

## Penil rehabilitasyonda 5n durumu

Uzm. Dr. Özer Güzel<sup>1</sup>, Doç. Dr. Altuğ Tuncel<sup>1</sup>, Prof. Dr. Ali Atan<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji A Kliniği  
<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

### Neden radikal prostatektomi sonrasında erektil disfonksiyon (ED) olur?

Ereksiyon hala daha tam olarak anlayamadığımız psikojenik ve organik pek çok faktörün rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin oluşmasında sağlıklı bir penil vasküler yapı ve sağlam bir nöronal iletişim ile beraber mutlaka yeterli bir hormonal ortam gereklidir (1). Eretil disfonksiyon ise en az 6 ay süre ile cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede yetersizlik olarak tanımlanır. Penil ereksiyon, nöronal, hormonal ve vasküler fonksiyonların birlikte hareket etmesi ile gerçekleşir. Bu iletişimdeki herhangi bir basamakta gelişen aksaklık penil ereksiyonda değişik derecelerde bozukluklara yol açmaktadır (2,3).

Eretil disfonksiyon mesane, prostat ve rektuma yönelik uygulanan radikal pelvik cerrahilerin en yaygın komplikasyonudur (4). Bilindiği gibi radikal prostatektomi (RP) lokalize prostat kanserinin definitif tedavisinde en sık uygulanan tedavi yöntemidir. Ancak bu tedavi yöntemi ED’u da içeren postoperatif birçok komplikasyona neden olmaktadır (5). Cerrahi tekniklerdeki büyük gelişimlere rağmen RP sonrasında ED halen en önemli komplikasyonlardan biri olarak önemini korumaktadır. Anatomik sinir koruyucu tekniklere rağmen farklı serilerde ED görülme oranları %30 ile %87 düzeylerinde bildirilmektedir (6–8). RP sonrasında ED gelişiminde kavernoza sinir hasarı, pudental arter hasarı, cerrahiye bağlı lokal inflamatuvar değişiklikler, anastomoz bölgesinde darlıklar, kavernoza düz kas hücrelerinde hipoksi, apoptozis ve fibrozis gelişimi, korporal venooklüziv disfonksiyon gibi birçok patofizyolojik mekanizma açıklanmıştır (6). Patofizyolojik mekanizmanın araştırıldığı bir çalışmada, operasyon esnasında foley kateterin traksiyonunun şiddetini ve süresini azaltarak uygulanan lateral pedikül disseksiyonunun operasyon sonrası erektil fonksiyonun korunması üzerine olumlu etki

yaptığı bildirilmektedir (9). Bir diğer çalışmada ise, 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 saptanmıştır (10). Apoptozisin, operasyon sonrasında venöz kaçığa neden olabileceği de düşünülmekte ve özellikle kavernoza cisimlerinde tip 1 ve tip 3 kollajenin, transforming büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi fibrojenik sitokin oranlarının arttığı ve endotelial hücrelerde retraksiyona neden olduğu bildirilmektedir (11). Ayrıca, flask halde olan peniste oluşan hipoksik ortam kavernoza doku Prostaglandin E1 ve cAMP düzeyinde azalmaya, TGF- $\beta$  düzeyinde artmaya ve sonuç olarak peniste fibrozise neden olmaktadır (12). Sinir koruyucu RP sonrasında çoğu erkekte erektil fonksiyonlarda 2 yıldan daha uzun sürelerde kabul edilebilir iyileşme olduğu saptanmıştır (13). Bu nedenle 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 tartışma götürmez bir gerçektir.

### Ne zaman rehabilitasyona başlanmalıdır?

RP sonrasında penil rehabilitasyona ne zaman başlaması gerektiği hakkında çalışmalar halen devam etmektedir. Iocono ve arkadaşları korpus kavernozaumdaki ilerleyici fibrozis gibi yapısal değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında, 19 hastanın RP sırasında, 2. ayda ve 1. yılda kavernoza biyopsi sonuçlarını değerlendirmişlerdir (14). Bu çalışmada süre ile ilişkili olarak elastik ve düz kas liflerinde azalma saptanır iken kollojen lif gelişiminde artış saptamışlardır. Hayvan modelli benzer bir çalışmada, kavernoza düz kaslarda 1. ayda apoptozisin başladığı gösterilmiştir (15). Mulhall ve arkadaşları ise bilateral sinir koruyucu RP uygulanan 84 hastada, 6 aydan daha erken

penil rehabilitasyon uygulanan grupta 6 aydan sonra penil rehabilitasyona başlanan gruba göre 2. yıldaki erektil fonksiyonların daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (16). Cleveland kliniğinin penil rehabilitasyon için postoperatif 2. hafta kadar erken dönemde başlanan intraüretral MUSE (Medicated Urethral System for Erection), vakum ereksiyon cihazı, günlük düşük doz sildenafil ile düşük doz intrakavernozal enjeksiyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, günlük 50 mg sildenafil ve intrakavernöz enjeksiyon (PG E1 veya trimix) ile yapılan kombine tedavinin sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (17).

Bu çalışmanın bulguları rehabilitasyona erken başlanmasının önemine büyük katkı sağlamıştır. Bir başka çalışmada ise hastalar postoperatif 1. ayda başlamak üzere günlük ve postoperatif 6. ayda başlanmak üzere ihtiyaç halinde vakum ereksiyon cihazının kullanıldığı iki gruba ayrılmıştır (18). Yazarlar, erken dönemde tedaviye başlanmanın IIEF skorlarında düzelmeye ve penil uzunluğun korunmasında daha etkin olduğunu saptamışlardır. Penil rehabilitasyon amacıyla uygulanan intrakavernozal enjeksiyon tedavileri ile ilgili çalışmalarda tedavilerin en erken 1. ayda başladığı görülmektedir (19).

Mevcut bilgiler ışığında erektil dokuların fonksiyonlarını geri kazanmaları amacı ile uygulanacak tüm yöntemlerin mümkün olan en kısa sürede başlanması hakkında fikir birliği mevcuttur. Bu nedenle tedavinin üretral sonda alınmasından hemen sonra erken dönemde başlanması uygun gibi görülmektedir.

### Nasıl rehabilitasyon yapılmalıdır?

Penil rehabilitasyon, RP sonrasında erektil fonksiyondaki düzelmeyi en üst düzeye çıkarmak için çeşitli ilaç veya cihazların kullanılması olarak tanımlanmaktadır (20). Penil rehabilitasyonda amaç, postoperatif dönemde penil kanlanmayı artırarak dokudaki parsiyel oksijen düzeyini yüksek tutmak ve böylece korpus kavernoza düz kaslarında ve tunika albugineaada meydana gelebilecek yapısal değişiklikleri önleyerek olguların operasyon öncesi ereksiyon seviyesine ulaşmasını sağlamaktır (21). Bu amaçla kullanılan çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur;

**a. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE-5i) kullanımı:** Kesin bir kanıt olmamasına karşın en iyi penil rehabilitasyon programının PDE-5i kullanımı olduğu söylenebilir (22). PDE-5i kullanımı ile düz kas içeriğinin ve endotelial faktörlerin korunduğu ve apopitozisin azaldığı, kavernoza

fibrozisin ve hipoksinin önlendiği gözlenmiştir (23). Ayrıca PDE-5i kullanımının venooklüziv mekanizmayı da iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu etkiler benzer düzeylerde tadalafil, vardenafil ve sildenafil ile elde edilebilmektedir (24,25).

**b. Vakum ereksiyon cihazlarının kullanımı:** Vakum tedavisinin temel mantığı yarattığı vakum etkisi ile kavernöz dokuya gelen venöz ve arteriyel kan akımının ve dolayısı ile oksijenasyonunun artırılmasıdır (26). Hayvan çalışmalarında gösterilen kavernöz doku apopitozisi ve fibrozisindeki azalma Welliver ve arkadaşları tarafından insanlar üzerinde doku oksidometrisi ile glandüler ve korporal dokuda da belirgin oksijen saturasyon artışı olarak da gösterilmiştir (27). Penil rehabilitasyon amacı ile vakum ereksiyon cihazı kullanımında konstrüksiyon bandı uygulanması önerilmemektedir. Vakum ereksiyon cihazı, hem sinir koruyucu hem de sinirin korunmadığı hastalar için kullanılabilen bir yöntemdir. Üstelik penis uzunluğunun korunmasında da etkindir (18). Ancak vakum ereksiyon cihazlarına uyum oranları düşüktür ve hastaların büyük çoğunluğu tedaviyi bırakmaktadır.

**c. İntrakavernozal enjeksiyon uygulaması:** Temelde bu tedavi, alprostadil ve bu ilacın papaverin ve fentolamin ile kombinasyonunun intrakavernozal direk enjeksiyonu olarak tanımlanır. Fentolamin düz kas relaksasyonu sağlayan bir  $\alpha$  blokördür, papaverin ise nonspesifik PDE-5i'dür. Bu ajanların kombinasyonu korpus kavernoza kan akışını artırarak ereksiyon sağlamaktadır. Aslında RP sonrasında penil rehabilitasyon ile ilgili ilk çalışma intrakavernozal enjeksiyon kullanılarak yapılmıştır. Montorsi ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı çalışmada RP yaptıkları olgularına operasyondan bir ay sonra 12 hafta boyunca haftada üç kez intrakavernöz enjeksiyon (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. Ancak bu çalışmada ağrı nedeniyle ilacı bırakma oranı %75 olarak saptanmıştır (19). Mulhall ve arkadaşları RP yapılan 132 olguyu çalışmaya almış ve tedavi almayı kabul eden olgulara sildenafil 100 mg başlayarak haftada üç ereksiyon olmasını sağlamaya çalışmışlardır. Sildenafil tedavisine yanıt vermeyen olgulara ise haftada üç kez intrakavernozal enjeksiyon tedavisi verilmiştir. Tüm olgular 18 ay takip edilmiş ve rehabilitasyon tedavisi alan grupta tedavi almayan gruba göre erektil fonksiyonlarda ciddi düzelmeler elde ettiklerini bildirmiş-

lerdir (%52'ye karşılık %19) (28). İntrakavernozal enjeksiyon daha invaziv bir işlem olması ve uygulama zorluğu nedeniyle penil rehabilitasyonda özellikle PDE-5i tedavisine yanıt alınamayan olgularda tercih edilebilecek bir tedavi yöntemi olarak gözükmektedir.

**d. İntraüretral suppozituarlar:** RP sonrasında 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 mevcuttur. İntraüretral uygulama kavernoöz düz kasta belirgin relaksasyona neden olur. Miksiyonu takiben distal üretradan 2–3 cm uzağa ince pelletler yerleştirilir ve sonrasında distal shaft üzerine masaj yapılır. İnterkommunikatif venler aracılığıyla ilacın kavernoöz cisimlere absorbe olması mantığına dayanır. Dolaşıma katılan kısmı ise akciğerde metabolize olarak atılır. Bu tedavi için bildirilen başlıca yan etkiler ağrı ve hipotansiyondur (29). McCullough ve arkadaşlarının preoperatif normal erektil fonksiyona sahip bilateral sinir koruyucu RP uygulanan toplam 212 hastayı içeren çalışmalarında (30), hastalar postoperatif 1 ay içinde intraüretral alprostadil (n=139) ve günlük oral sildenafil sitrat (n=73) olmak üzere 2 gruba randomize edilmiştir. Operasyon sonrasında 1. yılda çalışmayı tamamlayan hastaların IIEF skorları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Tedaviye uyum oranları sırası ile %79 ve %98 olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmada intraüretral alprostadilin terapötik dozu olan 500-1000 µg'dan çok daha düşük dozlar kullanılmıştır (125–250 µg). Sonuç olarak günlük intraüretral alprostadilin iyi tolere edilen ve postoperatif ilk yılda penil rehabilitasyonda günlük kullanılan oral sildenafil sitrat ile benzer etkinliğe sahip olduğu vurgulanmıştır (30). Ancak intraüretral suppozituar uygulaması ağırlı bir işlem olması nedeni ile hastaların bu tedaviye uyumunun zor olduğu da bilinmektedir.

#### e. Diğer yöntemler:

**ESWT:** Düşük yoğunluklu beden dışı dalga tedavisi hedef dokuda yarattığı mekanik stres sonucu ve mikrotaravmaların indüklediği biyolojik bir mekanizma temeline dayanır. Sonuçta oluşan bu doku stresi neovaskülarizasyon olarak karşılığını bulur (31). Literatürde henüz prostat kanseri tedavisi sonrasında penil rehabilitasyon amacı ile uygulanan ESWT hakkında yeterli çalışma olmaması bu tedavinin terapötik amaçla kullanımını kısıtlamakta ve henüz araştırma aşamasında bir tedavi modalitesi olarak kabul edilmesine neden olmaktadır.

**Penil vibratör stimülasyonu:** İlk olarak spinal kord yaralanması sonrasında gelişen ED ve ejakülasyon bozukluklarında spontan penil ereksiyon sağlaması nedeni ile kullanılmaya başlanmıştır. Penis gövdesine verilen stimülasyon ile pudental sinir uyarılır ve bu uyarı refleks parasempatik aktivite yaratır. Ortaya çıkan nitrik oksit ve sempatik inhibisyon ile beraber refleks bir penil ereksiyon sağlanır (32,33). Deneysel bir yöntem olarak görülen bu tedavi sonuçlarının yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği açıktır.

**Deneysel tedaviler:** Güncel hayvan modellerinde oluşan nöropraksi sonrasında kavernoöz sinirlerde yenilenmeyi artırmak için kullanılan intrakavernozal beyin derive nöropatik faktörün (brain derived neurotrophic factor) sonuçlarının başarılı olduğu bildirilmiştir (34). İmmünofilinler nöroprotektif ve nörorejeneratif özellikleri olan yeni tanımlanmış ajanlardır. FK506 ve GPI-1046 adlı immünofilinlerin kavernoöz sinirleri hasarlanmış farelerde sinir fonksiyonunun geri dönüşümünü arttırdığı belirtilmiştir (35). Ayrıca endotelial fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinen statinlerin operasyon öncesi dönemde erektil fonksiyonları normal olan erkeklerde postoperatif dönemde kullanıldığında 6. aydaki IIEF skorlarında anlamlı derecede düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (36). Yine sinir rejenerasyonunu temel alan antiinflamatuvar tedavi, immünoterapi, gen tedavisi gibi deneysel araştırmalar devam etmektedir.

RP sonrasında penil rehabilitasyon amacı ile uygulanan tedavilerin seçiminde hekim ve hasta kararı oldukça önemlidir. Bilindiği gibi, RP sonrası penil rehabilitasyon için kullanılan tüm tedavi yöntemlerinde hasta uyumu mevcuttur. Örneğin postoperatif dönemde intraüretral alprostadil ve sildenafil uygulanan gruplarda tedaviye uyum oranları sırası ile %79 ve %98 olarak bildirilmiştir (30). Bir başka çalışmada, RP sonrasında penil rehabilitasyon amacı ile PDE-5i önerilen hastaların %49'unun herhangi bir tedavi istemediği, %36'sının ihtiyaç halinde ve %15'inin günlük PDE5i kullanımını kabul ettikleri bildirilmiştir. Ancak tedaviyi bırakma oranlarının genel olarak %72.6 olduğu ilk grupta bu oranın %72.2 ve ikinci grupta %73.3 olduğu saptanmıştır (37). Benzer şekilde vakum ereksiyon cihazları ve intrakavernozal ajanların kullanıldığı tedavi yöntemlerinde de hasta uyum sorunları görülmekte ve ciddi bir hasta grubu tedaviyi bırakmaktadır (26).

Bu nedenle son zamanlarda günlük veya ihtiyaç halin-

de kullanılan PDE-5i tedavilerine eğilim mevcuttur. Ancak bu tedavinin en büyük dezavantajı ülkemizde de olduğu gibi yüksek maliyetidir.

### Ne dozda ilaç verilmelidir?

PDE-5i olarak ilk kullanılan molekül sildenafil sitrattır. Padma-Nathan ve arkadaşları bilateral sinir koruyucu RP yaptıkları 76 olguyu içeren çalışmalarında, olguları 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 (38). 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 (39). Diğer bir PDE-5i olan vardenafil ile çok merkezli plasebo kontrollü bir çalışmada bilateral sinir koruyucu RP yapılmış toplam 628 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar günlük kullanım, ihtiyaç halinde kullanım ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. İlaç tedavisine operasyon sonrasında 14. günde başlanmış ve tedavi dokuz ay boyunca sürdürülmüştür. Sonuç olarak ihtiyaç halinde vardenafil kullanımının IIEF skorları ve genel hasta memnuniyeti açısından diğer gruplara belirgin üstünlüğü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada günlük vardenafil grubu ile plasebo arasında IIEF skorları ve genel hasta memnuniyeti açısından anlamlı bir farklılık elde edilememiştir (40). Japonya'dan yapılan güncel bir çalışmada tek veya iki taraflı sinir koruyucu RP uygulanan toplam 103 hastanın 35'ine postoperatif dönemde 10-20 mg vardenafil haftada en az 1 kez olacak şekilde uygulanmıştır. Operasyondan 12 ay sonra penil rehabilitasyon uygulanan grupta IIEF-5 sonuçlarındaki düzelmenin penil rehabilitasyon uygulanmayan gruba göre anlamlı derecede daha iyi olduğu saptanmıştır (%60 vs %38.2) (23). Güncel pratikte penil rehabilitasyonda en çok yer bulan PDE-5i tadalafildir. Diğer PDE-5i'lerine göre yarılma ömrünün daha uzun olması penil rehabilitasyon amacı ile kullanımda anlamlı avantaj sağlamaktadır (41). Yapılan güncel bir çalışmada RP sonrasında kullanılan günlük tadalafilin ilaç eşliğinde elde edilen erektil fonksiyonlar

üzerinde en etkili rehabilitasyon modalitesi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca erken dönemde başlanan ve ihtiyaç halinde kullanılan tadalafilin erektil fonksiyonları düzeltmesi yanı sıra penis boyutlarının korunması ve peniste yapısal değişikliklerden korunma açısından etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak ilaçlar bırakıldıktan sonra ilaçsız elde edilen erektil fonksiyonlar üzerinde etkili olmadıkları bildirilmiştir (42). Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada sinir koruyucu RP sonrasında penil rehabilitasyon amacı ile erken dönemde başlanmak üzere günlük tadalafil kullanımı ile ihtiyaç halinde tadalafil kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda RP sonrasında erken dönemde başlanan günlük tadalafil kullanımının erektil fonksiyonlardaki düzelmeyi hızlandırdığı ve yardımcı olduğu, aynı zamanda hayat kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. İlginç olarak kronik tadalafil kullanımının yaşlı hastaların üriner inkontinans semptomları üzerinde de olumlu etkileri saptanmış olup, bu durum hayat kalitesindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Günlük tadalafil kullanımı için en uygun dozun 5 mg olduğu bildirilmektedir (43). Yeni bir PDE5i olan avanafil ile yapılan bir çalışmada 3 ay süre ile 100 veya 200 mg avanafil kullanan hastalarda ilaç destekli ereksiyon oranlarında belirgin düzelleme saptanırken ilaçsız durumda bu farkın devam etmediği saptanmıştır (44).

Halen çalışmaya açık bir konu olarak gündemde olan RP sonrasında penil rehabilitasyonda hangi ilacın hangi dozda kullanılmasına dair net öneriler yoktur. Ancak tadalafil için günlük 5 mg, vardenafil için ihtiyaç halinde 10–20 mg, sildenafil için ise ihtiyaç halinde 50–100 mg kullanılması yönünde bir eğilim mevcuttur.

### Ne sürede kullanılmalıdır?

Güncel çalışmaların hemen hemen tamamında ulaşılan olumlu sonuçlar tedavi eşliğinde elde edilen sonuçlardır. İlaçsız veya tedavisiz elde edilen ereksiyonlar açısından bakıldığında tedavilerin plasebodan anlamlı bir farklılığının olmadığı görülmektedir. Yani penil rehabilitasyon amacı ile uygulanan tedaviler devam edildiği sürece etkinliğini korumaktadır. Normal erektil fonksiyonlara ulaşan hastalarda uygulanan tedavinin kesilmesi veya devam edilmesi ile ilgili bilgiler henüz yetersizdir. Güncel bir çalışmada, RP sonrasında oral PDE-5i tedavisine yanıt vermeyen hastalarda intrakavernozal alprostadil tedavisinin 1. yıldan sonra 2 yıla tamamlanacak şekilde kullanımı değerlendirildi-

rilmiştir (45). Bir yıldan sonra uygulanan intrakavernozal alprostadil tedavisine cevabın stabil olduğunu ancak 12 ve 24. aydaki cevaplar değerlendirildiğinde anlamlı bir düzelme sağlanmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle 1 yıldan sonra uygulanacak intrakavernozal alprostadil tedavisine cevabın kısıtlı olduğuna dair hasta bilgilendirilmesinin iyi yapılması gerektiği vurgulanmıştır (45). Yine tedavinin ne sürede kullanılması gerektiğine dair yapılan bir çalışmada RP sonrasında 2 ile 4. yıl arasında hastalar kontinans ve erektil fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir (46). İki ve dört yıl arasında erektil fonksiyonlarda herhangi bir derecede düzelme saptanan hasta oranı %42.3 olarak saptanmıştır. Erektil fonksiyonlarda belirgin veya orta derecede düzelme saptanma oranı ise %19.8 olarak bildirilmiştir. Çalışma sonucunda optimal düzelmenin 24 ayda sağlandığı ve 24. ayda potent olan hastaların zaman içerisinde erektil fonksiyonlarındaki düzelmenin daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (46).

Yukarıda bahsedilen prediktif faktörler göz önünde tutulduğunda, ereksiyon için potansiyel iyileşme süresi 6-36 ay arasında değişmekle birlikte olguların çoğunda ereksiyon düzeyi 12-24 ay sonra operasyon öncesi seviyeye gelmektedir (16,23,45-47). Bu nedenle güncel veriler ışığında ideal kullanım süresi 12-24 ay gibi görünmektedir.

## Kaynaklar

1. Saad F, Grahl AS, Aversa A, Yassin AA, Kadioglu A, Moncada I, et al. Effects of testosterone on erectile function: implications for the therapy of erectile dysfunction. *BJU Int* 2007 ;99(5):988-92.
2. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270(1):83-90.
3. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Moncada I, Salonia A. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology 2015. [http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction\\_LR1.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR1.pdf)
4. Aoun F, Peltier A, van Velthoven R. Penile rehabilitation after pelvic cancer surgery. *Scientific World Journal*. 2015;2015:876046. doi: 10.1155/2015/876046. Epub 2015 Feb 15.
5. Tal R, Alphs HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Med*. 2009;6(9):2538-46.
6. Chung E, Brock G. Sexual rehabilitation and cancer survivorship: a state of art review of current literature and management strategies in male sexual dysfunction among prostate cancer survivors. *J Sex Med*. 2013 ;10 Suppl 1:102-11.
7. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol* 2012 ;62(2):261-72.
8. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA* 2011 21;306(11):1205-14.
9. 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.
10. 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.
11. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl*. 2003;24;239-45.
12. Klein LT, Miller MI, Buttyan R, Raffo AJ, Burchard M, Devris G et al. Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol*. 1997;158;626-30.
13. Rabbani F, Schiff J, Piecuch M, Yunis LH, Eastham JA, Scardino PT, et al. Time course of recovery of erectile function after radical retropublic prostatectomy: does anyone recover after 2 years? *J Sex Med* 2010;7(12):3984-90.
14. 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.
15. Mulhall JP, Müller A, Donohue JF, Mullerad M, Kobylarz K, Paduch DA, et al. The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med* 2008;5(5):1126-36.
16. Mulhall JP, Parker M, Waters BW, Flanigan R. The timing of penile rehabilitation after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. *BJU Int* 2010;105(1):37-41.
17. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. Early penile rehabilitation following radical prostatectomy: Cleveland clinic experience. *Int J Impot Res* 2008;20(2):121-6.
18. 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 retropublic prostatectomy. *BJU Int* 2007;100(4):858-62.

## Sonuç

RP sonrasında penil rehabilitasyonun ne zaman başlanacağı, hangi yöntemin uygulanacağı, hangi dozda ve ne sürede verileceğine dair fikir birliği olmasa da güncel literatür bulgularına göre tedavi seçenekleri hakkında hastayı bilgilendirmek ve mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlamak erektil fonksiyonların tekrar kazanılabilmesi için oldukça önemlidir. Özellikle ilk basamak tedavi olarak kabul edilen PDE-5i'lerinin sonda alınmasından hemen sonra başlanması, mümkün ise vakum ereksiyon cihazı veya intrakavernozal enjeksiyon tedavisi ile kombine edilmesi ve tedavinin 12-24 aya kadar devam edilmesi yönünde bir eğilim mevcuttur. Ancak vakum ereksiyon cihazlarına ve intrakavernozal enjeksiyon tedavisine hasta uyumu yetersiz olduğundan güncel pratikte tek başına PDE-5i daha uygun ve kullanılabilir bir tedavi yöntemi gibi görülmektedir. Unutulmamalıdır ki PDE-5i kullanımının erken ereksiyon sağlamaktan ziyade penil kan akımı ve dolayısı ile oksijenasyon artışı sağlayarak oluşturduğu koruyucu etki daha hayatidir. Bu koruyucu etki uzun vadede ereksiyon için ve hasta memnuniyeti için uygun zemin oluşturacaktır. Hastanın bilgilendirilmesinin bu şekilde yapılması beklentilerin doğru yönlendirilmesini sağlayacaktır.

19. 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.
20. Clavell-Hernandez J, Wang R. Penile rehabilitation following prostate cancer treatment: review of current literature. *Asian J Androl*. 2015 Apr 7. doi: 10.4103/1008-682X.150838. [Epub ahead of print]
21. Kim JH, Lee SW. Current status of penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Korean J Urol* 2015;56(2):99-108.
22. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 2009;55(2):334-47.
23. Chung E, Gillman M. Prostate cancer survivorship: a review of erectile dysfunction and penile rehabilitation after prostate cancer therapy. *Med J Aust* 2014;200(10):582-5.
24. Nakano Y, Miyake H, Chiba K, Fujisawa M. Impact of penile rehabilitation with low-dose vardenafil on recovery of erectile function in Japanese men following nerve-sparing radical prostatectomy. *Asian J Androl* 2014;16(6):892-6.
25. Castiglione F, Nini A, Briganti A. Penile rehabilitation with phosphodiesterase type 5 inhibitors after nerve-sparing radical prostatectomy: are we targeting the right patients? *Eur Urol* 2014;65(4):673-4.
26. Lin HC, Yang WL, Zhang JL, Dai YT, Wang R. Penile rehabilitation with a vacuum erectile device in an animal model is related to an antihypoxic mechanism: blood gas evidence. *Asian J Androl* 2013;15(3):387-90.
27. Welliver RC Jr, Mechlin C, Goodwin B, Alukal JP, McCullough AR. A pilot study to determine penile oxygen saturation before and after vacuum therapy in patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy. *J Sex Med* 2014;11(4):1071-7.
28. 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.
29. Clavell-Hernandez J, Wang R. Penile rehabilitation following prostate cancer treatment: review of current literature. *Asian J Androl* 2015 Apr 7. doi: 10.4103/1008-682X.150838. [Epub ahead of print]
30. McCullough AR, Hellstrom WG, Wang R, Lepor H, Wagner KR, Engel JD. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J Urol* 2010;183(6):2451-6.
31. Gruenewald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol* 2013;5(2):95-9.
32. Stein MJ, Lin H, Wang R. New advances in erectile technology. *Ther Adv Urol* 2014;6(1):15-24.
33. Fode M, Borre M, Ohl DA, Lichtbach J, Sønksen J. Penile vibratory stimulation in the recovery of urinary continence and erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: a randomized, controlled trial. *BJU Int* 2014;114(1):111-7.
34. Schiff JD, Mulhall JP. Neuroprotective strategies in radical prostatectomy. *BJU Int* 2005; 95:11-4. 50.
35. Facio F Jr, Burnett AL. Penile rehabilitation and neuromodulation. *Scientific World Journal* 2009;9:652-64.
36. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Effect of statin therapy on early return of potency after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007;178(2):613-6.
37. Salonia A, Gallina A, Zanni G, Briganti A, Dehò F, Saccà A, Suardi N, Barbieri L, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Acceptance of and discontinuation rate from erectile dysfunction oral treatment in patients following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2008 Mar;53(3):564-70.
38. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled 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.
39. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 771-4.
40. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):924-31.
41. Moncada I, de Bethencourt FR, Lledó-García E, Romero-Otero J, Turbi C, Büttner H, Hennes C, Martínez Salamanca JI. Effects of tadalafil once daily or on demand versus placebo on time to recovery of erectile function in patients after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *World J Urol*. 2014 Aug 26. [Epub ahead of print]
42. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, Mulhall J, Moncada I, Patel HR, Chevallier D, Krajka K, Hennes C, Dickson R, Büttner H. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACT). *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):587-96.
43. Patel HR, Ilo D, Shah N, Cuzin B, Chadwick D, Andrienne R, Hennes C, Barry J, Hell-Momeni K, Branicka J, Büttner H. Effects of tadalafil treatment after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: quality of life, psychosocial outcomes, and treatment satisfaction results from a randomized, placebo-controlled phase IV study. *BMC Urol*. 2015 Apr 12;15(1):31.
44. Mulhall JP, Burnett AL, Wang R, McVary KT, Moul JW, Bowden CH, et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*. 2013;189:2229-36.
45. Yiou R, Bütow Z, Parisot J, Binhas M, Lingombet O, Augustin D, de la Taille A, Audureau E. Is it worth continuing sexual rehabilitation after radical prostatectomy with intracavernous injection of alprostadil for more than 1 year? *Sex Med*. 2015 Mar;3(1):42-8.
46. Glickman L, Godoy G, Lepor H. Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):731-5.
47. 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 Jul;62(1):110-5.