostatectomy (NSRP). *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 7: 223-226, 2004.
- 39- **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.
- 40- **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.
- 41- **Padma-Nathan H:** PDE-5 Inhibitor Therapy for Erectile Dysfunction Secondary to Nerve-Sparing Radical Retropubic Prostatectomy. *Rev Urol.* 7 (Suppl 2): 33-38, 2005.
- 42- **Padma-Nathan H, McCullough A, Forest C:** Erectile dysfunction secondary to nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: comparative phosphodiesterase-5 inhibitor efficacy for therapy and novel prevention strategies. *Curr Urol Rep.* 5: 467-471, 2004.
- 43- **Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, et al:** Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 170: 1278-1283, 2003.
- 44- **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.
- 45- **Raina R, Klepacz H, Agarwal A, et al:** Early use of vacuum constriction device (VCD) following radical prostatectomy (RP) facilitates early sexual activity and potential return of erection. *J. Urol.* 167 (Suppl): 279, 2002.
- 46- **Gontero P, Fontana F, Zitella A, 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.
- 47- **Cookson MS, Nadig PW:** Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol.* 149: 290-294, 1993.
- 48- **Raina R, Lakin MM, Thukral M, et al:** Long-term efficacy and compliance of intracorporal (IC) injection for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res.* 15: 318-322, 2003.
- 49- **Nehra A, Goldstein I:** Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy: con. *Urology.* 54: 587-589, 1999.
- 50- **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.
- 51- **Mulhall J, Land S, Parker M, et al:** The Use of an Erectogenic Pharmacotherapy Regimen Following Radical Prostatectomy Improves Recovery of Spontaneous Erectile Function. *J Sex Med* 2: 532-540, 2005.
- 52- **Akman T, Şanlı Ö, Kadioğlu A:** Retropubik radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon ve tedavisi. *Türk Üroloji Dergisi;* 31: 186-196, 2005.
- 53- **Raina R, Agarwal A, Zippe CD:** Management of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 66: 923-9, 2005.
- 54- **Raina R, Lakin MM, Agarwal A, et al:** Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy. *Urology* 63: 532-537, 2004.
- 55- **Gerstenberger DL, Osborne D, Furlow WL:** Inflatable penile prosthesis: follow-up study of patient-partner satisfaction. *Urology;* 14: 583-587, 1979.
- 56- **McLaren RH, Barrett DM:** Patient and partner satisfaction with the AMS 700 penile prosthesis. *J Urol.* 147: 62-65, 1992.
- 57- **Garber BB, Marcus SM:** Does surgical approach affect the incidence of inflatable penile prosthesis infection? *Urology.* 52: 291-293, 1998.
- 58- **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.
- 59- **Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK, et al:** Complications after radical retropubic prostatectomy in the medicare population. *Urology,* 55: 116-120, 2000.
- 60- **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.
- 61- **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.
- 62- **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.
- 63- **Millesi H:** Healing of nerves. *Clin Plast Surg,* 4: 459-473, 1977.
- 64- **Schiff JD, Mulhall JP:** Neuroprotective strategies in radical prostatectomy. *BJU Int.* 95: 11-14, 2005.
- 65- **Kendirici M, Zsengeller Z, Bivalacqua TJ, et al:** Poly (Adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition preserves erectile function in rats after cavernous nerve injury. *J Urol.* 174: 2054-2059, 2005.
- 66- **Podlasek CA, Meroz CL, Tang, et al:** Regulation of Cavernous Nerve Injury Induced Apoptosis by Sonic Hedgehog. *Biol Reprod.* Sep 20; Epub ahead of print, 2006.

- 67- **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.
- 68- **Dean RC, Lue TF:** Neuroregenerative strategies after radical prostatectomy. *Rev Urol*.7 (Suppl 2): 26-32, 2005.
- 69- **Kim Y, de Miguel F, Usiene I, et al:** Penile MDC injection can facilitate recovery of injured penile innervation and improve erectile function. *Int J Impot Res*. 18: 329-334, 2006.