

# Radikal prostatektomi ve erektil disfonksiyon

**SORULAR:** Dr. Can Öbek

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

**YANITLAR:** Dr. Bülent Alıcı

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

## Soru 1: Hastaya radikal prostatektomi öncesinde ameliyat sonrası ortaya çıkabilecek erektil disfonksiyon konusunda verilmesi gereken bilgiler nelerdir?

**Yanıt 1:** Prostat kanseri taramanın rutin hale gelmesi ve gittikçe artan şekilde yaşça genç erkeklerde radikal prostatektomi endikasyonu konulması, ameliyat sonrası erektil fonksiyonun korunması yönünden hasta beklentisini yükseltmektedir. Hastanın ameliyat öncesi durumunun çok iyi değerlendirilmesi ve olası gelişmelerin anlatılması hastanın gerçek olamayacak beklentilerini önleyecektir ve ameliyat sonrası cinsel rehabilitasyona uyumunu arttıracaktır. Öncelikle sinir koruyucu radikal prostatektomi adayı hastanın ameliyat öncesinde potent olması gereklidir. Ameliyat öncesi kısmi erektil disfonksiyonu olan veya fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü kullanan kişilerde ameliyat sonrası ciddi erektil disfonksiyon gelişebileceği anlatılmalıdır. İleri yaşlarda sınır düzeyde olan erektil fonksiyon hasta için o dönemde yeterli olabilir ancak post-op denge bozulduğunda erektil disfonksiyon belirgin hale gelebilir. Klinikten de bilindiği üzere genç hastalarda erektil fonksiyon ameliyat sonrasında daha hızlı düzelmektedir. Gençlerle kıyaslandığında RRP sonrası erektil disfonksiyon görülme sıklığı 60 yaş üzerinde 5 misli artmaktadır.<sup>1</sup> Bu nedenle 65 yaş altındaki hastalara sinir koruyucu cerrahi önerilmesi tavsiye edilmektedir.<sup>2</sup> Hastada pre-op dönemde erektil disfonksiyon için risk faktörleri olan diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalık ve sigara içiminin varlığının post-op potens için olumsuz faktörler olduğu ve hayat kalitesini etkileyebileceği bildirilmelidir.

Nöro-vasküler demetin çok hassas ve ince ağ biçiminde olması, dokunma ve ısıya duyarlı olması nedeni ile sinir koruyucu cerrahi uygulansa bile ameliyat sonrasında ereksiyonun mutlak garanti edilemeyeceği anlatılmalıdır. Ameliyat sonrası nöropraksi döneminin hastalar arasında değişkenlik gösterebileceği ve erken dönem başlanacak rehabilitasyonun bu süreyi kısaltacağı vurgulanmalıdır. Bu sürecin iki yıla kadar uzayabileceği bilinmeli, rehabilitasyon sürerken ilişkiye yetecek spontan ereksiyon oluşmadığında ereksiyon ve ilişki sağlamak amacı ile ek tedavi seçeneklerinin bulunduğu (ör: vakum cihazı, intrakavernöz enjeksiyon) anlatılarak hastanın tedaviye uyumu arttırılmalıdır.

Cerrahi sırasında sinirin korunamayacağı veya tek taraflı sinirin korunduğu durumda sural sinir grefti uygulanabileceği, bunun ereksiyonu garanti etmemesine rağmen sinir devamlılığını sağlayarak hastaların üçte birinde tam ereksiyon, yarısında kısmi ereksiyon şansı olabileceği bildirilmelidir.

## Soru 2: Ameliyat sonrası erektil disfonksiyonun tanımı nedir, nasıl ölçülmelidir?

**Yanıt 2:** Eretil fonksiyon ameliyat öncesinde bile sorgulandığında değerlendirme subjektif olmaktadır. Bir çalışmada normal ereksiyonu olduğunu belirten hastalara nokturnal penil tümesans (NPT) testi yapıldığında ancak yarısının normal ereksiyonları olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Yine bir başka çalışmada RRP yapılacak 123 hastanın NPT testi, 20 µg PGE-1 enjeksiyonu ve Renkli Doppler USG ile yapılan değerlendirmesinde ancak 21 hastanın (%17) normal erektil fonksiyona sahip oldukları görülmüştür.<sup>4</sup> Pre-op erektil fonksiyon değerlendirmesi yapılmayan hastalar için post-op erektil disfonksiyon tanı veya bildirimini bilimsel değeri olmayacaktır. Pre-op erektil fonksiyon değerlendirmesini daha objektif yapabilmek için kullanabileceğimiz günümüzde en geçerli sorgulama formu uluslararası erektil fonksiyon indeksidir (IIEF). 26 ve üzerindeki skor normal fonksiyonu göstermektedir. Gerçek anlamda pre-op değerlendirme için IIEF yanında, NPT ve penil Doppler USG gereklidir. Ancak, cerrahi öncesi uygulama zorluğu nedeni ile sadece IIEF uygulanması yeterli olacaktır. Ameliyat sonrası erken dönemde erektil fonksiyon nöropraksi nedeni ile olumsuz etkilendiğinden erektil disfonksiyon varlığından söz etmek doğru olmayacaktır. Literatürde tümesans ile yardımsız koit gerçekleştirecek düzeyde ereksiyon arasında ayırım yapılmadığından post-op erektil fonksiyonun geri kazanımı için verilen oranlar yüksek görünmektedir. En erken 3. ayda ilişki için yetecek ve sürdürecektir ereksiyon sağlanamıyorsa erektil disfonksiyondan söz edilmelidir. IIEF erektil fonksiyonun gelişimini objektif takip için kullanılabilir.

## Soru 3: Radikal prostatektomi sonrası ortaya çıkan erektil disfonksiyonun fizyopatolojisi nedir?

**Yanıt 3:** Sinir koruyucu RRP sonrası gelişen erektil disfonksiyon fizyopatolojisinde üç patolojik durum rolü olduğu düşünülmektedir. Öncelikle erken dönemde gelişen bu durum nöropraksiye bağlanmıştır. Prostat disseksiyonu sırasında nöro-vasküler ağın veya kavernoza sinirinin kısmi hasarlanması buna yol açmaktadır. En tecrübeli ellerde bile bu kaçınılmaz olmaktadır. Kavernoza sinirinin kaynağı olan pelvik plexus seminal kesenin ucunda ve rektumun antero-lateralindedir. Bu nedenle seminal kesenin ucunun bırakılması önerilmiştir.<sup>5</sup> İkinci olarak, kavernoza oksijenizasyonun azalmasının korporal fibrozise ve veno-okluzif disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir. Normalde detümesans döneminde, intrakavernöz oksijen basıncı venöz basınç düzeyindedir ve bu dönemde TGF-β1 etkisi ile kollajen doku sentezi artar. Bunu

önleyen, oksijenizasyon ile PGE1 sentezinin artmasıdır. RRP sonrası erken dönemde erektsiyonların olmayışı korporal oksijenizasyonun azalmasına kollajen doku sentezinin artmasına, korporal fibrozis gelişmesine ve veno-oklusif disfonksiyon ile sonlanmasına yol açmaktadır.<sup>6</sup> Apoptozisin post RRP ED gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup> Deneysel olarak sıçanlarda denervasyon ve kronik hipoksinin apoptozisi indüklediği, kavernoöz ağırlığın azaldığı, erken dönemde özellikle tunika albuginea altındaki düz kas hücrelerinde belirgin apoptozis artışı olduğu, DNA içeriğinin azaldığı gösterilmiştir. Bu olayın veno-okluzif mekanizmayı bozabileceği düşünülmektedir ve klinik olarak da post-RRP hastalarda uzun vadede korporal venöz kaçak geliştiği gözlemlenmektedir. Üçüncü olarak bazı yazarlar post-op arteryel akımın azaldığını bildirmektedirler ancak tartışmalıdır. Sonuç olarak, indüklenen apoptozis, azalmış oksijenizasyon ve buna bağlı artan TGF-β1 nedeni ile korporal fibrozis gelişmektedir.

**Soru 4: Altmışdört yaşında, beden kitle indeksi 26 olan, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, ve hipertrigliseridemisi olan bir hasta radikal prostatektomi adaydır. Hastanın serum prostat spesifik antijen değeri 7,4 ng/ml., prostat muayenesi normal bulunmuştur. Yapılan biyopside toplam 12 parça alınmış, sağdan alınan 2 örnekte 2 ve 1,5 mm uzunluklarında Gleason 3+3:6 adenokarsinom saptanmıştır. Hasta 50 mg sildenafil sitrat kullanarak cinsel hayatını sürdürmektedir ve cinsel hayatının kendisi için önemli olduğunu bildirmektedir. IIEF skoru 21 dir.**

**Hastaya çift taraflı sinir koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Bu hastada erektil fonksiyon açısından rehabilitasyon gerekir mi? Gerekir ise ne zaman başlanmalı ve nasıl olmalıdır?**

**Yanıt 5:** Bu hasta cinsel yönden aktif bir hasta ancak ameliyat öncesinde de sildenafil sitrat gibi bir PDE-5 inhibitörüne ihtiyaç duyuyor, biraz kilolu ve bunun haricinde iki komorbiditesi olan bir kişi. Öncelikle pre-op PDE-5 inhibitörüne ihtiyaç duyması kısmi erektil disfonksiyonu olduğunu göstermektedir ve bu hastanın post-op nöropraksi döneminde daha fazla ve şiddetli erektil fonksiyon bozukluğu yaşaması beklenmelidir. Tümesans gelişmesi

veya fonksiyonların geri dönüş zamanı çok daha geç olacaktır. Kilo ile post-op hayat kalitesi arasındaki ilişkiyi araştıran 2005 yılındaki bir çalışmada 10.000'in üzerinde hasta kayıtlarının tarandığı prospektif Cancer of the Prostate Stratejic Urologic Research Endeavor (CaPSURE)'dan yararlanılarak 672 hastanın verileri incelenmiş ve buna göre pre-op daha yüksek vücut kitle indeksi olanlarda sağlıklı ilişkili hayat kalitesinin (HRQOL) normal olanlara göre daha kötü olduğu ancak post-op iyileşme sürecinin aynı olduğu HRQOL'nin uzun vadede çok az bozulduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Dolayısıyla bu hastada da kilonun post-op cinsel fonksiyon üzerine olumsuzluk yaratması beklenmemelidir. CaPSURE kayıtlarından yararlanılarak yapılan bir başka çalışmada da pre-op komorbidite varlığı ve sayısı ile post-op HRQOL arasındaki ilişki 856 hastada araştırılmış ve cinsel fonksiyon bakımından ko-morbidite sayısı ve zaman arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.<sup>9</sup> Bu hastada iki komorbiditenin varlığı post-op cinsel fonksiyonunun normal kişilere göre daha fazla bozulacağını ve daha geç düzeleceğini düşündürmelidir. Sonuç olarak bu hasta erektil fonksiyon bakımından riskleri olan ve post-op erektil disfonksiyon gelişmesi kuvvetle muhtemel bir hastadır. Rehabilitasyon bu hastada gereklidir. Rehabilitasyon amacı ile PDE-5 inhibitörlerinden birisini ve ilacın en yüksek dozunu kullanmak gerekir. Yarı ömrü kısa olan PDE-5 inhibitörlerinin her gün, uzun olanın ise gün aşırı kullanılması önerilmektedir, ancak maliyet ve yarar gözetildiğinde kısa etkili PDE-5 inhibitörlerinin gün aşırı, uzun olanın ise üç günde bir akşamları kullanımı uygun gözükmektedir. Akşamları ilaç alımı ile kavernoöz dokunun bazal düzeyde doğal fonksiyonlarını koruyan nokturnal ereksiyon taklit edilmesi amaçlanmaktadır. İlaç alımı ile birlikte ilişki olmasa bile cinsel uyarının sağlanması önerilmelidir. Bu rehabilitasyonun amacı penil dokuda azalmış oksijenizasyonu ve fibrozisi önlemek, yetersiz nitrik oksit etkinliğini arttırmaktır. Rehabilitasyona sonda çıkarıldıktan hemen sonra başlanmalı ve gelişime göre bir, bir buçuk yıl devam edilmelidir. Rehabilitasyon plasebo ile kıyaslandığında spontan ereksiyon oluşumu bakımından anlamlı fark oluşmaktadır. Hastaya ameliyat öncesinde rehabilitasyonun öncelikle ilişki sağlamak için değil, penil dokuyu korumak ve iyileşme sürecini kısaltmak için olduğu anlatılmalıdır.

**Soru 6: Hasta post-op 4. ayda libidosunun tamamen geri geldiğini, ancak kullandığı fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ile yeterli ereksiyonun sağlamadığını, peniste ancak bir tümesans meydana geldiğini ifade ediyor. Bu**

**aşamada hastaya neler önerirsiniz?**

**Yanıt 6:** Eretil fonksiyonları düzelmeyen hastanın zaman geçtikçe cinselliğe ilgisi azalmakta, kadın açısından da eşinin genel sağlığı daha ön planda olduğundan cinsellikle ilgili talebi olmamaktadır. Ancak, cinsel aktiviteye dönüş ne kadar hızlı olursa kanser konusunda hissedilen kaygılar o kadar azalmakta ve hayat kalitesinde artış olmaktadır. PDE-5 inhibitörlerinin koit için yeterli sertleşmeyi sağlayamadığı durumda rehabilitasyona katkı ve ilişkiyi sağlamak amacı ile ikinci grup tedavi seçeneklerinden intraurethral veya intrakavernoöz alprostadil (prostasine) uygulanması önerilebilir. İntraurethral alprostadil kullanımı pahalı oluşu nedeni ile tercih edilmemektedir. İntrakavernoöz tedaviye başlangıçta 5 µg alprostadil dozu veya 0.25 ml üçlü kombinasyon (alprostadil, fentolamin, papaverin) ile başlanabilir ve doz kişiye göre düzenlenebilir. İntrakavernoöz enjeksiyon tedavisine ameliyattan bir ay sonra başlanabilir. Kavernoöz enjeksiyon yapmaktan çekinen hastalara vakum cihazı kullanımı önerilebilir. İlişki için bu seçeneklerin kullanımı ile birlikte PDE-5 inhibitör kullanımı da devam edebilir.

**Soru 7: Hastada üçlü kombinasyon intrakavernoöz tedavi uygulaması ile tam ereksiyon sağlandı ve kendisi için tatmin edici bir cinsel hayatı sürdürmeye başladı. Ancak hasta ameliyat sonrası penisinde kısılmadan yakınıyor. Radikal prostatektomi sonrası penis boyunda kılma neden ve ne sıklıkla olmaktadır?**

**Yanıt 7:** Penis boyunun RRP sonrası kısaldığına dair hastaların yakınmalarını destekleyen bir çalışmada 124 hastanın pre ve post-op 3. ayda penis boyları kıyaslandığında post-op kılmanın anlamlı olduğu ve hastaların %19'unda penis boyunun %15'den fazla kısaldığı gösterilmiştir.<sup>10</sup> RRP sonrası penil dokuda değişikliklere yol açtığı düşünülen iki mekanizmadan biri kavernoöz dokuda oksijenizasyonun azalması, diğeri ise artmış apoptotik aktivitedir. Sinir koruyucu cerrahi yapılmış olsa dahi nöropraksi döneminde penis içi bazal oksijenizasyonu sağlayan gece ereksiyonlarının olmaması, korporal oksijen basıncının azalması TGF-β1 sentezinin artmasına ve sonuçta kollajen sentezi artışına yol açmaktadır. Kollajen artışına bağlı kavernoöz fibrozis gelişimi de penis boyunda kılalmaya ve erektil disfonksiyona yol açmaktadır. Benzer şekilde denervasyon ve oksijen azalmasının kavernoöz dokuda apoptozisi indüklemesi sonucu yapısal değişikliklerin gelişmesi peniste kılmanın bir başka nedenidir.

TGF-β1 sentezini azaltacak, penil oksijenizasyonu arttıracak uygulamalar penis boyunun ksalmasını engelleyebilir. Bu amaçla, post-op erken dönemde başlanacak fosfodiesteraz tip 5 inhibitör kullanımı, ereksiyon olmasa bile cinsel uyarıyı arttıracak cinsel aktivite-lerin desteklenmesi, vakum cihazı kullanımı, gerek duyulduğunda intrakavernöz enjeksiyonların kullanımı önerilebilir.

### **Soru 8: Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon konusunda yeni gelişen/gelişmekte olan tedavi alternatifleri nelerdir?**

**Yanıt 8:** 1999 ve 2001 yıllarında otolog genitofemoral ve sural sinir graft uygulamaları ile kavernöz sinir rekonstrüksiyonu sağlanmaya çalışılmıştır.<sup>11,12</sup> Bu yazarlar hastaların %26'sında spontan ereksiyon ve sildenafil kullanımı eklendiğinde %43'ünde ilişkiye yetecek ereksiyon bildirmişlerdir. Sinir grafti uygulamasının sinir koruyucu cerrahi uygulanamayacak hastalarda düşünülmesi gereklidir. Gelişmekte olan ve gelecek vaat eden bir yöntem nö-

rotropik ajanların kullanımınıdır. Hayvan çalış-malarında nörotropik büyüme faktörlerinin (ör: sinir büyüme faktörü (NGF), asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF)) kullanımı ile aksomal büyüme ve rejenerasyon gözlenmiştir. Peniste nörotropik etki gösteren ajanlardan büyüme hormonu, neurturin, immunofilinler, VEGF ve prostaglandin E1 sayılabilir. Nörotropik faktörlerin gen tedavisi, doku mühendisli-ği yöntemleri ile uygulama çalışmaları vardır. Brain derived neurotrophic factor (BDNF)'ün adeno virus içerisinde penise verilmesi ile kavernöz sinir hasarı olan sıçanlarda ereksiyon tekrar sağlanabilmiştir.<sup>13</sup> Silikon tüp içerisinde Schwann hücrelerinin transplantasyonu ile kavernöz sinir replasmanı yönteminin etkili ol-duğu bildirilmektedir.<sup>14</sup> Son yıllarda çok umut vaat eden çalışmalardan birisi immunofilinler-ile ilgilidir. Böbrek transplantasyonu sonrasın-da kullanılan ajanlardan birisi olan immuno-filinler sinir sisteminde immun sistemden 50 kat daha fazla bulunmakta, sinir sisteminde nitrik oksit nörotoksitesisi, nörotransmitter salınımı üzerine düzenleyici ve nörotrofik etki göstermektedir.<sup>15</sup> İmmun supresyon özelliği

kaldırılmış olan FK506 ve GPI1046 gibi immu-nofilin ligantlarının sıçanlarda sinir hasarların-da immunsupresyon yapmadan rejenerasyon yaratma etkisi gösterilmiştir.<sup>16</sup> Yakın gelecekte bu ajanların ameliyat sırasında ve sonrasında kullanımı ile gerek sinir koruyucu gerekse si-nir korunmayan vakalarda nörogenetik tedavi şansı olabilecektir.

#### **Kaynaklar**

1. Stanford JL et al: JAMA 2000;283:354-360.
2. Walsh PC et al: Urology 2000;55:58-61.
3. Zimmern PE et al: J Urol 1995;154:1100.
4. Kawanishi Y et al: BJU Int. 2001;88:244.
5. Sanda MG et al: J Urol 2003;169 (suppl):181.
6. Moreland RB: Int. J Impot Res 1998;10:113-20.
7. User HM et al: J Urol 2003;169:1175-9.
8. Anast JW et al: J Urol 2005;173(4):1132-8.
9. Arredondo SA et al: Urology 2006;67(3):559-65.
10. Savoie M et al.: J Urol 2003; 169(4): 1462-4.
11. Walsh PC: Urology 2001;57:1020-4.
12. Kim ED et al: J Urol 1999;161:188-92.
13. Bakırcıoğlu ME et al: J Urol 2001; 165:2103-9.
14. May F et al: J Urol 2004;172(1):374-7.
15. Snyder SH: Neuron 1998;21:283-94.
16. Burnett AL et al: J Urol;2004;171(1):495-500.