

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILMIŞ HASTALARDA
KAVERNÖZ DOKULARDAKİ FİBROZİSİN PENİL
SONOELASTOGRAFİ İLE PROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nurullah HAMİDİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A.Kadir TÜRKÖLMEZ

ANKARA

2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Nurullah HAMİDİ	Tarih: 09 / 05 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: Üroloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: "Radikal Prostatektomi Yapılmış Hastalarda Kavernöz Dokulardaki Fibrozisin Penil Sonoelastografi İle Prospektif Olarak Değerlendirilmesi."		
Tezin Niteliği: Dal Uzmanlık Tezi	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan
Kaçınıcı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	

IV. AÇIKLAMALAR
Tez uzmanlık alanı yönünden literatüre katkı yapar nitelikte bulunmuş ve başarılı kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Çağatay Mehmet GÖĞÜŞ

Jüri Başkanı

Üroloji Anabilim Dalı

Başkanı

Prof.Dr.Kadir TÜRKÖLMEZ

Jüri Üyesi

Üroloji Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ahmet Hakan HALİLOĞLU

Jüri Üyesi

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji

Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince parçası olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ailesinin tüm fertlerine, engin mesleki bilgi ve tecrübelerini daima bizlerle paylaşan ve her ihtiyaç duyduğumuzda yanımızda olan yol göstericimiz, Emekli Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Mut Şafak'a; tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda büyük katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Kadir Türkölmez'e; akademik yaklaşımları ve mesleki tecrübeleri ile aynı çatı altında çalışmaktan dolayı kendimi onurlu ve şanslı gördüğüm çok değerli hocalarım Prof.Dr. Kadri Anafarta, Prof.Dr. Erol Özdiler, Prof.Dr. Nihat Arıkan, Prof.Dr. Yaşar Bedük, Prof.Dr. Kaan Aydos, Prof.Dr. Sümer Baltacı, Prof.Dr. Önder Yaman, Prof.Dr. Tarkan Soygür, Prof.Dr. Çağatay Göğüş, Doç.Dr. Ömer Gülpınar ve Yrd.Doç.Dr. Eriz Özden'e,

Gerek cerrahi açıdan gerek akademik anlamda yardımları ve en önemlisi manevi desteği ile hocadan daha çok ağabey olarak benimsediğim ve benim için ömür boyu yol gösterici olacak olan Doç.Dr. Berk Burgu'ya,

Asistanlığım sürecinde birlikte çalıştığım; akademik, cerrahi ve insan ilişkileri açısından bana örnek olan Uzm.Dr. Evren Süer ve Uzm.Dr. Mehmet İlker Gökçe'ye,

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

İhtisas süresince boyunca uyum içinde çalıştığım klinik hemşire ve personeline,

Her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olan ve desteğini esirgemeyen tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Prostat Kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.2.Prostat kanserinde tanı.....	4
2.1.3.Prostat kanserinde evreleme	6
2.1.4.Prostat kanserinde tedavi yöntemleri.....	9
2.2. Penisin Fonksiyonel Anatomisi ve Ereksiyon Fizyolojisi	15
2.2.1. Penis Fonksiyonel Anatomisi	15
2.2.2. Ereksiyon fizyolojisi	20
2.3. Radikal Prostatektomi Sonrası Gelişen Eretil Disfonksiyonve Penis Kısalmalarının Patofizyolojisi.....	24
2.3.1. Radikal Prostatektomi Sonrası Gelişen Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi	24
2.3.2. Radikal Prostatektomi Sonrası Penis Kısalmalarının Patofizyolojisi.....	26
2.4. Sonoelastografi yöntemi	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	62
ÖZET	63
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR DİZİNİ

ARI:	Alfa Redüktaz İnhibitörü
APA:	Aksesuar pudental arter
BPH:	Benign prostat hiperplazisi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
Ca+2:	Kalsium
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP:	Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP:	Kalsitonin gen related peptid
eNOS:	Endotelyal Nitrit Oksit Sentaz
ED:	Eretil Disfonksiyon
GTP:	Guanozin - 5- trifosfat
iNOS:	İndüklenebilir NOS
IP3:	İnozitol Trifosfat
MPMR:	Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
MPOA:	Medial Preoptik Alan
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NO:	Nitrik Oksit
NOS:	Nitrik Oksit Sentaz
NPD:	Negatif prediktif değer
NVD:	Nörovasküler demet
PDE:	Fosfodiesteraz
PDE 5:	Fosfodiesteraz tip 5
PG-E1:	Prostaglandin – E1
PG-F2a:	Prostaglandin-F2alfa
PIP2:	Fosfotidil inositol
PK:	Prostat kanseri
PPD:	Pozitif prediktif değer
PSA:	Prostatik Spesifik Antijen
PVN:	Paraventrikuler Nükleus
MPOA:	Medial Preoptik Alan
RDUS:	Renkli dopler ultrason

RRP: Radikal Retropubik Prostatektomi

RP: Radikal Prostatektomi

RT: Radyoterapi

RPP: Radikal Perineal Prostatektomi

TGF- β 1: Transforming growth factor

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

US: Ultrason

VIP: Vazoaktif İntestinal Polipeptit

5HT-1A: 5 hidroksi triptamin-1A

5HT-2C: 5 hidroksi triptamin-2C



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Penisin Anatomisi- Wein AJ. Campbell- Walsh Urology, Tenth Edition. Philadelphia, Saunders:2012 kitabından alınmıştır (58).	16
Şekil 2.2: Penisin arteryal yapısı- Wein AJ. Campbell- Walsh Urology, Tenth Edition. Philadelphia, Saunders:2012 kitabından alınmıştır (58)	17
Şekil 2.3: Penisin venöz sistemi- Wein AJ. Campbell- Walsh Urology, Tenth Edition. Philadelphia, Saunders:2012 kitabından alınmıştır (58)	18
Şekil 2.4: Nörovasküler demet anatomisi- Wein AJ. Campbell- Walsh Urology, Tenth Edition. Philadelphia, Saunders:2012 kitabından alınmıştır (58)	19
Şekil 2.5: Kavernöz fibrozisin gelişim mekanizması.....	28
Şekil 4.1: Grupların RRP öncesi ve sonrasındaki(üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde ortalama IIEF-5 skorlarındaki değişim	38
Şekil 4.2: Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonrasındaki(üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde ortalama IIEF-5 skorlarına göre karşılaştırılması	41
Şekil 4.3: Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonrası(üçüncü ve altıncı ay) takip dönemlerindeki ortalama penis boyları	43
Şekil 4.4: Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonrası(üçüncü ve altıncı ay) takip dönemlerindeki ortalama penis boylarındaki değişim	45
Şekil 4.5: Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonrası (üçüncü ve altıncı ay) takip dönemlerindeki ortalama sol kavernöz doku elastisite derecelerindeki değişim	49
Şekil 4.6: RRP sonrası üçüncü ve altıncı aylarda sol kavernöz doku elastisite derecesi ile IIEF-5 skorları arasındaki ilişki	50
Şekil 4.7: RRP sonrası üçüncü ve altıncı aylarda sol kavernöz doku elastisite derecesi ile penis boyu arasındaki ilişki	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo1: PSA düzeylerine göre prostat kanseri saptama oranları (27).....	5
Tablo 2: Prostat kanserinin 2009 TNM evrelemesi (1).....	7
Tablo 3:D' Amico prostat kanseri risk sınıflaması (44).....	10
Tablo 4:Retropubik Radikal Prostatektomide perioperatif ve postoperatif komplikasyonlar (1).	14
Tablo 5: Ereksiyonu aktive ve inhibe eden medyatörler.....	23
Tablo 6: Her 3 grubun RRP öncesi yaş, ek hastalık öyküleri, total testesteron düzeyleri, IIEF-5 skoru, elastisite dereceleri ve penis boyları açısından karşılaştırılması	34
Tablo 7: Tüm gruplarda RRP öncesi sol ve sağ kavernöz doku elastisite dereceleri	35
Tablo 8: Tüm gruplarda RRP sonrası üçüncü ayda sol ve sağ kavernöz doku elastisite dereceleri	36
Tablo 9: Tüm gruplarda RRP sonrası altıncı ayda sol ve sağ kavernöz doku elastisite dereceleri	36
Tablo 10: Olguların RRP öncesi ve sonrası(3. ve 6.ay) takiplerindeki IIEF-5 skorları	37
Tablo 11: Olguların RRP öncesi ve sonrası(3. ve 6.ay) takiplerindeki IIEF-5 skorlarına göre ED dereceleri.....	39
Tablo 12: Tüm gruplarda RRP öncesi ve sonrası(3. ve 6.ay) takiplerinde IIEF-5 skorlarında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi	40
Tablo 13: RRP öncesi ve sonrası (üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde grupların ortalama IIEF-5 skorları açısından birbirleriyle ayrı karşılaştırılması	41
Tablo 14: Tüm olgularda takip dönemlerine göre penis boyutları.....	42
Tablo 15: Tüm olgularda RRP öncesi ve sonrası(3. ve 6.ay) takiplerinde ortalama penis boyunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi	43
Tablo 16: Her 3 gruptaki olguların RRP sonrası(üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde ortalama penis boylarının istatistiksel karşılaştırılması	44
Tablo 17: Her 3 gruptaki olguların takip dönemleri arasındaki penis boylarındaki değişim	46
Tablo 18: Tüm grupların her 3 takip dönemindeki sol kavernöz doku elastisite dereceleri	47

Tablo 19: Tüm gruplarda sol kavernöz doku elastisite derecelerinin RRP öncesi ve sonrası takip dönemleri arasındaki görülen değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	47
Tablo 20:Grupların RRP sonrası üç ve altıncı aydaki sol kavernöz doku elastisite derecelerinin istatistiksel karşılaştırılması	48
Tablo 21: Elastisite derecesi için çok değişkenli analiz.....	51



1.GİRİŞ

Radikal prostatektomi (RP), organa sınırlı Prostat kanseri(PK)'nin cerrahi tedavisinde altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir(1). RP sonrası birçok komplikasyon gelişebilmesine rağmen hayat kalitesini en çok etkileyen komplikasyon erektil disfonksiyondur(ED).Literatürde RP sonrası potens oranları % 16 ile % 86 arasında değişmekte olup çoğu zaman hastaların ED riski nedeniyle RP tedavisini kabul etmediği bilinmektedir(2).

Bilindiği üzere normal bir ereksiyon için normal bir kavernoöz düz kas komponenti ve fonksiyonel kavernoöz damar-sinir yapılarına ihtiyaç vardır. RP olgularında prostatın hemen posterolateralinden geçen nörovasküler demetin(NVD)operasyon sırasında hasarlanması, operasyon sonrası ED görülme olasılığını arttırmaktadır. Özellikle her iki tarafta sinirin korunmadığı RP olgularında ameliyat sonrası herhangi bir şiddette ED görülme oranları % 90-100 civarında olduğu belirtilmiştir(3).

Erektil disfonksiyonda kavernoöz düz kas dokusunun rolü 1980'li yılların başında tanımlanmıştır. Normal bir kavernoöz düz kas dokusunun fonksiyonu ve bütünlüğü nörojenik, vasküler ve fizyolojik faktörlere (ileri yaş, testesteron düzeyi vs.) bağlıdır. Kavernoözarter yetmezliği olan olgularda kavernoöz dokularda kollajen miktarında artışın gösterilmesine rağmen 20.yüzyılın sonlarına kadar bu kollajen birikiminin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır(4). Bu tarihten sonraki çalışmalarda penil hipoksi gelişen olguların kavernoöz düz kas dokusunda TGF- β 1'in biriktiği, prostaglandin E1 miktarının ise azaldığı ve buna bağlı fibrozis geliştiği gösterilmiştir (5,6).Kavernoöz sinir korunmadan yapılan RP olgularındacerrahi öncesi ve sonrası alınan kavernoöz doku biyopsilerinin karşılaştırıldığı çalışmada RP sonrası penil kavernoöz dokuda düz kas ve elastik dokunun azaldığı, buna rağmenkollajen miktarının ise arttığı bildirilmiştir(7).

Son yıllarda tiroid bezi gibi yüzeysel organlardaki kitlelerin değerlendirilmesinde, kronik hepatitli hastalarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde sonoelastografi yönteminin kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8,9).Üroloji'de ise testiküler lezyonların karakterinin

gösterilmesinde,Transrektal ultrason (TRUS) ile görülen prostattaki nodülün malignitesinindeğerlendirmesinde, peyroni ve penil lezyonlarının tanımlanmasında sonoelastografinin kullanılabileceğini belirten birçok çalışma yayınlanmıştır (10-13).

Güncel literatürdeRP ameliyatı sonrasında gelişen penil kavernöz dokulardaki fibrozisi göstermede sonoelastografinin kullanıldığına dair bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu prospektif çalışmamızda,kavernöz doku biyopsisi gibi invaziv bir yöntem yerine non-invaziv bir yöntem olan sonoelastografi ile RPyapılan olgularda gelişebilecek kavernöz doku fibrozisinin görüntülenebilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanseri yaşlı erkeklerde en sık tanı konulan kanser türüdür(1). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak ikinci sırada yer almaktadır(14).Coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermekle beraber en yüksek insidans kuzey ve batı Avrupa ülkelerinde görülmektedir(> 200/ 100.000)(15). Ülkemizde epidemiyolojik anlamda ilk ve tek insidans çalışması İzmir ilinde yapılmıştır. Bu çalışmada PK beşinci sırada görülmekte ve 1995-1996 yılları arasındaki insidansı 9.1/100000 olarak bulunmuştur(16).

Prostat kanseri için birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da en iyi bilinen 3 risk faktörü: etnik köken, artan yaş ve hereditedir(1). Etnik kökenin kanser epidemiyolojisi ile ilişkisini en iyi gösteren çalışmalar göç örnekleridir. Haenszel ve ark.(17)yaptığı çalışmada Japonyadan Hawaii adalarına göç eden olguların, Japonyada yaşamaya devam eden olgulara göre PK görülme sıklığının daha fazla olduğunu gözlenmiştir.

Wingo ve ark.(18)artan yaş ile PK sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında, PK gelişme olasılığı 40 yaşın altında 10.000'de 1 iken, 40–59 yaş arasında 103'de 1, 60–79 yaş arasında ise 8'de 1 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada, 50 yaşındaki bir erkeğin yaşamı boyunca latent PK veya otopsis sırasında PK görülme riski %40, klinik olarak belirti veren manifest PKgörülme riski %9,5 iken, bu olgularda PK'dan ölme riski ise %2,9 olduğu belirtilmiştir(19).

Heredite ile PK arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, birinci basamak akrabasında PK öyküsü olan olgularda PK görülme sıklığı iki katına çıkarken, iki ve ya daha fazla akrabasında PK öyküsü olanlarda ise bu riskin 5-11

katına çıktığı raporlanmıştır(1). Bununla beraber PK tanısı konan olguların sadece %9'unun herediter karakterde olduğu unutulmamalıdır(20).

2.1.2.Prostat kanserinde tanı

Tanı genellikle rutin Prostat Spesifik Antijenin(PSA) ölçümü ve parmakla rektal muayene (PRM) sonrası şüpheli olgularda yapılacak olan prostat biyopsisi ile konur. Özellikle düşük evredeki ve düşük riskli PK hastalarında herhangi bir belirti ve bulgu izlenmez.

Semptom ve belirtiler

Erken dönem PK genellikle asemptomatiktir. Çünkü PK çoğunlukla prostatın üretraya uzak olan kısmı yani periferik zonundan ortaya çıkar ve semptomatik olabilmesi için belirli bir büyüklüğe ulaşması gerekmektedir. Öte yandan PK olgularının %20-25'inde PK'nın transizyonel zondan geliştiği ve bu olgularda erken dönemde prostatizm belirtilerinin görülebildiği bilinmektedir(3).Ayrıca hematüri, hidronefroz, ejakülatuar kanal ve seminal vezikül tutulumuna bağlı hematospermi, ileri evrede lenf nodu tutulumu ve iliak damar basısına bağlı alt ekstremitelerde ödem, kemik metastazı olan olgularda ise şiddetli kemik ağrısı gibi belirtiler de görülebilir(3).

Parmakla rektal muayene ve Prostat Spesifik Antijen

Prostat kanserli olgularda çoğu zaman PRM'deşüpheli bulgular ve PSA yüksekliği nedeniyle yapılan prostat biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile tanı konur. Tek başına PSA'nın ve PRM'nin PK'yı belirlemede ki pozitif prediktif değerleri oldukça düşüktür(sırasıyla % 42 ve % 31)(21). Her iki yöntem birlikte değerlendirildiğinde ise bu oran % 60'lara kadar yükselebilmektedir(21).

Olguların yaklaşık %18'inde tanı sadece şüpheli PRM bulguları zemininde konur. Kan PSA düzeyi 4 ng/mL'nin altında olduğu olgularda şüpheli PRM'nin pozitif prediktif değerinin(PPD) %5-30 (PSA 0-1.0 ng/ml için PPD %5, 1.1-2.5 ng/ml için PPD %14, ve 2.6-4.0 ng/ml için PPD %30) olduğu belirtilmiştir(22). Bu düşük pozitif prediktif oranlara rağmenPRM'de şüpheli bulguları (nodül,

endürasyon, sertlik) olan hastalarda daha yüksek gleason skorunun(>7) olabileceği akılda tutulmalıdır(23).

Prostat Spesifik Antijen,19. kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan serin proteaz aktivitesi gösteren kallikrein ailesi üyesi glikoprotein olup prostatik kanal epitelyumundan ve asini hücrelerinden sentezlenir(24). Stamey ve ark.(25)1987 yılında Prostat adenokanseri tanısında PSA' nın serum belirteci olarak kullanılabileceğini belirten ilk büyük çalışmayı yayınlamışlardır. PSA'nın PK tanısında rutin olarak kullanılmaya başlanmasından sonra PKsaptama insidansında dramatik bir artış izlenmiştir. İnsidanstaki bu artış ile birlikte erken evre PK görülme oranı artarken ileri evre PK görülme oranı da giderek azalmıştır.

Prostat kanserinden başka prostatit, Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), idrar yolu enfeksiyonları, ejakülasyon,PRM ve endoskopik ürolojik cerrahi girişimler sonrası da kan PSA düzeylerinin yükselebileceği ve bu nedenle PSA'nın hastalığa özgü değil organa özgü bir belirteç olduğu bilinmektedir(1).

Prostat Spesifik Antijen için tartışmalı konulardan biri de PSA için hâlenoptimal bir eşik değer belirlenememiş olmasıdır. Çoğu otöre göre günümüzde eşik değer için kabul edilen değer 4ng/ml'dir(1). Ancak PK'lı olguların yaklaşık % 20- 25'inde PSA 4 ng/ml'nin altında olduğu unutulmamalıdır(26). Dong ve ark. (27), PSA düzeyi 4 ng/ml'nin altında olan (2950 hasta)olgularda, PSA düzeyi ile genel PK ve ≥ 7 gleason skorlu PK saptama oranlarıarasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarında; PSA düzeyi 4ng/ml'nin altında olsa bile PK riski olduğu sonucuna varmışlardır(**Tablo 1**).Bu nedenle PSA'nın özgüllüğünü arttırmak için yaşa göre PSA, PSA dansitesi, PSA hızı, serbest/ total PSA oranı gibi farklı ölçütlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır (28-31).

Tablo1: PSA düzeylerine göre prostat kanseri saptama oranları (27)

PSA düzeyi (ng/mL)	PK saptama olasılığı(%)	≥ 7 gleason skorlu PK saptama olasılığı (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi

Transrektal ultrason(TRUS)'daPK' ye ait lezyonların yaklaşık %60'ı hipoekoik olarak görülürken, %25'i izoekoik, %15'i ise hiperekoik olarak görüldüğü bilinmektedir(32). PK'nin en çok hipoekoik olarak görülmesine karşın bu hipoekoik lezyonlardan TRUS eşliğinde alınan biyopsilerde PK saptama oranının sadece %7-57 civarında olduğu bilinmektedir(32).

Biyopsi ile ilgili bir başka tartışılmalı konu ise biyopsi sırasında kaç kor alınacağı sorusudur. Günümüzde 12 kadrana biyopsi standart olarak kabul edilmişse de en az 10 kor biyopsi alınması ve örneklerin mümkün olduğunca en lateralden alınması gerektiği görüşü ağır basmaktadır(32). Tekrar biyopsilerde ise 12 kadrana ek olarak transziyonel zon biyopsisi veya satürasyon biyopsisi de(20-24 parça) alınabileceği birçok otorite tarafından önerilmektedir(1). Öte yandan tekrar biyopsi rutin olarak önerilmemekle birlikte kanser riski devam eden olgularda(PSA yüksekliği devam eden veya şüpheli PRM bulguları), ilk biyopsilerinde atipik küçük asiner proliferasyon veya multi-odaklı prostatik intra-epitelyal neoplazibulunan olgulara yapılmalıdır(33).

2.1.3.Prostat kanserinde evreleme

Prostat kanserinde klinik evrelemenin amacı,planlanacak tedavi öncesi hastalığın yaygınlığını öngörmektir. Böylece hastalığın prognozu ve uygun tedavi seçiminde fikir sahibi olunabilir(1). Evrelemede ilk olarak Whitmore-Jewett sistemi kullanılmıştır. İlk sistem Whitmore tarafından 1956 yılında önerilmiştir.Daha sonra bu sistem Jewett tarafından modifiye edilmiştir(34). Günümüzde isePK evrelemesi için TNM(Tümör, Nod, Metastaz) sistemi kullanılmaktadır. TNM (2009) evrelemesi **Tablo1'de** gösterilmiştir.

Tablo 2: Prostat kanserininTNM(2009) evrelemesi(1).

Primer T evrelemesi
Tx- Primer tümör değerlendirilemiyor
T0- Primer tümöre ait bulgu yok
T1- Klinik olarak saptanamayan tümör (palpe edilemiyor, görüntülenemiyor)
T1a- Rezeksiyon materyalinin %5 veya daha azında rastlantısal (insidental) histolojik tümör
T1b- Rezeksiyon materyalinin %5'inden çoğunda rastlantısal (insidental) histolojik tümör
T1c- PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde saptanan tümör
T2- Prostata sınırlı tümör
T2a- Bir lobun yarısı veya daha azını tutan tümör
T2b- Bir lobun yarısından çoğunu tutan ancak iki lobu tutmayan tümör
T2c- Her iki lobu tutan tümör
T3- Prostat kapsülü dışına yayılım gösteren tümör
T3a- Tek veya iki taraflı prostat kapsülü dışına uzanan tümör (mikroskopik mesane boynu invazyonu dâhil)
T3b- Tek veya iki taraflı seminal vezikül invazyonu
T4- Tümör fikse veya seminal vezikül dışı yapılara(eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar) invazyon gösteriyor
N-Bölgesel lenf düğümleri
Nx- Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0- Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1- Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M- Uzak metastaz
Mx. Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0: Uzak metastaz yok
M1a- Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b- Kemik metastazı
M1c- Diğer organlara uzak metastaz

Lokal tümör evrelendirmesi

Lokal evrelemede TRUS'un PRM'ye bir üstünlüğü bulunamamıştır. Ancak prostat dışına olan makroskopik yayılım ve seminal vezikül invazyonu varlığını göstermede TRUS' un etkili olabileceği bildirilmiştir(35). Bilgisayarlı Tomografi (BT)'nin prostat içindeki kanser lokalizasyonunu ve ekstrakapsüler yayılımını görüntülemeadaki başarısı oldukça düşüktür. Bu nedenle BT lokal evrelemede yeterince güvenilir değildir(1). Bir başka radyolojik görüntüleme yöntemi

olan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile (özellikle T2 sekans görüntülerinde) prostat bezi hakkında daha ayrıntılı bilgi elde edilebilir(1).

Son yıllarda MRG teknolojisindeki gelişmelerle beraber PK görüntülemesinde oldukça ilerlemeler kaydedilmiştir. T2 sekans, difüzyon ağırlıklı, kontrastlı ve/veya spektroskopik incelemelerin kombine edildiği Multiparametrik Manyetik Rezonans görüntüleme (MPMR)'nin PK tanısında kullanılması son 10 yılda giderek yaygınlaşmıştır. Hoeks ve ark.(36) yayınladığı çalışmada, tekrar biyopsi yapılan 265 olgunun MPMR kılavuzluğunda alınan örneklerin %41'inde Prostat adenokanseri saptanmış ve bu kanser saptanan olguların % 87'sinin klinik olarak anlamlı kanser olgusu olduğu belirtilmiştir. Yakın zamanda Bennett ve ark.(37), PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi planlanan ve biyopsi öncesi MPMR ile değerlendirip sonrasında MPMR kılavuzluğunda kognitif biyopsi yapılan 53 hastayı değerlendirmişler. Bu çalışmaya göre olguların 29'unda PK'nin saptandığı ve PK saptanan olguların 26'sının MPMR'da belirlenen şüpheli odaklardan alınan biyopsiler sonucunda PK tanısı konduğu raporlanmıştır.

Lenf nodu ve uzak metastaz evrelemesi

Prostat kanserinin sıklıkla metastaz yaptığı lenf nodları sırasıyla hipogastrik, obturator, internal iliak, eksternal iliak ve presakral lenf nodlarıdır(38). BT ile MRG'nin lenf nodu tutulumunu belirlemedeki duyarlılıkları benzer olmakla birlikte başarıları oldukça düşüktür(1). Ayrıca bu görüntüleme yöntemleri mikroskopik invazyonları saptamada oldukça başarısızdırlar(1). Dört bin iki yüz altmış dört hastanın incelendiği bir meta-analizde RP ve lenfadenektomi sonrası patolojik olarak lenf nodu tutulumu olduğu gösterilen hastaların sadece % 16'sında BT'de lenf nodu tutulumunun izlendiği görülmüştür. Bu çalışmanın verilerine göre BT'nin lenf nodunu saptamadaki duyarlılığı %7, özgüllüğü %100, negatif prediktif değeri (NPD) %85 ve PPD %100 olarak raporlanmıştır(39).

Prostat kanserinin uzak organ metastazları en sık kemiğe olur. Kemik metastazlarını göstermede kullanılan en sık görüntüleme yöntemi ise kemik sintigrafisidir (40). Ancak kemik sintigrafisinin metastazları göstermedeki başarısı başlıca PSA düzeyine bağlı olduğu belirtilmiştir(39). PSA düzeyi yükseldikçe kemik sintigrafisinin metastazı göstermede ki başarısı da doğru orantılı olarak artmaktadır (PSA düzeyi 0-9.9, 10-19.9, 20-49.9, 50-99.9 ve >100 ng/mL için

metastaz saptama oranları sırasıyla % 2.3, % 5.3, % 16.2, % 39.2 ve % 73.4)(39). Son yıllarda 11C-Kolin veya 18F-Kolin PET/CT gibi yeni görüntüleme yöntemleri tanımlanmış olsa da bu görüntüleme yöntemleri rutinde kullanılmamaktadır (41,42).

2.1.4.Prostat kanserinde tedavi yöntemleri

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri tümörün klinik evresi, Gleason derecesi, hastanın yaşı, genel durumu ve yaşam beklentisi gözönüne alınarak planlanmalıdır(1). Günümüzde tedavi yaklaşımları genel olarak hastalığın organa sınırlı (T1-T2 evre), lokal ileri (T3-T4 evre) veya ileri evre/metastatik (N+,M+) olmasına göre değişmektedir. Araştırmanın metodolojisi gereği bu bölümde sadece organa sınırlı PK tedavisi üzerinde durulacaktır.

Lokalize (organa sınırlı) prostat kanserinde tedavi

Lokalize PK olup progresyon riski yüksek olan hastalara Radikal Prostatektomi (RP), radyoterapi (RT) gibi tedavi seçenekleri önerilirken, progresyon açısından daha yavaş seyirli olacağı düşünülen veya düşük yaşam beklentisi olan ileri yaştaki hastalarda ise aktif izlem veya bekle-gör modalitesi önerilmektedir.(1).

a) Aktif izlem veya Bekle-gör modalitesi

Prostat Spesifik Antijenin tarama testi olarak kullanıma girmesi ve sextant (altı odak) biyopsiler yerine daha fazla parça alınarak yapılan biyopsiler nedeniyle lokalize, düşük riskli ve iyi diferansiye PK insidansında dramatik bir artış izlenmektedir. Bu hastalarda 5 yıllık hastalığa özgü sağkalımın % 98-100 olması nedeniyle hastaların hemen tamamı kanserden ölmeyeceği bildirilmektedir (43,44). Bu hastalara RP veya RT gibi tedavilerin uygulanması, hastaların aşırı tedavi edilmelerine ve buna bağlı gereksiz komorbiditeye maruz kalmalarına yol açmaktadır(45). Tedavinin planlanmasında birçok risk sınıflama sistemi tanımlanmış olsa da günümüzde en çok kullanılan D'Amico'nun sınıflamasıdır ve bu sınıflama **Tablo3'de** gösterilmiştir(46).

Tablo 4:D' Amico prostat kanseri risk sınıflaması (46).

Risk Grubu	Özellikler
Düşük	PSA ≤ 10 , primer tümör evresi T1c veya T2a, Gleason skoru ≤ 6
Orta	$10 < \text{PSA} \leq 20 \text{ ng/ml}$, primer tümör evresi T2b, Gleason skoru 7
Yüksek	PSA $> 20 \text{ ng/ml}$, primer tümör evresi T2c, Gleason skoru ≥ 8

Aktif izlemde amaç hastanın küratif tedavi şansını kaybetmeden PK tedavisinin ertelenerek izlenmesidir. Aktif izlemin temel dayanak noktası PK'nin seyrinin yavaş oluşudur(47).Aktif izlem, beklenen yaşam süresi 10 yıldan fazla olan, aktif izlem programına uyabilecek çok düşük riskli hastalara(PK' nin yavaş progresse olacağı düşünülen hastalara) uygulanır. Aktif izlemdeki amaç küratif tedavi şansını kaybetmeksizin hastaların tedaviye bağlı morbiditelerini azaltmak için tedaviyi geciktirmediir. Aktif izlem ile ilgili bu güne kadar yapılmış çalışmalarda kansere bağlı sağkalım oranının %98'in üzerinde olduğu bilinmektedir (43,44).

Aktif izlem politikasında hasta seçimi en önemli kısıtlayıcı etkindir. Hasta seçiminde birçok faktör tanımlanmış olsa da bu kriterler bugün için halen net değildir. Bugün için yayın olarak kabul edilen aktif izleme alınma kriterleri şunlardır:

- Organa sınırlı hastalık (T1-T2)
- Gleason skorunun < 7 olması
- PSA'nın $< 10 \text{ ng/ml}$ olması
- Biyopside PK saptanan kor sayısının < 2 olması
- Biyopsideki tümör yüzdesinin $< 50\%$ olması

Aktif izlemde bir başka problem ise hastaların nasıl takip edileceği sorusudur. Hastaların ne sıklıkla takip edileceği ve izlemde biyopsinin hangi aralıklarla yapılacağı hakkında hâlâ fikir birliği yoktur. Mevcut literatüre göre takip protokolüne alınan hastalarda mutlaka PRM (yılda 3-4 kez), PSA ölçümü (yılda 3-4 kez) ve belirli aralıklara yapılacak prostat biyopsi ile gleason derece progresyonu takip edilmelidir(1).

Bekle-gör modalitesi ise PK' ya bağılı belirtiler ortaya çıkana dek tedavinin bekletilmesidir. Bu modaliteye uygun olan hastalar beklenen yaşam süresi 10 yılın altında olan dolayısıyla cerrahi komorbiditesi yüksek olan ve definitif tedaviden fayda görmeyecek olan olgulardır. Aktif izlemin aksine sadece düşük risk grubunda değil tüm risk gruplarında seçilebilir. Ayrıca aktif izlemden başka bir farkı ise bu hastalarda küratif müdahale şansının kaybolmuş olduğudur(1).

İskandinav çalışma grubu, 695 klinik T1-T2 evre PK olgusunu RP ve takip kollarına randomize etmiş ve 12.8 yıllık ortanca takip süresinden sonra genel mortalitenin RP grubunda %46.1, takip grubunda ise %57.2 olduğunu belirtmişlerdir(48). Yine bu çalışmanın verilerine göre hastalığa bağılı mortalitenin RP grubunda %14.6, takip grubundaise %20.7 olduğu ve metastatik progresyon oranını sırasıyla %21.7 ve %33.4 olduğu raporlanmıştır(48). Çalışmada takipgrubundaki olguların genel mortalite, hastalığa bağılı mortalite ve metastatik progresyon oranlarının daha yüksek oluşu; çalışmaya dâhil edilen hastaların olguların büyük çoğunluğunun şüpheli PRM bulguları ve semptomatik PK olguları olduğuna (olguların sadece % 5'i PSA taraması sonrası yüksek PSA nedeniyle biyopsi yapılan olgular idi) bağlanmıştır.

b) Radyoterapi

Yaklaşık yüzyıldır kullanılan bir tedavi seçeneği olmasına karşın, son 25 yılda gerek RT teknolojisinde, gerek ise görüntüleme yöntemlerindeki ki gelişmelere paralel olarak yeni yazılım programları eklenmiş ve brakiterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, image-guided radiotherapy gibi modern RT teknikleri kullanılmaya başlanmıştır(49).

Bu gelişmeler sonucu risk altında bulunan sağlıklı dokular daha iyi korunarak, düşük yan etki profili ile hedef dokulara verilen doz güvenle arttırılmış ve daha etkin tümör kontrolü sağlanabilmiştir. Günümüzde RT, yeni tanı almış lokalizePK olguları için, RP sonuçlarına benzer biyokimyasal kontrol ve sağ kalım oranları sunan önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (1,50).

c) Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi lokalizePK hastalarında altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir(1). İlk kez Young tarafından 1905 yılında tarif edilmiştir. Young'un tarif ettiği RP yöntemi perineal yaklaşımdır. Retropubik yaklaşımın

öncülüğünü ise Millin (1940) yapmıştır(51). Walsh ve Donker'ın, 1982 yılında dorsal venöz kompleks ve NVD anatomisini tanımlamışlardır. NVD anatomisinin daha iyi öğrenilmesi peri-operatif kan kaybı, post-operatif üriner inkontinansı ve ED oranlarında azalma sağlamıştır(52). Ayrıca pelvik pleksus ve korpus kavernozumlarına giden dalların anatomisinin öğrenilmesinde ameliyat sonrası görülen ED oranlarının azalmasına katkıda bulunmuştur(53).

Radikal prostatektomi için ideal hasta 10 yıllık yaşam beklentisi olan komorbiditesi olmayan, tercihen düşük ve ya orta risk grubundaki (**Tablo 5**) ve organa sınırlı hastalığı olan hastadır. Genel olarak RP için yaş sınırı olmasa da üst sınır 75 yaş olarak kabul edilmektedir(54). Ancak yaş yerine hastanın komorbiditesinin ve genel sağlık durumunun operasyon kararını vermede daha önemli olduğu bildirilmektedir(1).

Radikal prostatektomide 3 ana amaç bulunmaktadır. Bunlardan ilki ve belki de en önemlisi lokalkanser kontrolüdür. Bu nedenle tüm prostat dokusu, periprostatik adipoz doku, vezikula seminalisler, ejakülatör kanallar ve pelvik lenf nodlarının çıkarılması önemlidir. Diğer iki amaç ise operasyon sonrası seksüel fonksiyonların ve üriner kontinansın korunmasıdır. Empotans ve inkontinans gelişimini önlemek için üretral sfinkterin, mesane boynunun, yeterli uzunlukta fonksiyonel bir üretranın ve uygun olgularda NVD'in korunmasının önemi belirlenmiştir(55).

Cerrahi teknik olarak sıklıkla açık, laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik (RYLP) teknikler uygulanmaktadır. Günümüzde açık yöntem sıklıkla Retropubik Radikal Prostatektomi (RRP) olarak uygulanmaktadır. Bu tekniğin seçiminde cerrahi anatomiye yatkınlık önemli rol oynamaktadır. RP aşamaları ile beraber pelvik lenfadenektomi, sinir koruyucu cerrahi uygulaması ve cerrahi sınır negatifliğini amaçlayan manevralar da rahatça uygulanabilmektedir. Diğer açık cerrahi yöntemi ise Perineal Radikal Prostatektomi (PRP)'dir. Her iki yöntem arasında cerrahi sınır pozitifliği, biyokimyasal nüks oranları açısından fark yoktur(1). Her iki yöntemin kendine göre avantajı ve dezavantajı bulunduğu için RP için hangi yöntemin seçileceği cerrahın tecrübesi ve hastanın tercihi ile ilişkili olmakla birlikte günümüzde olguların yaklaşık %90'ına RRP uygulanmaktadır(56). RRP'nin PRP'ye göre daha çok kabul görmesinin nedenleri;

- Retropubik bölge anatomisine aşinalık,

- Daha geniş eksizyonun yapılabilmesi,
- Lenf nodu diseksiyonu için tek bir kesinin yeterli olması,
- Operasyon sonrası dönemde potens oranının daha yüksek olması ve ereksiyon kapasitesinin daha erken dönmesi
- Rektal hasar ve fekal inkontinans oranlarının nadir olması
- PRP'nin aksine Çok büyük prostatlarda (>80 gr) da uygulanabilmesi
- En çok bilinen yöntem olmasıdır.

Retropubik yaklaşımın birtakım dezavantajları da vardır. Bunlar;

- Kanama riskinin PRP' ye göre daha fazla olması
- Özellikle obez hastalarda PRP'nin daha kolay uygulanabilir olmasıdır(56).

Açık yöntemle göre daha az invaziv bir yöntem olan laparoskopi ekstrapéritoneal veya transperitoneal olarak uygulanabilir. Daha iyi büyütme ile daha iyi görüntü sağlanması, daha az kanama, daha az ağrı ve hastanede yatış süresinin daha kısa olmasınedeniyle laparaskopikyöntemaçık cerrahiye göre tercih edilebilmektedir.Ancak çoğu hasta, hastalıktan tamamen kurtulmanın hastanede bir iki gün daha kısa yatmaktan daha önemli olduğunu belirtmişlerdir(57). Bu yöntemin üstünlüğünü ispatlayacakuzun dönem karşılaştırmalı sonuçlarınınhenüz yayınlanmamasıyla beraber iyi laparaskopik cerrahi uygulamalarında kanser kontrolü açısından açık cerrahiye eşdeğer sonuçlar alındığı bildirilmiştir(57).

Gelişen teknoloji ile birlikte RYLP oldukça popüler hale gelmiştir. Üç boyutlu görüntü, robotik kolların flexibilitesi kabiliyeti, cerrahın konforunun daha iyi olmasıgibi faktörler RYLP'nin cerrahi sırasında standart laparoskopiye daha fazla tercih edilmesine sebep olmuştur. RRP ile RYLP'ninkarşılaştırıldığı bir meta-analizde,kan kaybı ve kan transfüzyonu oranlarınınRYLP olgularında daha az olduğu belirlenirken, uzun dönem takip süresinin henüz olmayışı nedeniyle biyokimyasal nüks gibi onkolojik sonuçlar karşılaştırılamamıştır(58).

Ameliyat sonrası temel sorunlar üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur. Bu komplikasyonlar yaşam kalitesini oldukça etkilemektedir. Hatta bu komplikasyon riskleri nedeniyle cerrahiye kabul etmeyen hasta sayısı

azımsanmayacak kadar çoktur. Tecrübeli cerrahlar için RRP'den 1 yıl sonra kontinans oranı % 90 'ların üstündedir(1). Özellikle NVD' in cerrahi sırasında korunması, potensin yanında üriner kontinansın korunmasında da oldukça önemli olduğu gösterilmiştir(59).

Literatürde RP sonrası potens oranları % 16-86 arasında olduğu bilinmektedir(2). Potens oranları arasındaki farkın bu kadar geniş aralıklarda olması cerrahın tecrübesi, hastanın yaşı, ameliyat öncesi ereksiyon öyküsüne ve uygulanan cerrahi yöntem(sinir koruyucu cerrahinin tek taraflı veya bilateral yapılması gibi) gibi birçok faktöre bağlıdır. RP'de görülen başlıca komplikasyonlar**Tablo 6'te** gösterilmiştir.

Tablo 7:Retropubik Radikal Prostatektomide perioperatif ve postoperatif komplikasyonlar(1).

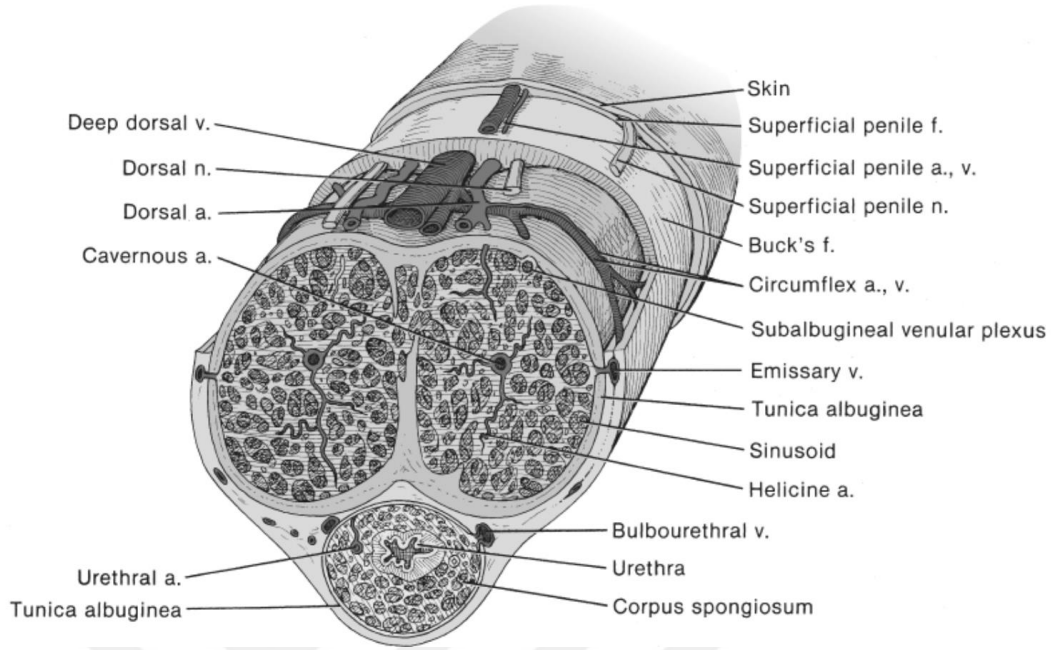
Komplikasyon	%
Peri-op ölüm	0.1
Damar yaralanması	0.04
Sinir hasarı	0.4
Üreter yaralanması	1.5
Mesane yaralanması	0.05
Rektum yaralanması	0.5
Barsak yaralanması	0
İleus	0.8
Derin ven trombozu	1
Pulmoner emboli	0.5
Pnömoni	0.5
Miyokard enfarktüsü	0.2
Hematom	1.6
Lenfosel	3.2
Fistül gelişimi	0.07
Mesane boynu anastomoz darlığı	2.2
Sepsis	0.2

2.2. Penisin Fonksiyonel Anatomisi ve Ereksiyon Fizyolojisi

2.2.1. Penis Fonksiyonel Anatomisi

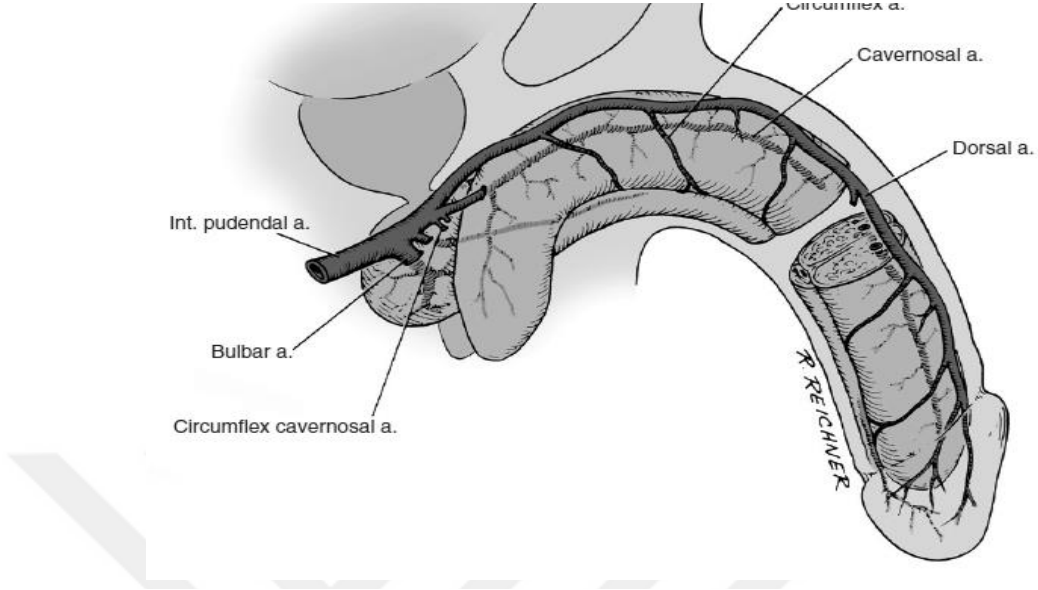
Penis iki adet korpus kavernozum ve bir adet korpus spongiozumdan oluşan erektile bir organdır. Distalde birbirine yapışık olan korpus kavernozumlar proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus oluşturur ve bunlarda inferior pubik ramusa tutunurlar. Bu kruslar M.ischiocavernosus ile sarılıdır. Korpus spongiozum ise M.bulbocavernosus ile sarılıdır. Bu her iki kas ejakülasyon sırasında ritmik kasılarak ejakülatın dışarı atılmasını sağlar (52).

Her bir korpus elastik liflerden fakir ancak kollajen liflerden zengin tunica albugenia ile sarılıdır(**Şekil 2.1**). Bu yapı ereksiyonda oldukça önemlidir. Ereksiyon sırasında tunica albugenia sınırlı ölçüde genişler ve kendisini delerek çıkan perforan (emisser) venleri sıkıştırarak venö-oklüzyon mekanizmasına yardımcı olur. Ayrıca tunica albugeniayı saran bir başka fibröz kılıf olan Buck fasyası ise ereksiyon sırasında tunica albugenia ile arasında bulunan sirkumfleks ven ve derin dorsal venleri sıkıştırarak rigid ereksiyona katkıda bulunur(60).



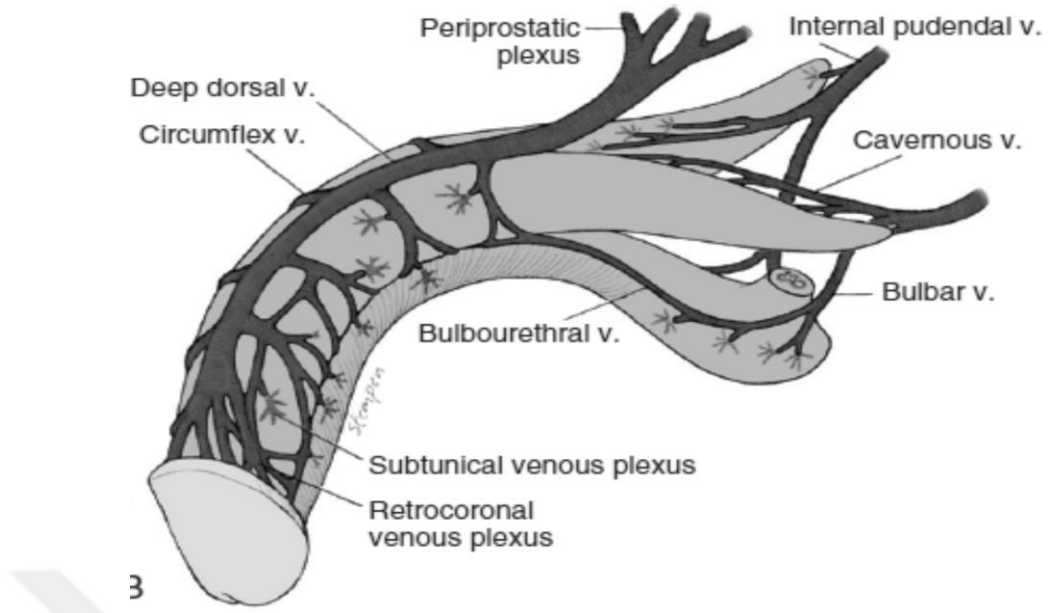
Şekil 2.1: Penisin Anatomisi- Wein AJ. Campbell- Walsh Urology, Tenth Edition. Philadelphia, Saunders:2012 kitabından alınmıştır (58).

Penil arter, perineal membranın hemen üzerinde bulunan Alcock kanalında seyreden internal pudental arterin devamıdır ve bulboüretal, kavernöz ve dorsal arter olmak üzere 3 ana dala ayrılır(Şekil 2.2). Bulboüretal arter perineal membranı delerek korpus spongiosumların içine girer ve üretra, korpus spongiosum ve glansın arteriyel desteğini sağlar. Penil hilustan giren ve erektile dokuların temel desteğini karşılayan kavernözal arter ise korporeal cisimlere girer. Kavernözal arter korpus kavernozumların içinde düz ve helisin arterlere dallar vererek kavernöz sinüs yapılarını besler. Üçüncü dal olan dorsal arter ise her iki penil krus ve pubik kemik arasından geçerek korporeal cisimlerin dorsal yüzeyinde buck fasyası ile tunica albugenia arasında seyrederek kavernöz ve sirkumfrensiyal dallar vererek korpus kavernozum, korpus spngiozum ve üretranın beslenmesinde katkıda bulunur. Dorsal arterlere dorsal ven ve dorsal sinir eşlik eder(Şekil 2.3).



Şekil 2.2: Penisin arteryal yapısı- Wein AJ. Campbell- Walsh Urology, Tenth Edition. Philadelphia, Saunders:2012 kitabından alınmıştır (58)

Glansın hemen proksimalinde birkaç venöz yapı birleşerek derin dorsal veni oluştururlar. Penisin distal 2/3 ünde korpus spongiozumların içinde oluşan sirkumfleks venler korpus kavernozumların etrafından dolaşarak derin dorsal vene dökülürler. Derin dorsal ven ise korpuskavernozumlar arasında seyrederek symphysis pubisin altından geçer ve periprostatik pleksusa dökülür. Kavernöz sinüslerden gelişen intermedier venler ise subtunikal kapiller pleksuslara açılır. Bu pleksuslardan gelişen emisseryan venler ise tunika albugeniyayı oblik biçimde delerek sirkumfleks venlere dökülürler. Penisin proksimal 1/3' lük kısmındaki emisseryan venler ise direkt kavernöz venlere dökülür. Bu venler ise penis hilusunda penil kruslar ve bulbus arasından geçerek internal pudental vene dökülür(Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Penisin venöz sistemi- Wein AJ. Campbell- Walsh Urology, Tenth Edition. Philadelphia, Saunders:2012 kitabından alınmıştır (58)

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Spinal kord ve periferik ganglionlardan köken alan sempatik ve parasempatik lifler, nörovasküler demet içindeki kavernöz sinir aracılığı ile korpus kavernozum ve korpus spongiozumuna ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernoz ve iskiokavernoz kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu iletirler.

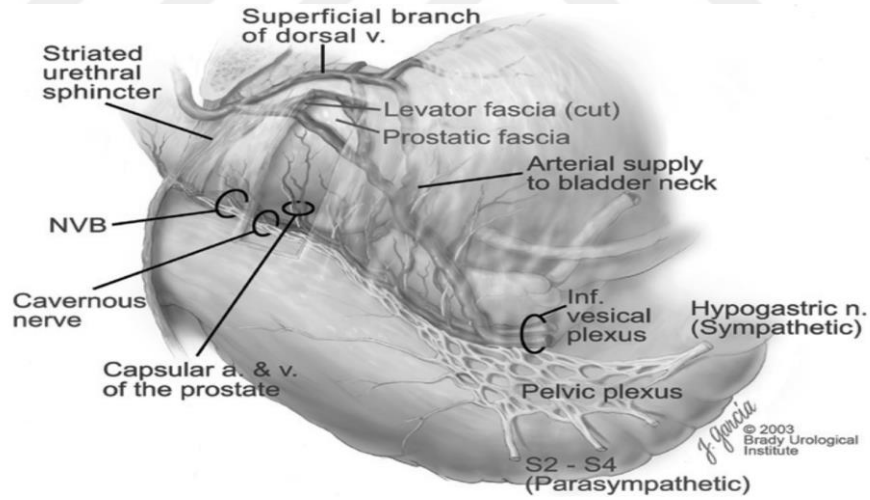
Rektumun her iki yanında yer alan pelvik pleksus hipogastrik sinirler aracılığıyla torakolomber sempatik merkezden sempatik lifleri, pelvik sinirler aracılığıyla da sakral(S2-4) parasempatik merkezden ise parasempatik lifleri alır. Pelvik pleksus daha sonra inferior vezikal arter ve ven ile nörovasküler demetin yapısına katılır. Penisin somatosensoryal lifleri; glans, penis cildi, üretra ve korpus kavernozumdan başlar.

Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize Cliflerinin serbest uçları ve korpusküler reseptörler vardır. Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Diğer sinir lifleri de eklenerek pudental sinir adını alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir ile iletilir. Pudental sinir saf somatik değildir ve aynı zamanda, otonomik sinir lifleri de içermektedir. İskiorektal fossada pudental artere

eşlik eden pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşır. Bu noktada bulunan somatomotor Onuf nükleusundan köken alan ve pudental sinir ile iletilen uyarılar iskiokavernöz kasları ve bulbokavernöz kasları da kontrol eder(60).

Nörovasküler demet'in anatomisi:

Nörovasküler demet prostatın posterolateralinde (saat 5 ve 7 hizasında) lateral pelvik fasyanın her iki tabakası (levator fasya ve prostatik fasya) arasında yer alır. Bu demet internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arter ve buna eşlik eden inferior vezikal ven ile pelvik pleksustan (kavernöz sinir) oluşur. NVD' in devamında ürogenital diyaframı delerek penisin erektil dokularının arteriyel desteğini sağlar. NVD prostat apeksinde bir miktar daha lateralize olarak saat 3 ve 9 hizasında ürogenital diyaframı delerek penis hilusuna girer (**Şekil 2.4**)ve ürogenital diyaframı geçtikten sonra kavernöz sinir olarak devam eder ve penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernozumların dorso-medialinden kaverno dokü içine girer.



Şekil 2.4: Nörovasküler demet anatomisi- Wein AJ. Campbell- Walsh Urology, Tenth Edition. Philadelphia, Saunders:2012 kitabından alınmıştır (58)

2.2.2. Ereksiyon fizyolojisi

Ereksiyon, sinir sistemi ile vasküler yapıların etkileşimi sonucunda gelişen hemodinamik bir olaydır. Bu olayın gerçekleşebilmesi için hem arteriyal sistemde hemde kavernöz sinüslerde kollajen/düz kas oranının düz kas lehine olması gerekir. Herhangi bir erotik uyarı yokken penis sempatik sinir sisteminin etkisi altındadır. Ereksiyonun 5 fazı vardır.

1-Dolum evresi: Bu evrede arter ve arteriyollerde dilatasyon ile birlikte hem sistole hem de diastolde penise olan kan akımı artar. Ancak penisin boyu uzamadığı için intrakavernözal basınç artmamaktadır.

2-Tümesans evresi: Hızlı kan akımı ile birlikte subtunikal venler sıkışmaya başlar. Tunika albugeniyayı delen emisser venler ve sirkumfleks venlerde buck fasyası arasında sıkışır. Bu aşamada sinüzoidlerin venöz kısmında nöropeptid Y ve trombositik tıkaçların etkisi ile aktif veno-oklüzyon gelişir.

3-Tam ereksiyon: İntrakavernözal basınç sistolik basıncın %85'ine ulaşır. Bu evrede penis cinsel birleşme için yeterli sertliğe ulaşmıştır

4-Rijid ereksiyon: İshioavernöz kasların kasılmasıyla intrakavernözal basınç sistemik arteriyal basıncın üzerine çıkar ve kavernöz cisimlere kan akımı durur. Kısaca fizyolojik bir priapizm gerçekleşir.

5-Ejakülasyon ve detümesans fazı: Ejekülasyon gerçekleşir. Uyarının kaybolması ile birlikte hemodinamik süreç tersine döner.

Penil ereksiyonun nörofizyolojisi

Ereksiyon, genital bölgeden kalkan taktil uyarılarla refleks, supraspinal merkezlerden gelen uyarılara karşı psikojenik veya REM uykusu sırasında ise noktürnal olarak gelişebilir.

Refleks ereksiyon: Genital bölgeden kalkan uyarılar dorsal ve pudental sinirler vasıtasıyla S2-4 ereksiyon merkezine ulaşırlar. Buradan çıkan uyarılar kavernözal sinir (N.erigentes) ile tekrar kavernöz düz kasa ulaşarak refleks ark tamamlanır.

Psikojenik ereksiyon: Seksüel motivasyonu sağlayan en önemli merkezler; Paraventriküler Nükleus, Medial Preoptik Alan, hipotalamus ve hipokampusdur.

Hipotalamusta bulunan dopamin reseptörleri proerektıl ıken, seratonın reseptörlerinin ise antierektıl olduğu bilinmektedir.

Nokturnal ereksiyon:REM uykusu sırasında oluşan ereksiyonlar pons kaynaklıdır. Bu bölgedeki kolinerjik nöronların aktifleşmesi, buna karşın adrenerjik ve seratoninerjik nöronların ise inaktifleşmesi sonucu nokturnal ereksiyonlar gelişir. Nokturnal ereksiyonların en önemli özelliği penisin erektıl kapasitesini ve kavernöz doku atrofisini engellemey yönelik bir mekanizma oluşudur.

Kavernöz düz kas gevşemesi (Tümesans)

a) Siklik Guanozin Monofosfat yolu

Kavernözal sinirin kolinerjik liflerinin uyarılması ile birlikte ilk başta aynı sinir içinde bulunan adrenerjik lifler inhibe olur. Asetilkolin, ereksiyonda birincil etken mediyatör olmayıp endotel ve sinir hücresinden nitrik oksit sentetaz (NOS) salınımını uyarır. Organizmada NOS, 3 ayrı formda bulunur:

- Nöronal (nNOS)
- Endotelyal (eNOS)
- İmmun sistem ve makrofajlardan salınan indüklenabilir (iNOS).

Oksijenin ortamda bulunma şartıyla birlikte NOS aracılığıyla, L-arginin'den nitrik oksit (NO) ve L-sitrüllin oluşur. Oluşan NO difüzyonla hücre içine girer ve hücre içinde bulunan solubl guanilil siklaz reseptörüne bağlanır. Bu reseptörün aktivasyonuıla guanozin trifosfattan (GTP) siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşur. Oluşan cGMP, spesifik proteinkinaz G ile birleşerek endoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca) salınımını ve voltaj bağımlı potasyum kanallarının açılmasıyla hiperpolarizasyonunu tetikler. Hücre içindeki Ca seviyesinin düşmesiyle miyozin hafif zincir kinaz inhibe olur ve düz kas gevşer(60).

b) Siklik Adenozin Monofosfat yolu

İkinci yol ise siklik Adenozin Monofosfat (cAMP) yoludur. Düz kas gevşemesindeki bu yolda adenozin, kalsitonun gen related peptid (CGRP), vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve prostaglandinler yol oynar.Düz kas üzerine gevşetici etkisi net olan medyatör prostaglandin E1(PG-E1) dir. Birçok adenozin reseptörü olmasına rağmen ereksiyonda temel görevli olan adenozin reseptörü A1, A2 ve A3 reseptörleridir(60).

- A2 reseptörü G5 proteini ile birleşerek düz kası gevşetirken,
- A1 reseptörü G1ve G0, A3 reseptörü ise G1 ve Gq proteinleriyle birleşerek fosfolipaz C'yi aktive ederek düz kası kasarlar.

Kavernöz düz kas kasılması (Detümesans)

Penil demütesansın sağlanması ve sürdürülmesini sağlayan ana medyatör periferik noradrenalindir. Temel olarak düz kas kasılmasından sorumlu olan reseptör alfadır. Kasılmadan sorumlu ikinci periferik medyatör ise endotelden salınan nonadrenerjik- nonkolinerjik endotelindir. Bu iki medyatörden başka tromboksan A2, prostaglandin-F2 alfa(PG-F2a) da kasılmaya katkı sağlar.

Ereksiyonun sonlanmasıyla azalan NO salınımı, cGMP'yi parçalayan Fosfodiesteraz enzim 5 (PDE5) salınımı ve ejakülasyon sırasında artan sempatik aktivite ereksiyonun bitmesinden sorumludur. Sempatik aktivite ile artan norepinefrik alfa 2 reseptörlerini uyarır. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla adenilil siklaz enzimi inhibe olur ve cAMP oluşumu azalır. Endotelin ve PG-F2a'nın alfa resöptörlerini uyarması ile hücre zarındaki G proteini ve hücre zarındaki Fosfolipaz C proteinleri uyarılır. Fosfolipaz C enziminin uyarılması Diaçilgliserolve Proteinkinaz C enzim aktivasyonlarını uyarır. Fosfolipaz C, Fosfotidil inositol (PIP2)'den İnositol trifosfat (ITP3) oluşumunu artırır. Artmış ITP3 endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya Ca salınımını uyarırken diğer taraftan hücre zarındaki Ca kanallarını açarak sitoplazmadaki Ca düzeylerini arttırır. Sitoplazmadaki Ca ise Kalmoduline bağlanarak miyozin hafif zincir kinaz aktivasyonu ve sonucunda da düz kasılması gerçekleşir(60).

Ereksiyonun santral yolu, nörotransmitter ve hormonlar

Beyinde ereksiyon kontrolünde temel görevi olan transmitter ve hormonlar; dopamin, serotonin, noradrenalin, oksitosin, prolaktin ve opioidlerdir.

Beyinde dopaminerjik olarak D1-5 reseptörleri bulunsa da D1 reseptörünün uyarımı ereksiyonu sağlarken, D2 uyarımı ise seminal emisyonu tetiklediği bilinmektedir(60). Dopaminin bir başka görevi ise prolaktin inhibisyonu ve paraventriküler alandaki oksitoninerjik reseptörleri aktive ederek ereksiyona katkı sağlamasıdır.

Genel olarak serotonin ereksiyon ve libidoyu inhibe etmektedir. 7 farklı tipi olan serotonin reseptörlerinden 5HT-1A agonsitleri ereksiyonu inhibe ederken, 5HT-2C uyarımı ise ereksiyonu aktive etmektedir.

Periferik etkisinin aksine Noradrenalin, santral etki olarak seksüel fonksiyonlarda olumlu etki yapmaktadır. Yine santral olarak olumlu etkisi olan bir başka ajanlar opioidlerdir.

Posterior hipofizden paraventriküler nükleusa kadar uzanan bazı nöronlarda bulunan oksitosin, NOS-NO-Ca kaskadı üzerinden ereksiyona yardımcı olan bir hormondur.

Prolaktin, medial preoptik alandan salınarak dopaminerjik aktiviteyi inhibe eden, testosteron seviyesini azaltarak kavernöz dokulardaki düz kasları direkt olarak kasan hem ereksiyonu hem de libidoyu olumsuz yönde etkiler(60).

Ereksiyonu aktive ve inhibe eden medyatörler **Tablo 5'** te gösterilmiştir.

Tablo 5: Ereksiyonu aktive ve inhibe eden medyatörler.

Ereksiyonu aktive eden medyatörler	Ereksiyonu inhibe eden medyatörler
Adenozin (A2 reseptör)	Adenozin (A1 ve A3 reseptörler)
CGRP	Prolaktin
Amilin	Serotonin (5HT-1A)
Adrenomedullin	Prolaktin
PG-E1	Noradrenalin (periferik etki ile)
VIP	Endotelin
Dopamin (D1reseptörü)	Tromboksan A2,
Serotonin (5HT-2C)	PG-F2a
Noradrenalin (santral etki ile)	
Oksitosin	
Opioidler	

CGRP: Kalsitonin gen related peptid, **PG-E1:** Prostaglandin E1, **PG-F2a:** Prostaglandin-F2a, **VIP:** vazoaktif intestinal peptid, **5HT:**5- Hidroksi triptamin

2.3. Radikal Prostatektomi Sonrası Gelişen Eretil Disfonksiyonve Penis Kısalmalarının Patofizyolojisi

Lokalize prostat kanserlerinde RP en yüz güldürücü tedavi yöntemi olmasına karşın RP sonrasında görülen EDve üriner inkontinans hayat kalitesini oldukça etkilemektedir.PK tanısı alan hastalarda ED oranı aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerle benzerdir. Bu nedenle asıl ED nedeni PK için yapılan tedaviler sonrası ortaya çıkar. Özellikle insanların PK hakkında daha fazla bilinçlenmesi ve PSA'nın yaygın kullanıma girmesi ile birlikte PK tanısı konulan hasta sayısı artarken, tanı yaşı giderek düşmektedir. Bu nedenle küratif tedavi planlanan hastaların çoğu cinsel olarak aktif yaş grubunda yer almaktadır(61). Ayrıca lokalize PK' lı hastaların RP sonrası beklenen yaşam sürelerinin normal yaşam süreleri ile hemen hemen aynı olacağından, tedavi sonrası görülebilecek ED hastalar için büyük problem olacaktır.

2.3.1. Radikal Prostatektomi Sonrası Gelişen Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi

Radikal prostatektomi sonrası potensin korunmasında en önemli 3 faktör: hastanın yaşı, operasyon öncesi potens durumu ve her iki NVD' in operasyon sırasında korunmasıdır(55). Ayrıca sinir koruyucu cerrahi tekniğin tipi (nörovasküler demetin yüksek-anterior diseksiyon veya klasik teknik), aksesuar pudental arterin görünüp korunması(62), operasyon öncesi penil rehabilitasyon (PDE-5 inhibitör kullanılması) uygulanması(63) ve cerrahın tecrübeside RP sonrası ED oranlarını etkilemektedir.

Radikal prostatektomi yapılan olgularda cerrahi sırasındaki yaş ile operasyon sonrası potens durumu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, 30-39 yaşındaki olgularda potens oranının %100, 40-49 yaş için %88, 50-59 yaş içi %90, 60-67 yaş arası için %75'lik post-op potens oranları izlenmiştir(64).

Walsh'un NVD anatomisini tanımlamasına ve cerrahi tekniklerin gelişmesine rağmen halen RP sonrası herhangi bir derece ED'nin görülme insidansı % 90'lar civarındadır.Walsh'un çalışmasında bilateral NVD' in korunduğu olgularda RP sonrası potens oranlarının % 86 olduğu raporlanmıştır(52). İki bin altı yılında

yayınlanan bir derlemede her iki tarafta NVD'in korunduğu RP olgularının %44-90'nda, tek taraflı NVD'nin korunduğu olguların ise %47-58'inde yeniden ereksiyonun kazanıldığı raporlanmıştır(65). Bir başka çalışmada ise NVD' in bilateral korunmadığı olgularda bu oranın %11-20' lere kadar düştüğü raporlanmıştır(4). Yine aynı çalışmada tek tarafta NVD'in hasarlandığı hastalarda her iki tarafta da NVD'i korunan hastalara göre potens oranlarının %25 daha düşük olduğu belirtilmiştir. Quinlan ve ark. RP sırasında tek taraflı ve iki taraflı NVD'i korunan hastaları erektil disfonksiyon açısından karşılaştırmıştır(66). Bu çalışmanın sonucuna göre 50 yaşından genç olan hastalarda tek ve her iki tarafta NVD korunmasının 18 aylık takiplerde post-op potens oranları arasında fark izlenmezken(tek taraflı NVD korunan hastalarda potens oranı %91, her iki tarafta NVD korunan hastalarda ise %90), 50 yaşından yaşlı hastalar değerlendirildiğinde; her iki tarafta NVD korunduğu hastalarda potens oranı istatistiksel olarak daha yüksekti.Catalona ve ark. 503 hastanın değerlendirildiği çalışmasında ise her iki tarafta NVD'nin korunduğu olgularda post-op potens oranı % 63 iken, tek tarafta NVD'in korunduğu olgularda ise bu oran % 41 olduğu raporlanmıştır(67). Güncel bir çalışmada RRP sonrası potens oranlarının her iki tarafta NVD korunan, tek tarafta NVD korunan ve her iki tarafta da korunmayan hastalarda sırasıyla %61, %47 ve %14 olduğu belirtilmiştir(68). RRP yapılan 1620 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise her iki tarafta NVD korunan hastalarda %72, tek tarafta NVD korunan hastalarda ise %53 olduğu belirtilmiştir(69).

Ereksiyonda rolü olduğu düşünülen bir diğer yapı ise Aksesuar Pudental Arter(APA)' dır. APA değişik arterlerden köken alarak korporeal cisimlere doğru yönelir. Yapılan çalışmalarda APA'nın bulunma insidansı %4 ile %70 arasında değişmekteve bunların bazen kavernoöz cisimleri besleyen ana damar olabileceği bildirilmektedir (62,70,71). Breza ve ark.(62) APA'nın hasarının RP sonrası görülen ED en büyük sebebi olduğunu savunmuşlardır. Polascik ve ark.(70) 1995 yılında yayınladıkları çalışmalarında, APA'nın RRP olgularının sadece %4'ünde görüldüğünü ve APA'nın operasyon sırasında korunmasının post-op potens oranları üzerine anlamlı etkisinin olmadığı (korunduğunda post-op potens oranı %67 iken, korunmadığında %50) belirtilmiştir. 2004 yılında Rogers ve ark.(71) yayınladığı diğer bir çalışmada, APA'nın intra-operatif belirlenip korunduğu olgularda APA'nın

intra-operatif belirlenemediği olgulara göre post-op potens oranlarının iki kat daha fazla olduğunu raporlamışlardır.

Mulhall ve ark. (72) 1996 yılında yayınladıkları çalışmada, RP sonrası ED görülen olguların hemen hepsinde arteriyel yetmezliğin görüldüğü belirtilmiştir. Daha geniş hasta popülasyonuna sahip başka bir çalışmada ise yine Mulhall ve ark.(73) pre-op normal erektile fonksiyona sahip 96 hastayı RP sonrası renkli dopler ultrasonografi (RDUS) ile değerlendirmişler. Olguların %59'unda arteriyel yetersizlik, %26' sında ise kavernözal yetersizlik olduğu tespit edilirken hastaların sadece %35'inde normal RDUS bulguları izlenmiş. 3, 6, 9 ve 12. aylarda yapılan RDUS sonucunda, arteriyel yetersizlikte zamanla değişme saptanmazken, kavernözal yetersizlikte ise belirgin artış saptamışlardır. RP den 12 ay sonra sırasıyla RDUS' u normal olan olguların %47'sinde, arteriyel yetersizliklerin %31 'inde, kavernözal yetersizlik saptanan olguların ise %8'inde ereksiyonun geri kazanıldığı bildirilmiştir(73).

2.3.2. Radikal Prostatektomi Sonrası Penis Kısalmasının Patofizyolojisi

Radikal prostatektomi sonrası ED' ye ek olarak hastalar için bir başka problem ise penis kısılmasıdır. Munding ve ark.(74) yayınladığı pilot çalışmada, RP yapılan 31 hastanın post-op üçüncü ayda yapılan kontrollerinde olguların %71'inde penis kısılması görülmüş ve tüm olguların % 48'inde görülen penis kısılmasının 1 cm'den daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Savoie ve ark.(75) RP öncesi ve sonrası 124 hastanın penis boyutlarının değerlendirildiği prospektif çalışmalarında, olguların %19'unda pre-op penis boyutunun %15'inden daha fazla kısılmanın görüldüğünü raporlamışlardır. Kliniğimizde yapılan bir diğer çalışmada ikitaraflı NVD'in korunarak yapıldığı 65 olguda RP operasyonu sonrası penis boyu ve kalınlığındaki değişimler incelenmiştir(76). Hastalar tadalafil alıp almamasına göre 2 [33 hastaya tadalafil verilmezken, 32 hastada ise haftada 3 doz (20mg) tadalafil verilmiş] gruba ayrılmış. Bu çalışmaya göre tadalafil alan hastalarda RP sonrası penis boyunda anlamlı kısılma izlenmezken tadalafil almayan grupta özellikle post-op 3.ay ölçümlerinde hem flask, hem erekte pozisyonundaki penis boyu ve kalınlığında azalma olduğu gözlemlenmiştir.

Kavernözal hipoksi ile birlikte profibrotik ajanların artması (TGF- β 1 ve Endotelin-1) sonucunda kavernöz dokuda düz kas atrofisi ve kollajen depolanması gelişir (77-79). Bu morfolojik değişiklikler ile birlikte penis boyunda bir miktar kısalma görülebilir(74). Bununla birlikte RP sonrası erken dönemde gelişen penis kısalması ile geç dönemde gelişen penis kısalmasının mekanizmaları farklıdır.

Erken dönemde görülen penis kısalmasında temel nedenin sempatik hiperinnervasyon olduğu düşünülmektedir. Sempatik sinirlerin erken rejenere olma özelliğinden dolayı post-op dönemde sempatik antagonizma mekanizması bozulur. Bunun sonucu olarak kavernöz doku üzerinde sempatik tonushâkim olur ve penisin uzun süre kontrakte kalmasından dolayı penis kısalmasının geliştiği düşünülmektedir (80,81).

Geç dönem penis kısalmasının sebebi ise kavernözal sinir hasarı, hipoksi sonucu penis kavernöz yapının anatomik ve fonksiyonel yapısının bozulmasıdır. Hipoksi sonucunda kollajen birikimi ve fibrozis gelişir. Ereksiyonun uzun dönem olmaması nedeniyle penis uzun süre flask halde kalır ve kontraksiyon gelişir(82).

Bilindiği üzere kavernöz sinirin uyarılması ile Nitrik oksit (NO) salınır ve bu da penil düz kas relaksasyonunu başlatır. RP sırasında yapılan traksiyon, kavernöz sinirin kesilmesi veya elektrokoter kullanılmasına bağlı ısı hasarı geçici veya kalıcı olarak NO salınımını bozabilmektedir. Hayvan deneylerinde tek veya iki taraflı kavernöz sinir kesisi sonrası erken dönemde kavernöz düz kaslarda apoptozis meydana geldiği ve bu durumun post-op 2. İle 7. günlerde maksimum düzeye ulaştığı gösterilmiştir. Kanlanması bozulan kavernöz dokularda hipoksinin geliştiği ve kavernöz dokularda Prostaglandin – E1 (PG-E1)'in azaldığı, buna karşın dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (transforming growth factor beta 1=TGF- β 1) ve endotelin 1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu mediyatörlerin değişimi ile birlikte kavernöz dokuda kollajen miktarı artar, düz kas atrofisi gelişir ve fibrozis oluşur(**Şekil 2.5**). Ayrıca hipoksi, apoptozisi uyarak penil kavernözal yapının bozulmasına neden olarak veno-oklüzyon mekanizmasını bozar(82).



Şekil 2.5: Kavernöz fibrozisin gelişim mekanizması

Sonuç olarak NVD hasarıhipoksiye neden olur. Hipoksi ise kavernöz doku düz kas fibrozisinin gelişmesine, bu da kavernöz dokunun elastikiyetinin kaybolmasına ve normal ereksiyonu sağlayan venö-okluzyon mekanizmasının bozulmasına sebep olur.

2.4. Sonoelastografi yöntemi

Sonoelastografi ile belirli bir dokunun etrafındaki dokuya göre elastisite derecesi değerlendirilir. Elastisite; bir dokunun uygulanan dış bir güç ile deforme olabilme ve dış güç ortadan kaldırıldığında orijinal şekil ve boyutuna gelebilme yeteneğidir. Buna göre etrafındaki dokudan daha sert olan bir dokunun dış güç ile deforme olduktan sonra eski haline daha geç dönmesi beklenir. Elastisite, serbest el kompresyonu/titreşimi yardımı ile veya ‘shear wave’ ile olmak üzere iki şekilde ölçülebilir. Serbest el tekniği; yapılması hızlı, öğrenilmesi kolay, ‘shear wave’ teknolojisine göre daha ucuz ve daha yaygın bir teknolojidir. Ancak temel sınırlaması, kullanıcı bağımlı olmasıdır. Prob ile uygulanan basıncın bir standardının olmaması nedeni ile imaj ve elastisite değerleri arasında geniş değişkenlikler olabilmektedir. Sonuçta, kişinin kendi içinde ve kişiler arası değişkenlik oranları

yüksek olabilmektedir(83). Bunu önlemek için, cihazlarda uygulanan kompresyon miktarını gösteren ve kullanıcıyı uyaran skalalaroluşturulmuştur. Buna rağmen ölçümdeki değişkenlik temel bir sorun oluşturmaktadır. Bunu azaltmak için çoğu elastografi cihazında strain indeks kullanılır. Ayrıca objektif değerlendirmeye yardımcı bir diğer yöntem ise renk ile skorlamadır. En çok kabul gören Ueno skorlamasıdır(84). Buna göre;

Skor 1: Hipoekoik lezyonun tümü yeşil renklidir (tam esneklik).

Skor 2:Hipoekoik lezyonun çoğu yeşil renklidir (mavi ve yeşilden oluşan mozaik patern, çoğu esnek).

Skor 3: Hipoekoik lezyonun ortası yeşil, periferi mavi renklidir.

Skor 4: Hipoekoik lezyonun tümü mavi renklidir.

Skor 5: Hipoekoik lezyon ve komşu meme dokusu mavi renklidir.

Ueno skorlama sisteminde skor 1, 2 ve 3 yumuşak lezyonları gösterirken, skor 4 ve 5 sert lezyonları göstermektedir. Bunun anlamı serbest el yönteminde elastisite skoru ne kadar yüksekse dokunun o kadar sert olduğudur.

Shear Wave yöntemi serbest el yöntemine göre daha pahalı bir sonoelastografi teknolojisidir. Bu modda, dış kompresyon yerine US probları ile dokuya kısa süreli, yüksek güçlü akustik itici radyasyon kuvveti uygulanır. Bu kuvvet, dokuda küçük yer değiştirmelere sebep olmaktadır. Horizontal planda olan bu yer değiştirmelere “shear wave” adı verilmektedir. Yüksek hızlı üstün US örnekleme teknikleri ile bu dalgaların dokuda ilerleme hızı ölçülebilmektedir.Bu teknikte, hafif prob kompresyonu yeterli olup böylece kullanıcı değişkenliği ortadan kaldırılmıştır. Dokuya uygulanan kuvvet sabit olup tek değişken “shear wave” ilerleme hızıdır. Shear wave hızı, dokunun sertliği ile doğruorantılıdır (m/s veya kilopaskal olarak). Dolayısıyla elde edilen hız değerleri objektif elastisite değerlerini göstermektedir. Bir dokunun kilopaskal değeri ne kadar yüksekse(hızlıysa) dokunun elastikiyet hızı da o kadar yüksektir. Serbest el yönteminin aksine “share wawe” yönteminde elastikiyet(kilopaskal) derecesi ne kadar yükse doku o kadar elastiktir. Böylece “Share wave” yönteminde sonoelastografide olan kullanıcı bağımlılığı sınırlaması ortadan kalkmaktadır(85).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2014 ile Eylül 2015 tarihleri arasında kliniğimizde, organa sınırlı PK tanısı nedeniyle RRP yapılan ve operasyon öncesi değerlendirmelerde potent olduğu bilinen 65 olgu prospektif çalışmamıza dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- RRP öncesi erektil disfonksiyon şikayeti olan olgular (IIEF-5 skoru ≤ 21),
- 70 yaşından büyük olgular,
- Penil travma, peyroni, penil deformitesi ve penil cerrahi öyküsü olan,
- Pelvik RT ve androjen deprivasyon tedavi öyküsü olan,
- Daha önceden antifibrinolitik veya uzun süreli steroid tedavi öyküsü olan,
- Önceden geçirilmiş penis, üretra veya radikal pelvik cerrahi öyküsü bulunan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Araştırma için etik kurul onamı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan alındı. Tüm hastalardan çalışmaya gönüllü olacaklarına dair yazılı onam alındı.

Tüm olguların yaş, operasyon öncesi sigara kullanım öyküsü, hiperlipidemi, diyabet mellitus, hipertansiyon gibi ek hastalık öyküleri kaydedildi. Tüm olguların operasyon öncesi ve sonrası (üçüncü ve altıncı ay) potens durumları, penis boyutları ve kavernoöz doku elastisite dereceleri prospektif olarak kaydedildi. Tüm olgularda uygulanan cerrahi teknik RRP idi. Olgular, RRP sırasında NVD’ nin korunmasına göre her iki tarafta siniri korunan (21 olgu), tek tarafta (sağ veya sol) siniri korunan (21 olgu) ve her iki tarafta sinir korunmayan (22 olgu) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sinir koruyucu yöntem uygulanan olgularda NVD’ nin diseksiyonu, Montorsi ve ark.(61) tarif ettiği gibi, “high anterior release” tekniği ile yapıldı. Hastalarda bazı durumlara göre NVD’nin korunup korunmamasına karar verildi.

RRP sırasında NVD’ nin korunmadığı durumlar:

- Operasyon öncesi MRG ile görüntüleme yapılan olgularda ekstrakapsüler invazyon veya NVD’ e yakın tümöral odak izlenen olgularda aynı taraf,
- Tanı sırasında TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisinde lateral apeks odaklarından alınan örneklerde PK saptanması veya biyopside herhangi bir

odaktan alınan örnekte Gleason derecenin 7'nin üzerinde olması durumunda aynı taraf,

- RRP esnasında endopelvik faysa açıldıktan sonra lateral pelvik faysa palpasyonu sırasında endürasyon saptanan olgularda ve ya endürasyon izlenmeyen fakat NVD' nin diseksiyonu sırasında NVD' nin prostata fikse olduğu izlenen olgularda aynı taraftaki NVD korunmadı.
- Yukarıdaki durumların iki tarafta da görülmesi halinde her iki taraftaki NVD korunmadı.

Tüm olgulara 18F üretral foley sonda RRP sonrası 14.günde alındı. Olguların patolojik spesmenleri incelendi ve hiçbir olguya adjuvan RT veya adjuvan hormonal tedavi gerek duyulmadığı için verilmedi.

Olguların erektil fonksiyonlarının incelenmesi

Tüm olguların operasyon öncesi (RRP'den 1 gün önce) potens durumları, ülkemizde en sık kullanılan form olan Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (International Index of Erectile Function=IIEF)-5 formunun Türkçe validasyonu ile değerlendirildi (86,87). Operasyon öncesi IIEF-5 skoru ≤ 21 olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Tüm olguların RRP sonrası üçüncü ve altıncı aydaki potens durumları yine aynı formla değerlendirildi.

Penis boyutu ölçümü

Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların RRP öncesi (RRP'den 1 gün önce) ve RRP' den 3 ve 6 ay sonrasında penis boyutları Wessells ve ark.(88) belirlediği kurallara bağlı kalarak ölçüldü. Buna göre supin pozisyonda uzanan hastanın flask haldeki penisine prepubik yağ dokunun parmak yardımıyla bastırılıp penise maksimum kontraksiyon uygulandıktan sonra pubo-penil cilt kavşağı ile glansın ucuna kadar ki mesafe ölçülerek kaydedildi. Tüm ölçümler tek kişi tarafından penis ile pubis arasındaki açı 90° iken yapıldı.

Kavernöz doku elastisite derecelerinin Penil sonoelastografi ile ölçülmesi

Tüm olguların penil kavernöz cisimlerinin operasyondan öncesi (RRP'den 1 gün önce) ve sonrası (3. ve 6.ay takiplerinde) elastisite dereceleri hastanın hakkında herhangi bir bilgiye sahip olmayan (operasyon öncesi mi? , sonrası mı? , sinir koruma durumu?) tek bir radyolog tarafından değerlendirildi. İnceleme için Logiq S7

Expert (GE Healthcare, Milwaukee, WI) cihazı ve 9L-D geniş bant, yüksek frekanslı lineer transducer kullanıldı. Olgular ilk önce B-mod US ile değerlendirildi. B-mod inceleme ile her iki korpus kavernozum transvers planda ayrı ayrı tanımlandıktan sonra aynı pozisyonda elastografi moduna geçildi. “Strain tip” sonoelastografi “real time” olarak gerçekleştirildi. Kantitatif olarak ölçümler alındı. Lineer prob ile radyolog tarafından korpus kavernozumlar üzerine manuel olarak hafif kompresyonlar uygulanarak değerlendirildi. Korpus kavernozumlara uygulanacak basıncın şiddeti sonoelastografi ekranındaki kalite ölçüğü göstergesine(strain indeks) göre ayarlandı. US kılavuz hattının transvers kesitte tunika albugenia’dan geçecek şekilde tasviri daire çizilerek her iki korpus kavernozumun ayrı ayrı ortalama elastisite derecesi ölçüldü. Elastisite derecesi; renk (yumuşak alanlar için kırmızı, sert alanlar için mavi/mor renk) ile ölçüm modu olduğu halde cihazın belirlediği elastografik elastisite skorlarına göre 0 ile 5 arasındaki rakamsal değere (0= yumuşak, 5= sert) göre objektif olarak ölçüldü.

Mevcut literatürde bu alanda çalışma olmadığı için bu çalışmaya başlanılmadan önce RRP öyküsü olan 42 ve ED dışı herhangi bir nedenle üroloji polikliniğine başvuran sağlıklı 38 gönüllü olmak üzere toplamda 80 kişi üzerinde sonoelastografik inceleme yapıldı. RRP öyküsü olan olgulardaki(ortalama yaş: 64) ortalama penil elastisite skoru 2.9 ± 0.4 iken, sağlıklı gönüllülerde(ortalama yaş: 35) bu değer 0.8 ± 0.2 idi ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü($p=0.001$). Ayrıca ölçümler yapılırken hem sağ ve sol kavernöz dokuların, hem de her iki taraftaki radiks, corpus ve corona penis seviyelerindeki elastisite skorları ayrı ayrı kaydedildi. Her iki taraf arasında ve penisin ayrı seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi($p>0.05$).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS for windows” 20.0 paket programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları belirlemede t-test, ANOVA, Chi-Square, Kruskal-Wallis ve Post Hoc testleri kullanıldı. Operasyon öncesi, operasyon sonrası üçüncü ve altıncı ay zamanları arasındaki IIEF-5 skoru, penis boyu ve kavernöz doku elastisite derecelerindeki değişiklikler Friedman testi ile değerlendirildi. Tüm olguların sol ve sağ kavernöz doku elastisite dereceleri arasındaki farklılıklar Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi. Elastisite dereceleri ile IIEF-5 skoru

ve penis boyutları arasındaki korelasyon Spearman's Rho testi ile değerlendirildi. P değeri için <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Tüm olgular RRP esnasında NVD'in korunup korunmamasına göre 3 gruba ayrıldı. Buna göre 21(%32,4) olguda her iki tarafta NVD korunurken, 22 (%33,8) olguda tek tarafta (sağ veya sol) NVD korundu. Geriye kalan 22 (%33,8) olguda ise her iki tarafta da NVD korunmadı. Tüm olgularda ortalama yaş 58.1 ± 5.7 , RP öncesi ortalama PSA düzeyi 6.7 ± 1.1 idi. Her 3 grup yaş, operasyon öncesi total testesteron düzeyi, operasyon öncesi sigara kullanım öyküsü, hiperlipidemi, diyabet mellitus, hipertansiyon gibi ek hastalık öyküleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği görüldü. Ayrıca RRP öncesi IIEF-5 skoru, penis boyutu, sol ve sağ kavernoöz doku elastisite dereceleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmediği görüldü. Tüm değerler tablo 6'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 6: Her 3 grubun RRP öncesi yaş, ek hastalık öyküleri, total testesteron düzeyleri, IIEF-5 skoru, elastisite dereceleri ve penis boyları açısından karşılaştırılması

	Her iki tarafta sinir korunmayan (n=22)	Tek tarafta siniri korunan (n=22)	Her iki tarafta siniri korunan (n=21)	p değeri
Yaş Ortalama $\pm$ Std sapma (minimum-maksimum)	$58,8 \pm 7,1$ (40-65)	$57,8 \pm 4,2$ (50-65)	$57,5 \pm 5,4$ (47-65)	0,223
RRP öncesi total testesteron düzeyi-ng/mL, ortalama $\pm$ std sapma	$379,4 \pm 54,3$	$385,7 \pm 71,8$	$402,3 \pm 70,8$	0,507
RRP öncesi sigara kullanan olgular (%)	9 (40,9)	10 (45,5)	8 (38,1)	0,885
Hiperlipidemi öyküsü olan olgular (%)	4 (18,2)	3 (13,6)	3 (14,2)	0,98
Diabetes Mellitus öyküsü olan olgular (%)	6 (27,3)	4 (18,2)	8 (38,1)	0,345
Hipertansiyon öyküsü	5 (22,7)	4 (18,2)	5 (23,8)	0,932

olan olgular(%)				
RRP öncesi IIEF-5 skoru	23,1±1,1	23,4±0,9	23,5±1,1	0,54
Ortalama ±std sapma (minimum-maksimum)	(22-25)	(22-25)	(22-25)	
RRP öncesi sol kavernöz doku elastisite derecesi	1,26±0,5	1,1±0,3	1,1±0,4	0,36
Ortalama±std sapma (minimum-maksimum)	(0,7- 2,4)	(0,5- 1,7)	(0,8-2)	
RRP öncesi sağ kavernöz doku elastisite derecesi	1,25±0,4	1,18±0,3	1,2±0,4	0,86
Ortalama±std sapma (minimum-maksimum)	(0,7-2,5)	(0,8-1,9)	(0,8- 2,4)	
RRP öncesi penis boyu-mm	135 ± 15,5	132,8± 12,2	133±10,3	0,82
Ortalama ± std sapma (minimum-maksimum)	(108-165)	(104-158)	(116-155)	

Ayrıca her 3 gruptaki olguların sol ve sağ kavernöz dokularının elastisite dereceleri arasındaki farklılık Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi ve hiçbir grupta RRP öncesi, RRP sonrası üçüncü ay ve altıncı aylarda sağ ve sol kavernöz dokular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği görüldü(tablo 7, 8, 9).

Tablo 7: Tüm gruplarda RRP öncesi sol ve sağ kavernöz doku elastisite dereceleri

Gruplar		Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p Değeri
Her iki tarafta sinir korunmayan (n=22)	Sol kavernöz doku	1,26	0,53	0,7	2,4	0,79
	Sağ kavernöz doku	1,25	0,42	0,7	2,5	
Tek tarafta siniri	Sol kavernöz doku	1,1	0,31	0,5	1,7	

korunan (n=22)	Sağ kavernöz doku	1,18	0,32	0,8	1,9	0,26
Her iki tarafda siniri korunan (n=21)	Sol kavernöz doku	1,11	0,37	0,8	2	0,16
	Sağ kavernöz doku	1,2	0,38	0,8	2,4	

Tablo 8: Tüm gruplarda RRP sonrası üçüncü ayda sol ve sağ kavernöz doku elastisite dereceleri

Gruplar		Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	<i>p</i> Değeri
Her iki tarafda sinir korunmayan n=22	Sol kavernöz doku	2,66	0,71	1,7	4,1	0,62
	Sağ kavernöz doku	2,68	0,57	1,9	3,7	
Tek tarafda siniri korunan n=22	Sol kavernöz doku	1,33	0,25	0,8	1,8	0,3
	Sağ kavernöz doku	1,17	0,27	1	1,9	
Her iki tarafda siniri korunan n=21	Sol kavernöz doku	1,22	0,38	0,9	2	0,41
	Sağ kavernöz doku	1,29	0,31	1	2,1	

Tablo 9: Tüm gruplarda RRP sonrası altıncı ayda sol ve sağ kavernöz doku elastisite dereceleri

Gruplar		Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	<i>p</i> Değeri
Her iki tarafda sinir korunmayan n=22	Sol kavernöz doku	2,64	0,7	1,8	4	0,56
	Sağ kavernöz doku	2,61	0,57	1,6	3,7	

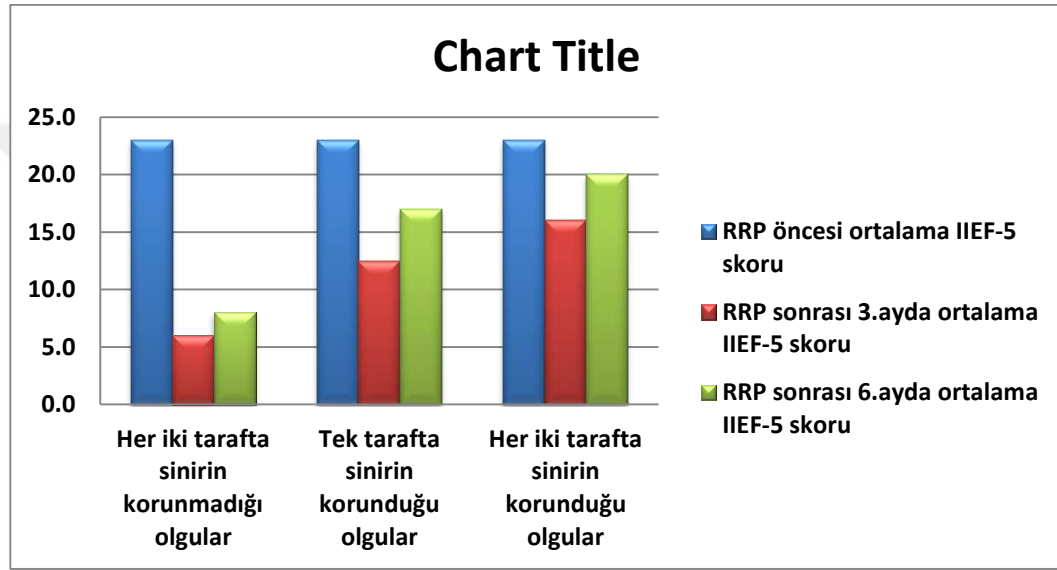
Tek tarafta siniri korunan n=22	Sol kavernöz doku	1,31	0,2	1	1,8	0,14
	Sağ kavernöz doku	1,4	0,23	1	1,8	
Her iki tarafta siniri korunan n=21	Sol kavernöz doku	1,24	0,33	0,8	2	0,31
	Sağ kavernöz doku	1,27	0,25	0,9	2	

Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonraki takiplerindeki (üçüncü ve altıncı ay) IIEF-5 skorları Friedman testi ile karşılaştırıldı. Her iki tarafta siniri korunmayan RRP olgularında RRP öncesi, RRP sonrası üçüncü ay ve altıncı ay ortalama IIEF-5 skorları sırasıyla 23,1, 6,3 ve 7,1 olarak saptandı. Tek tarafta siniri korunan olgularda ise IIEF-5 skorları sırasıyla 23,4, 13,2 ve 17,7 olduğu görüldü. Her iki tarafta siniri korunan olgularda ise RRP öncesi ortalama IIEF-5 skoru 23,5 iken, RRP sonrası üçüncü aydaki kontrollerinde 15,2, altıncı aydaki kontrollerinde ise 19,2 olarak saptandı. Veriler tablo 10 ve şekil 4.1’de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 10: Olguların RRP öncesi ve sonrası(3. ve 6.ay) takiplerindeki IIEF-5 skorları

	Her ikitarafta sinir korunmayan (n=22)	Tek tarafta siniri korunan (n=22)	Her iki tarafta siniri korunan (n=21)
RRP öncesi IIEF-5 skoru	23,1±1,1 (22-25)	23,4±0,9 (22-25)	23,5±1,1 (22-25)
Ortalama±Std sapma (minimum-maksimum)			
RRP sonrası 3.ay IIEF-5 skoru	6,3±1,2 (5- 9)	13,2±3,8 (7- 18)	15,2±3,2 (9-20)
Ortalama±Std sapma (minimum-			

maksimum)			
RRP sonrası 6.ay IIEF-5 skoru Ortalama±Std sapma (minimum- maksimum)	7,1±1,6 (6-11)	17,7±3,5 (10-23)	19,2±2,9 (14- 24)



Şekil 4.1: Grupların RRP öncesi ve sonrasındaki (üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde ortalama IIEF-5 skorlarındaki değişim

Ayrıca IIEF-5 skoruna göre şiddetli(5-7), orta(8-11), hafif-orta(12-16), hafif(17-21) ve ED yok(22-25) olarak 5 kategoriye ayrıldığında RRP sonrası üçüncü ayda her iki tarafta sinir korunmayan gruptaki hastaların tamamında şiddetli ve orta derecede ED vardı. Her 3 gruptaki olguların dönemlere göre IIEF-5 skorlarına göre ED dereceleri tablo 11’de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 11: Olguların RRP öncesi ve sonrası(3. ve 6.ay) takiplerindeki IIEF-5 skorlarına göre ED dereceleri

	RRP sonrası 3.ay			RRP sonrası 6.ay		
IIEF-5 skoru	Her iki tarafta sinirin korunmaya n (22 olgu)	Tek tarafta sinirin korunmaya n (22 olgu)	Her iki tarafta siniri korunan (21 olgu)	Her iki tarafta sinirin korunmaya n (22 olgu)	Tek tarafta sinirin korunmaya n (22 olgu)	Her iki tarafta siniri korunan (21 olgu)
5-7	17(%77)	1(%5)		7(%32)		
8-11	5(%23)	8(%36)	3(%14)	14(%63)	1(%5)	
12-16		6(%27)	11(%52)	1(%5)	8(%36)	4(%19)
17-21		7(%32)	7(%33)		9(%41)	12(%57)
22-25					4(%18)	5(%24)

Her iki tarafta siniri korunmayan olgularda RRP öncesi skora göre RRP sonrası 3.ay IIEF-5 skorlarındaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi($p=0,0001$). RRP sonrası altıncı aydaki ortalama IIEF-5 skorunun RRP sonrası üçüncü aydaki ortalama IIEF-5 skoruna göre bir miktar artmış olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü($p=0,06$). Ayrıca RRP sonrası altıncı ayda ortalama IIEF-5 skorunda (7,1) artış olsa da halen RRP öncesi ortalama IIEF-5 skoruna (23,1) göre daha düşüktü ($p=0,001$). Bu değişiklikler tablo 12’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Tek tarafta siniri korunan olgularda da RRP sonrası 3.ayda izlenen ortalama IIEF-5 skorları RRP öncesi skora göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı belirlendi($p=0,0001$). Ancak her iki tarafta siniri korunmayan olgulardan farklı olarak bu grupta RRP sonrası üçüncü aydaki ortalama IIEF-5 skoruna (13,2) göre RRP sonrası altıncı aydaki ortalama IIEF-5 skorunda (17,7) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p=0,003$). Ayrıca RRP sonrası altıncı ayda ortalama IIEF-5 skorunun (17,7) RRP öncesi ortalama IIEF-5 skoruna (23,4) göre halen daha düşük olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü($p=0,006$). Her iki tarafta siniri korunan olgularda da RRP sonrası 3.ayda izlenen ortalama IIEF-5 skorları (15,2) RRP öncesi skora (23,5) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi($p=0,0001$). Bu grupta da RRP sonrası üçüncü aydaki ortalama IIEF-5 skoruna göre RRP sonrası altıncı aydaki ortalama IIEF-5 skorunda (19,2) istatistiksel olarak anlamlı bir artış

olduğu görüldü($p=0,006$). Ayrıca RRP sonrası altıncı ayda ortalama IIEF-5 skorunun (19,2) RRP öncesi ortalama IIEF-5 skoruna(23,5) göre halen daha düşük olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü($p=0,006$). Tüm bu değişiklikler tablo 12’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 12: Tüm gruplarda RRP öncesi ve sonrası(3. ve 6.ay) takiplerinde IIEF-5 skorlarındagörülen değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

IIEF-5 skorundaki değişiklikler	Her iki tarafta sinir korunmayan (n=22)	Tek tarafta siniri korunan (n=22)	Her iki tarafta siniri korunan (n=21)
RRP öncesi ve RRP sonrası 3.ay arasında görülen fark	*0,0001	*0,0001	*0,0001
RRP öncesi ve RRP sonrası 6.ay arasında görülen fark	*0,001	*0,006	*0,006
RRP sonrası 3 ve 6.ay arasında görülen fark	0,06	*0,003	*0,006

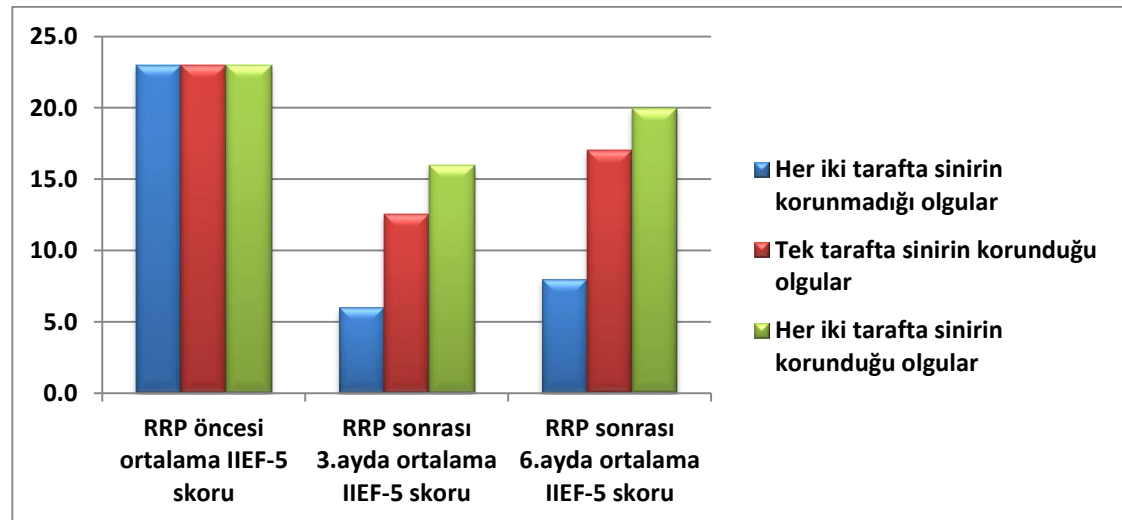
*istatistiksel olarak anlamlı

RRP sonrası üçüncü ve altıncı aylarda gruplar arasında görülen IIEF-5 skor farklılıkları non-parametrik testler ile değerlendirildi. RRP öncesi her 3 grubun ortalama IIEF-5 skorları arasında anlamlı fark izlenmezken, RRP sonrası 3. ve 6.ayda her iki tarafta sinir korunmayan grubunortalama IIEF-5 skorudiğer 2 grubun ortalama IIEF-5 skorundan daha düşüktü(tüm karşılaştırmalar için $p=0.0001$). Buna rağmen tek ve her iki tarafta sinir korunan olgular arasında ortalama IIEF-5 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(RRP sonrası 3.ay için $p=0.9$, 6.ay için $p=0,98$). Bu farklılıkların ayrıntılı istatistiksel incelemesi tablo 13 ve şekil 4.2’de gösterildi.

Tablo 13:RRP öncesi ve sonrası (üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde grupların ortalama IIEF-5 skorlarınaışısından birbirleriyle ayrı karşılaştırılması

Karşılaştırılan gruplar	RRP sonrası 3.ay IIEF-5 skorları	P değeri	RRP sonrası 6.ay IIEF-5 skorları	P değeri
Her iki tarafta sinirin korunmadığı olgular	6,3±1,2	*0.0001	7,1±1,6	*0.0001
Tek tarafta sinirin korunduğu olgular	13,2±3,8		17,7±3,5	
Her iki tarafta sinirin korunmadığı olgular	6,3±1,2	*0.0001	7,1±1,6	*0.0001
Her iki tarafta sinirin korunduğu olgular	15,2±3,2		19,2±2,9	
Tek tarafta sinirin korunduğu olgular	13,2±3,8	0,9	17,7±3,5	0,98
Her iki tarafta sinirin korunduğu olgular	15,2±3,2		19,2±2,9	

**istatistiksel olarak anlamlı*



Şekil 4.2: Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonrasında(üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde ortalama IIEF-5 skorlarına göre karşılaştırılması

Olguların RRP öncesi ve RRP sonrası (üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde penis boylarında görülen değişiklikler non-parametrik ve Friedman testleri ile değerlendirildi. Her 3 grubun RRP öncesi, RRP sonrası 3. ve 6. aydaki ortalama penis boyları tablo 14’ de gösterilmiştir.

Tablo 14: Tüm olgularda takip dönemlerine göre penis boyutları

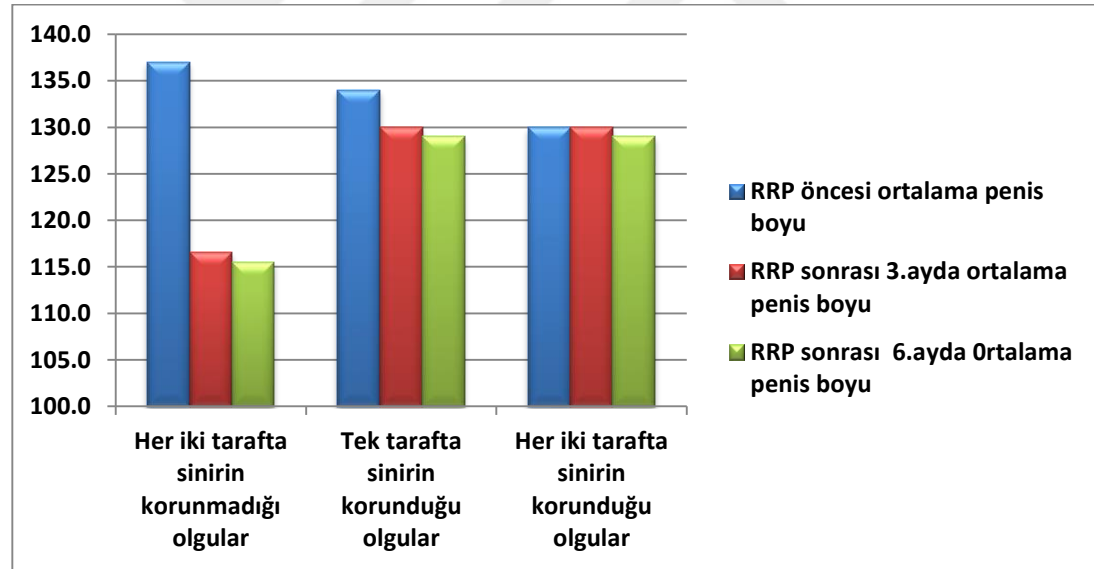
Gruplar	Takip dönemleri	Ortalama mm	Standart sapma	Minimum Mm	Maksimum mm
Her iki tarafta sinir korunmayan n=22	RRP öncesi	135	15,5	108	165
	RRP sonrası 3.ayda	120,5	14	100	157
	RRP sonrası 6.ayda	118,8	14	100	157
Tek tarafta siniri korunan n=22	RRP öncesi	132,8	12,2	104	158
	RRP sonrası 3.ayda	129,2	11,4	103	150
	RRP sonrası 6.ayda	128,3	11,5	103	148
Her iki tarafta siniri korunan n=21	RRP öncesi	132,8	10,3	116	155
	RRP sonrası 3.ayda	129,9	9,7	112	150
	RRP sonrası 6.ayda	129,2	9,4	112	149

Buna göre her iki tarafta sinirin korunmadığı olgularda RRP öncesi ile RRP sonrası üçüncü ay arasında ve RRP öncesi ile RRP sonrası altıncı ay arasında görülen penis kısalmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.0001$) belirlenirken RRP sonrası üç ile altıncı aylar arasında görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$).Ancak tek tarafta ve her iki tarafta siniri korunan olgularda RRP öncesi ile RRP sonrası üçüncü ay,RRP öncesi ile RRP sonrası altıncı ay ve RRP sonrası üç ile altıncı aylar arasında görülenpenis boylarındaki kısaltmaların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Bu değişiklikler ayrıntılı olarak tablo 15 ve şekil 4.3’ de incelendi.

Tablo 15: Tüm olgularda RRP öncesi ve sonrası(3. ve 6.ay) takiplerinde ortalama penis boyunda görülen değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Penis boyunda değişiklikler	Her iki tarafta sinir korunmayan (n=22)	Tek tarafta siniri korunan (n=22)	Her iki tarafta siniri korunan (n=21)
RRP öncesi ve RRP sonrası 3.ay arasında görülen fark	*0.001	>0.05	>0.05
RRP öncesi ve RRP sonrası 6.ay arasında görülen fark	*0.0001	>0.05	>0.05
RRP sonrası 3 ve 6.ay arasında görülen fark	>0.05	>0.05	>0.05

*istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.3: Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonrası(üçüncü ve altıncı ay) takip dönemlerindeki ortalama penis boyları

Üçüncü ay ve altıncı ayda gruplar penis boyuna göre PostHoc testi ile karşılaştırıldı. Veriler değerlendirildiğinde her iki tarafta siniri korunmayan olgular ile her iki tarafta sinirin korunduğu olgular penis boyu açısından karşılaştırıldığında; RRP sonrası üçüncü ve altıncı aydaki ortalama penis boyunun her

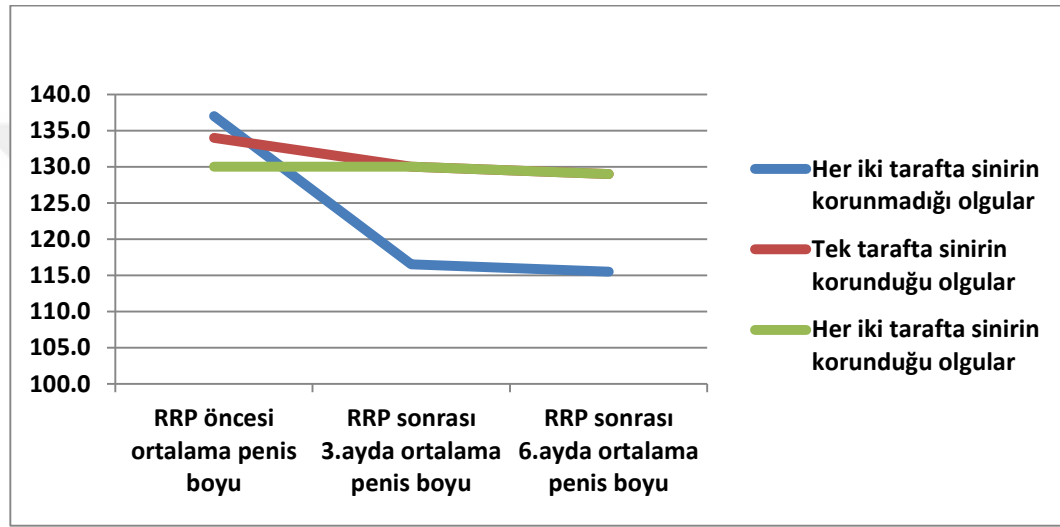
iki tarafta sinir korunmayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü(3.ayda $p=0.039$, 6.ayda $p=0.017$). Her iki tarafta siniri korunmayan olgular ile tek tarafta siniri korunan olgular arasında 3.ayda penis boyunda istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark izlenirken($p=0,048$), 6.ayda bu farkın daha da arttığı ve istatistiksel olarak daha da anlamlı hale geldiği görüldü($p=0,03$). Öte yandan tek tarafta siniri korunan olgular ile her iki tarafta siniri korunan olgular arasında ortalama penis boyu açısından hem RRP sonrası 3.ay hem de 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu veriler tablo 16 ve şekil 4.4’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 16: Her 3 gruptaki olguların RRP sonrası(üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde ortalama penis boylarının istatistiksel karşılaştırılması

Karşılaştırılan gruplar	RRP sonrası 3.ayda penis boyu (mm) Ortalama+Std sapma	Ortalama fark(mm)	P değeri	RRP sonrası 6.ayda penis boyu (mm) Ortalama+Std sapma	Ortalama fark(mm)	P değeri
Her iki tarafta sinirin korunmadığı olgular	120,5±14	-8,68	*0,048	118,8±14	-9,45	*0.03
Tek tarafta sinirin korunduğu olgular	129,2±11,4			128,3±11,5		
Her iki tarafta sinirin korunmadığı olgular	120,5±14	-9,31	*0.039	118,8±14	-10,37	*0.017
Her iki tarafta sinirin korunduğu olgular	129,9±9,7			129,2±9,4		
Tek tarafta sinirin korunduğu olgular	129,2±11,4	-0,63	1	128,3±11,3	-0,92	1

olgular						
Her iki tarafta sinirin korunduğu olgular	129,9±9,7			129,2±9,4		

*istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.4: Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonrası (üçüncü ve altıncı ay) takip dönemlerindeki ortalama penis boylarındaki değişim

Her iki tarafta sinirin korunmadığı olgularda RRP sonrası 3.ayda RRP öncesine göre 2 olguda penis boyunda değişiklik izlenmezken, 3 olguda ≤ 5 mm, 5 olguda 6-10mm, 3 olguda 11-15mm, 4 olguda ise >20 mm kısıalma izlendi. Aynı grupta RRP sonrası 6.ayda ise tüm olgularda penis boyunda kısılmanın gerçekleştiği izlendi. Tek tarafta sinirin korunduğu olgularda ise RRP sonrası 3.ayda sadece 1 olguda hiç kısıalma izlenmezken, hiçbir olguda 15 mm' den daha fazla kısıalma olmadığı belirlendi. Her iki tarafta sinirin korunduğu grupta ise 3 olguda penis boyunda değişiklik izlenmezken, hiçbir olguda 10mm'den daha fazla kısıalma görülmedi. Her 3 grupta RRP öncesi ve sonrası (3.ve 6.ay) penis boyundaki değişimler ayrıntılı olarak tablo 17'de gösterildi.

Tablo 17: Her 3 gruptaki olguların takip dönemleri arasındaki penis boylarındaki değişim

	RRP öncesi –RRP sonrası 3.ay			RRP öncesi -RRP sonrası 6.ay		
	Her iki tarafta sinirin korunmayan(22 olgu)	Tek tarafta sinirin korunmayan(22 olgu)	Her iki tarafta siniri korunan(21 olgu)	Her iki tarafta sinirin korunmayan(22 olgu)	Tek tarafta sinirin korunmayan(22 olgu)	Her iki tarafta siniri korunan(21 olgu)
Kısalma yok	2(%9)	1(%4,5)	3(%14,5)		1(%4,5)	1(%5)
≤5mm kısalma	3(%14)	15(%68,5)	15(%71)	3(%14)	13(%59)	14(%66)
6-10 mm kısalma	5(%22,5)	5(%22,5)	3(%14,5)	5(%22,5)	7(%32)	6(%29)
11-15 mm kısalma	3(%14)	1(%4,5)		4(%18)	1(%4,5)	
16-20 mm kısalma	5(%22,5)			6(%27,5)		
>20mm kısalma	4(%18)			4(%18)		

Olguların RRP öncesi ve RRP sonrası (üçüncü ve altıncı ay) takiplerinde penil kavernöz doku elastisite dereceleri penisin radiks seviyesinde hem sol hem de sağ kavernöz doku olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi. Daha önce her 3 gruptaki olguların sol ve sağ kavernöz doku elastisite dereceleri ayrı ayrı ölçüldüğünde; RRP öncesi, RRP sonrası üçüncü ay ve altıncı aylarda sol ve sağ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği görüldü (tablo 7, 8, 9). Bu nedenle daha kolay anlaşılabilmesi açısından takip süreleri arasındaki elastisite dereceleri sadece sol kavernöz dokunun elastisite verileri kullanılarak belirtildi.

Her iki tarafta siniri korunmayan olgularda sol kavernöz doku elastisite derecesi ortalama 1.26 ± 0.53 iken, RRP sonrası takiplerde üçüncü ayda 2.66 ± 0.71 , altıncı ayda ise 2.64 ± 0.7 olduğu belirlendi. Tek tarafta siniri korunan grupta ise sol

kavernöz doku elastisite dereceleri sırasıyla 1.1 ± 0.31 , 1.33 ± 0.25 ve 1.31 ± 0.2 olduğu görüldü. Her iki tarafta siniri korunan grupta ise sol kavernöz doku elastisite dereceleri sırasıyla 1.11 ± 0.37 , 1.22 ± 0.38 ve 1.24 ± 0.33 idi. Her 3 grupta ve her 3 takip döneminde izlenen sol kavernöz doku elastisite dereceleri ayrıntılı olarak tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18: Tüm grupların her 3 takip dönemindeki sol kavernöz doku elastisite dereceleri

Gruplar	Takip dönemleri	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Her iki tarafta sinir korunmayan n=22	RRP öncesi	1,26	0,53	0,7	2,4
	RRP sonrası 3.ayda	2,66	0,71	1,7	4,1
	RRP sonrası 6.ayda	2,64	0,7	1,8	4
Tek tarafta siniri korunan n=22	RRP öncesi	1,1	0,31	0,5	1,7
	RRP sonrası 3.ayda	1,33	0,25	0,8	1,8
	RRP sonrası 6.ayda	1,31	0,2	1	1,8
Her iki tarafta siniri korunan n=21	RRP öncesi	1,11	0,37	0,8	2
	RRP sonrası 3.ayda	1,22	0,38	0,9	2
	RRP sonrası 6.ayda	1,24	0,33	0,8	2

Her iki tarafta sinir korunmayan grupta RRP öncesi dönem ile RRP sonrası üçüncü ay, RRP öncesi dönem ile RRP sonrası altıncı ay arasındaki kavernöz doku elastisite derecelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken (sırasıyla $p=0.0001$ ve $p=0.0001$), RRP sonrası üçüncü ay ile altıncı ay arasında görülen kavernöz doku elastisite derecelerindeki anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görüldü. Ayrıca tek tarafta ve her iki tarafta siniri korunan olgularda ise her 3 takip döneminde elastisite derecelerinde görülen tüm değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$) görüldü. Ayrıntılar tablo 19’de gösterildi.

Tablo 19: Tüm gruplarda sol kavernöz doku elastisite derecelerinin RRP öncesi ve sonrası takip dönemleri arasındaki görülen değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Kavernöz doku elastisite derecelerindeki değişiklikler	Her iki tarafta sinir korunmayan n=22	Tek tarafta siniri korunan n=22	Her iki tarafta siniri korunan n=21
RRP öncesi ve RRP sonrası 3.ay arasında görülen	*0,0001	>0,05	>0,05
RRP öncesi ve RRP sonrası 6.ay arasında görülen	*0,0001	>0,05	>0,05
RRP sonrası 3 ve 6.ay arasında görülen	0,96	>0,05	>0,05

*istatistiksel olarak anlamlı

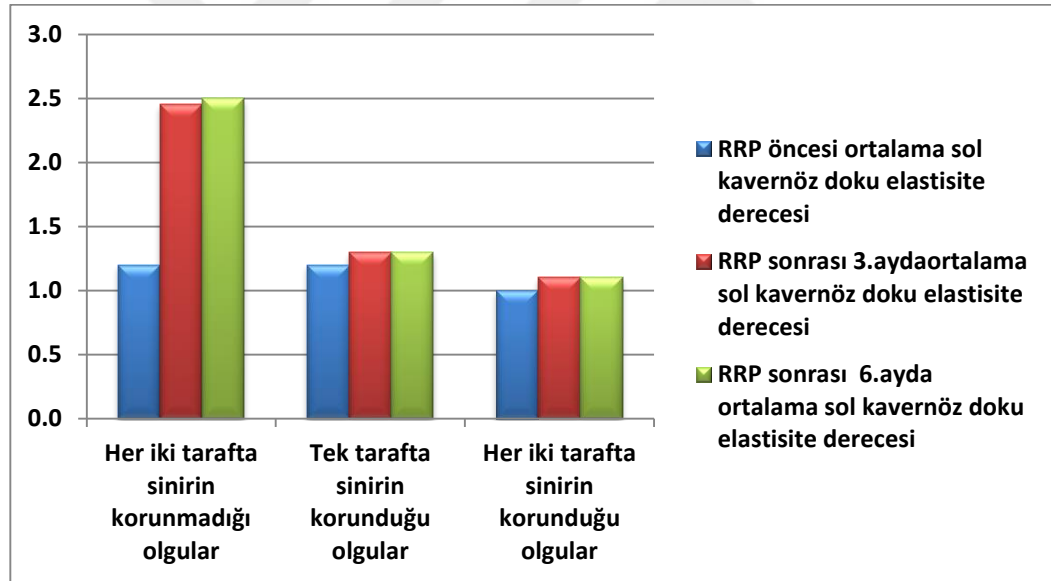
Her iki tarafta siniri korunmayan grupta RRP sonrası üçüncü ve altıncı aydaki sol kavernöz dokunun ortalama elastisite derecesi tek tarafta ve iki tarafta siniri korunan olgulara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü. Tek tarafta ve her iki tarafta sinirin korunduğu gruplar karşılaştırıldığında, RRP sonrası üçüncü ve altıncı aydaki kavernöz doku elastisite dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmediği görüldü. Ayrıntılar tablo 20 ve şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 20: Grupların RRP sonrası üç ve altıncı aydaki sol kavernöz doku elastisite derecelerinin istatistiksel karşılaştırılması

Karşılaştırılan gruplar	RRP sonrası 3.ayda sol kavernöz doku elastisite dereceleri Ortalama+Std sapma	P değeri	RRP sonrası 6.ayda sol kavernöz doku elastisite dereceleri Ortalama+Std sapma	P değeri
Her iki tarafta sinirin korunmadığı olgular	2,66±0,71	*0,0001	2,64±0,7	*0,0001
Tek tarafta sinirin korunduğu olgular	1,33±0,25		1,31±0,2	
Her iki tarafta sinirin korunmadığı olgular	2,66±0,71	*0,0001	2,64±0,7	*0,0001

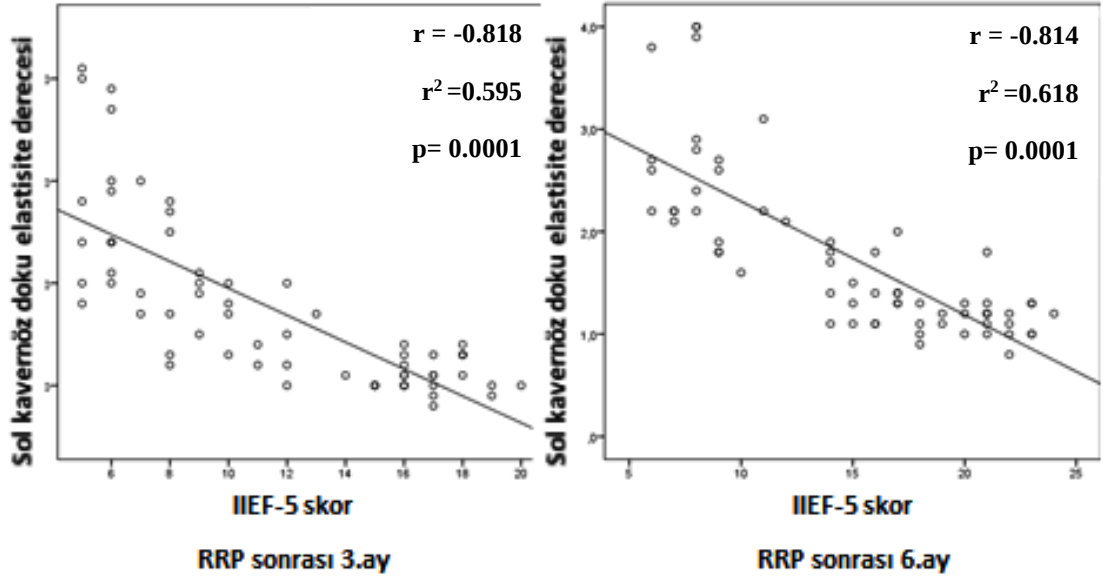
Her iki tarafta sinirin korunduğu olgular	1,22±0,38		1,24±0,33	
Tek tarafta sinirin korunduğu olgular	1,33±0,25	0,58	1,31±0,2	0,6
Her iki tarafta sinirin korunduğu olgular	1,22±0,38		1,24±0,33	

*istatistiksel olarak anlamlı

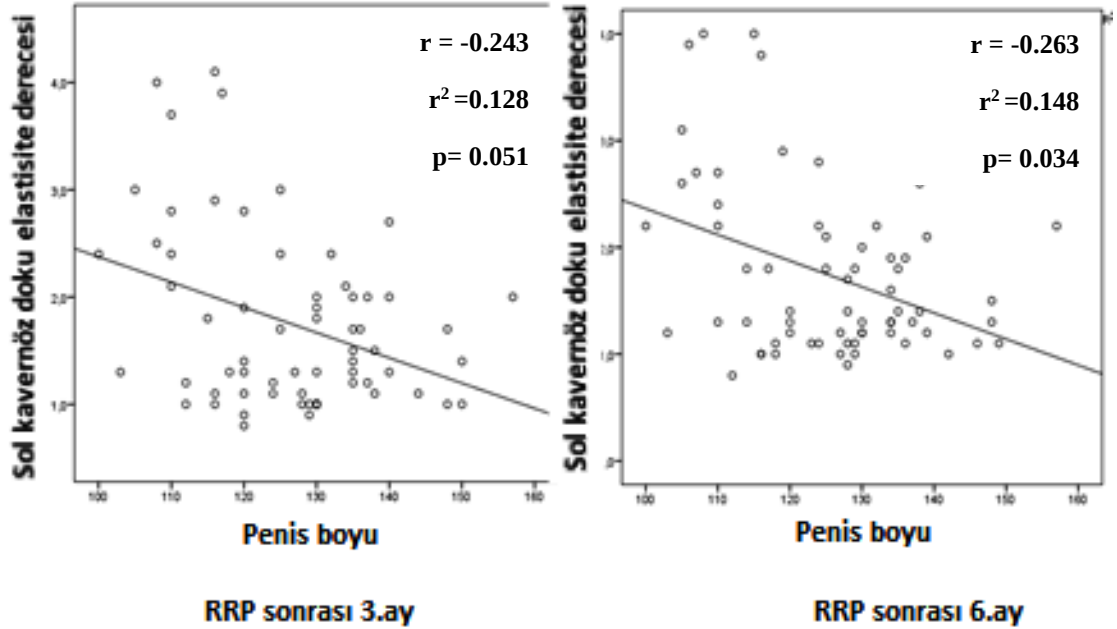


Şekil 4.5: Her 3 gruptaki olguların RRP öncesi ve sonrası (üçüncü ve altıncı ay) takip dönemlerindeki ortalama sol kavernöz doku elastisite derecelerindeki değişim

Elastisite dereceleri ile IIEF-5 skoru ve penis boyutları arasındaki korelasyon Spearman's Rho testi ile değerlendirildi. RRP sonrası hem 3.ay hem de 6.ayda elastisite dereceleri ile IIEF-5 skorları arasında negatif yönde güçlü korelasyon izlenirken (3.ay için $r=-0.818$, 6.ay için $r=-0.814$), penis boyu ile IIEF-5 skorları arasında ise negatif yönde daha zayıf ilişki olduğu görüldü (3.ay için $r=-0.243$, 6.ay için $r=-0.263$). Korelasyon analizleri Şekil 4.6 ve 4.7'de ayrıntılı olarak gösterildi.



Şekil 4.6: RRP sonrası üçüncü ve altıncı aylarda sol kavernöz doku elastisite derecesi ile IIEF-5 skorları arasındaki ilişki



Şekil 4.7: RRP sonrası üçüncü ve altıncı aylarda sol kavernöz doku elastisite derecesi ile penis boyu arasındaki ilişki

Operasyon öncesi elastisite derecelerini predikte eden faktörler logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Logistik regresyon analizine yaşı 60'ın

üzerinde olması,hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara kullanım öyküsünün bulunması,serum total testesteron düzeyi ve RRP öncesi IIEF-5 skoru gibi değişkenler alındı. Tek değişkenli analizlerde RRP öncesi elastisite derecesi ile ilişkili olduğu belirlenen hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon öyküsünün olması ve RRP öncesi IIEF-5 skoru gibi anlamlı olduğu görülen değişkenler, çok değişkenli analize alındı.Çok değişkenli analizde ise bu değişkenlerden sadece hiperlipidemi ve DM öyküsünün varlığının daha yüksek elastisite skoru (fibrozis lehine) ile ilişkili olduğu saptandı. Çok değişkenli analiz tablo 21’de gösterildi.

Tablo 21: Elastisite derecesi için çok değişkenli analiz

Değişkenler	β	%95 Güven aralığı	T	p değeri
Hipertansiyon öyküsü	-0,098	-0,299- 0,104	-0,968	0,337
RRP öncesi IIEF-5 skoru	-0,045	-0,114- 0,24	-1,31	0,193
Hiperlipidemi öyküsü	0,762	0,567-0,956	7,811	*0,0001
Diabetes Mellitus öyküsü	0,236	0,078-0,393	2,996	*0,004

**istatistiksel olarak anlamlı*

5.TARTIŞMA

Organa sınırlı PK tedavisinde halen altın standart tedavi RP'dir. Özellikle 1980'lerin sonuna doğru PSA taramalarının yaygınlaşması ile birlikte PK tanısı daha erken yaşlarda konulmaya başlanmıştır. Teşhis konulan hastaların daha da gençleşmesiyle birlikte normalde de görülen RP sonrası ED komplikasyonu bu yıllardan sonra daha da önemli hale gelmiştir. RP sonrası ED oranları cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen halen %90'lar gibi ciddi oranlara varmaktadır (2,52).Yüksek ED oranları nedeniyle özellikle genç PK olgularının RP tedavisini kabul etmediği bilinmektedir.RP sonrası görülen ve yaşam kalitesini etkileyen bir diğer problem ise RP sonrası gelişen penis boyundaki kısalmadır.İnsanlar üzerinde yapılmış birçok çalışmada RP sonrası penis boyunda anlamlı derecede kısalma olduğu ve özellikle NVD'in korunmadığı ve penisrehabilitasyonun uygulanmadığı olgularda bu kısalmanın daha anlamlı olarak izlendiği raporlanmıştır (74-76). Bu prospektif çalışmamızda RRP yapılan olguların potens durumu ve penis boylarındaki değişimlerini incelemenin yanında kavernoöz doku fibrozisini penil elastografi ile değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma RRP yapılan olgularda gelişebilecek olan kavernoöz doku fibrozisini değerlendirmede penil sonoelastografinin kullanılması hakkında literatürde ilk prospektif çalışma olacaktır.

Bilindiği üzere kavernoöz dokunun normal işlevini yerine getirebilmesi için fonksiyonel bir düz kas yapısının varlığına vebu yapıların çalışmasını kontrol eden vasküler ve sinir sistemine ihtiyaç vardır. Penisin yaklaşık %40'ı düz kas hücrelerinden oluşur(89). Birçok deneysel çalışmada NVD hasarı sonucukavernoözal cisimlerde hipoksi ve düz kas hücrelerinde apoptozis geliştiği gösterilmiştir (82,90,91). RP sırasında NVD başta olmak üzere nörovasküler yapıların hasarlanması sonucu kavernoöz cisimlerde hipoksi gelişir. Buna bağlı olarak ortamda TGF-β1 ve Endotelin-1gibi profibrotik ajanların artması, buna karşın PG-E1'in azalması ile kavernoöz dokuda düz kas atrofisi görülürken kollajen miktarı artar. Sonuç olarak kavernoöz cisim fibrozisi gelişir.Fibroze ek olarak nöral yapıların etkilenmesi sonucunda penisin uzun süre flask halde kalması penis kontraksiyonuna neden olur(82). Sonuç olarak vasküler ve nörolojik yapıların hasarından sonra

kavernöz cisimde görülen histo-morfolojik değişiklikler neticesinde RP sonrası potens kabiliyetinde azalma vepenis boyunda bir miktar kısalma izlenebilir.

Radikal prostatektomi sonrası kavernöz dokularda gelişen fibrozis ve apoptozisi değerlendirebilmek için histokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalar gibi pahalı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Tabidir ki insanda bu değerlendirmeleri yapabilmek için öncelikle kavernöz doku biyopsisi yapmak gerekir. Ancak bu işlem oldukça ağırlı, giriş yerinde fibrozis, kanama gibi komplikasyonlara neden olabilen ve hastalar tarafından kolaylıkla tolere edilemeyecek derecede invaziv ve pratik olmayan bir işlemdir. Geçmişte birçok çalışmada kavernöz dokuda fibrozisi ve apoptozisi gösterebilmek amacıyla TGF- β 1, Endotelin-1, fibronectin, HIF, alfa düz kas aktini, doku düz kas/ kollajen oranı ve kavernöz düz kas miktarını göstermeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda kavernöz dokuda kollajen depozitleri, TGF- β 1, Endotelin-1, fibronectin ve HIF birikimi, buna karşın alfa düz kas aktin miktarında ve kavernöz doku düz kas/ kollajen oranlarındaki azalmanın fibrozis ve apoptozise işaret edebileceği belirtilmiştir (77-79,82,90,91). Ancak tüm bu değerlendirmeleri yapabilmek için gerekli kitlelere ve teknik ekipmanları olan laboratuarlara sahip olmak gerekir. Biz bu çalışmada elastografi gibi basit, pratik, ucuz, kolay erişilebilir ve invaziv olmayan bir yöntemle kavernöz doku fibrozisini değerlendirilebilmeyi amaçladık.

Son yıllarda tiroid bezi, lenf nodları, meme, karaciğer, prostat ve testis gibi organlarda şüpheli kitleleri değerlendirmede sonoelastografinin kullanıldığı birçok çalışma yayınlanmıştır (8-12). Sonoelastografi ile doku elastisite derecesi değerlendirilir. Skarlı, fibrotik veya kanserli dokular daha az elastiktir. Sert olan alanlar elastografide daha koyu renge ve daha yüksek skora sahiptir. Bugüne kadar peniste elastografinin kullanılabileceğini gösteren sadece iki çalışma vardır (89,92). Bunlardan ilki 2012 yılında yayınlanan ve 74 peyronie hastasının değerlendirildiği çalışmadır (92). Bu çalışmada 64 hastada B-mod ultrason ile penil plak tespit edilmiştir. B-mod ultrasonunda penil plak saptanan tüm olgularda yapılan elastografide de lokal fibrotik aktivite (mavi renkli elastik olmayan alanlar) görülmüştür. Buna ek olarak B-mod ultrason ile plakların saptanamadığı geriye kalan 10 hastanın 5'inde elastografide lokal fibrotik aktivite saptanmıştır. Böylece B-

modultrasonografinin saptayamadığı peyronie hastalarında penil elastografinin faydalı olabileceği belirtilmiştir. Penil elastografi ile ilgili yayınlanan diğer çalışmada ise 40 sağlıklı gönüllüde kavernoöz cisimlerin hem transvers hem longitudinal kesitlerde elastografi ile elastisite dereceleri ölçülmüş ve bu değerlerin yaş ve total testesteron ile ilişkileri incelenmiştir(89). Bu çalışmada olguların her iki kavernoöz cismi(sol-sağ) birbirleriyle karşılaştırıldıklarında elastisite dereceleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir(sol kavernoöz cisim elastisite derecesi 22.3 ± 3.1 , sağ kavernoöz cisim elastisite derecesi 22.2 ± 3.5 , $p=0.47$). Ayrıca transvers ve longitudinal kesitlerde yapılan elastisite ölçümleri arasında da farklılık görülmemiş(transvers kesitte olguların ortalama elastisite skoru 22.2 ± 3.2 kPa, longitudinal kesitte ise 22.2 ± 3.5 , $p=0.81$). Ortalama elastisite derecelerinin yaş, serum testesteron ve östradiol seviyeleri ile korelasyonu incelendiğinde: hem transvers hem longitudinal hem de her iki kesitin elastisite derecelerinin ortalamasının yaş ile negatif yönde güçlü derecede ilişkili olduğu($p<0.01$), serum total testesteron düzeyi ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili olduğu($p<0.01$), serum östradiol seviyesi ile negatif yönde ilişkili olduğu($p<0.01$) saptanmıştır. Ancak bu çalışmada shear wave tip elastografinin kullanıldığı ve ölçümlerin kilopaskal birimi ile yapıldığı gözden kaçırılmamalıdır (bkz. Bölüm 2.4. Elastografi). Shear wave yöntemi ile yapılan ölçümlerde kilopaskal değeri ne kadar artarsa dokunun elastiklik derecesi o kadar artacaktır. Mevcut çalışmamızda elastisite derecelerini serbest el yöntemi ile ölçerek değerlendirdik. Bu nedenle kullandığımız skalada sertlik derecesi(0-5) ne kadar düşükse dokuyu o kadar yumuşak, ne kadar yüksekse dokuyu o kadar sert/ fibrotik olarak değerlendirdik.

Bu prospektif çalışmaya başlamadan önce elastografinin peniste kullanımı oldukça nadir olduğu için 80 gönüllü penil elastografi ile incelendi. Bu gönüllülerin 42'si daha önce RRP yapılmış olan, geri kalan 38'i ise ED dışı herhangi bir nedenle üroloji polikliniğine başvuran ve herhangi bir cerrahi öyküsü olmayan sağlıklı bireylerdi. RRP öyküsü olan olgulardaki(ortalama yaş: 64) ortalama penil elastisite skoru 2.2 ± 0.4 olarak ölçülürken, sağlıklı gönüllülerde(ortalama yaş: 35) bu değer 0.8 ± 0.2 idi ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü($p<0.001$). Ayrıca ölçümler yapılırken hem sağ ve sol kavernoöz dokuların, hem de her iki taraftaki radiks, corpus ve corona penis seviyelerindeki elastisite skorları ayrı ayrı

kaydedildi. Her iki taraf arasında(sağ-sol kavernöz cisim) ve penisin ayrı seviyelerindeki(radiks-corpus-corona) elastisite dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü($p>0.05$).

Çalışmamızda RRP öncesinde değerlendirilen ve RRP sonrası (3. ve 6.ay) kontrole çağrılan toplamda 65 hasta değerlendirildi. RRP öncesi ve takiplerde tüm hastalara serbest el yöntemi ile penis elastografisi yapılarak kavernöz cisimlerin elastisite düzeyleri, IIEF-5 formları ile ereksiyonbaşarıları ve penis boyları(flask halde) ölçülerek kaydedildi. Çalışmamızda RRP öncesi ve sonraki takiplerinde yapılan elastografik ölçümlerde olguların ortalama sağ ve sol kavernöz doku elastisite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü (bkz. tablo 7, 8, 9). Zhang ve ark.(89) yayınladığı çalışmada olguların sol ve sağ kavernöz cisimlerin transvers planda kaydedilen elastisite skorları arasında(sol trasnvers: 22.3 ± 3.1 kPa, sağ transvers: 22.2 ± 3.5 kPa, $p>0.05$) ve sol ve sağ kavernöz cisimleri longitudinal planda kaydedilen elastisite skorları arasında(sol longitudinal: 22.2 ± 3.5 kPa, sağ longitudinal: 22.2 ± 3.8 kPa, $p>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemişti. Aynı çalışmada tüm olguların ortalama transvers ve longitudinal plan elastisite skorları arasında da fark olmadığı raporlanmıştı(transvers planda 22.2 ± 3.2 kPa, longitudinal planda 22.2 ± 3.5 kPa, $p=0.817$).

Her 3 grupta RRP sonrasında ortalama elastisite skorlarında artma(fibrozis lehine) izlense de bu artışın sadece her iki tarafta siniri korunmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü(1.26 'dan 2.66 'ya, $p=0.0001$). Tek tarafta (1.1 'den 1.33 'e) ve her iki tarafta sinirin korunduğu grupta(1.11 'den 1.22 'ye) üçüncü aydaki elastisite skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü(her iki karşılaştırma için $p>0.05$) (bkz. Tablo 18 ve 19). Her 3 grupta da RRP sonrası üçüncü aydaki elastisite skorlarına göre RRP sonrası altıncı aydakielastisite skorlarında anlamlı bir değişiklik izlenmedi (her 3 grup için $p>0.05$).

Literatürde RP sonrası kavernöz doku fibrozisini hayvan modelinde değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Hannan ve ark.(79)kavernöz sinir hasarının penil fibrozis üzerinde etkisini değerlendirmişler.Bu çalışmada bilateral kavernöz siniri hasarlanan(10 adet rat kavernöz sinir hasarı sonrası 14.günde, 10 adet rat ise kavernöz sinir hasarı sonrası 30. günde değerlendirilmiş) ve kontrol(10 adet ratta sadece kavernöz sinir identifiye edilip sinire zarar verilmeden operasyon

sonlandırılmış) grupları karşılaştırılmış.Kontrol grubundaki ratlarda yalancı cerrahi sonrası kavernoöz doku kollajen/ düz kas oranının, bilateral kavernoöz sinir hasarı sonrası 14 ve 30.günde değerlendirilen ratlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir($p<0.05$). Buna karşılık 14 ve 30. günler arasındaki kollajen/ düz kas oranı açısından anlamlı farklılık olmadığı da raporlanmıştır. Aynı çalışmada western blot inceleme ile TGF- β 1 ile fibronektin düzeyleri de değerlendirilmiştir. Buna göre TGF- β 1 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken fibronektin düzeylerinin kavernoöz sinir hasarı sonrası 14. Günde değerlendirilen ratlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada 15 adet cerrahi sırasında bilateral kavernoöz sinir hasarı yapılan ve 15 adet kontrol grubu(sadece kavernoöz sinir identifiye edilip sinire zarar verilmeden operasyon sonlandırılmış) olmak üzere toplamda 30 adet rat kavernoöz doku fibrozisi açısından karşılaştırılmış(93). Her iki grupta 5'er adet rat operasyon sonrası 1, 4 ve 16. haftalarda karşılaştırılmış. Bu çalışmanın sonucuna göre operasyon sonrası 1. haftada her iki gruptaki ratlar arasında kavernoöz doku kollajen/düz kas oranları arasında fark izlenmezken, 4 ve 16.haftalarda bu oranın bilateral kavernoöz sinir hasarı yapılan gruptaki ratlarda daha yüksek olduğu görülmüş. Ferrini ve ark.(77)'nin çalışmasında yine ratlarda histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerle kollajen/düz kas oranı, kollajen tip3/ tip1 oranı, alfa düz kas aktin düzeyleri ile kavernoöz fibrozis değerlendirilmeye çalışılmış. Ratlar kontrol grubu(sadece kavernoöz sinir identifiye edilip sinire zarar verilmeden operasyon sonlandırılmış), bilateral kavernoöz sinir rezeksiyonu ve bilateral kavernoöz sinir rezeksiyonu+ vardenafil(30 mg/L) olmak üzere 3 gruba randomize edilmiş. Cerrahiden 45 gün sonra yapılan değerlendirmede bilateral kavernoöz sinir rezeksiyonu yapılan olgularda kollajen/ düz kas oranının diğer iki gruba göre daha yüksek($p<0.001$), alfa düz kas aktini düzeyinin daha düşük($p<0.001$) ve kollajen tip3/tip1 oranının daha düşük olduğu($p<0.01$) belirlenmiştir. Ayrıca kontrol grubu ile bilateral kavernoöz sinir rezeksiyonu+ vardenafil grupları karşılaştırıldığında; kollajen/ düz kas ve kollajen tip3/tip1 oranları açısından her iki grup arasında farkın olmadığı($p<0.05$), alfa düz kas aktini düzeylerinin ise kontrol grubunda daha yüksek($p<0.05$) olduğu raporlanmıştır. Tüm çalışmalardan anlaşılabacağı üzere kavernoöz sinir hasarı gerçekleşen olgularda morfolojik ve histolojik düzeyde kavernoöz doku fibrozisi gelişmesi kaçınılmaz bir

sonuçtur. Nitekim bizim çalışmamızda RP esnasında bilateral sinirin korunmadığı olgularda penis elastografisinde kavernöz dokularda artmış elastisite skoru(fibrozis lehine) saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızın diğer bir farkı karşılaştırma gruplarına her iki tarafta siniri korunan olgulara ek olarak tek taraflı siniri korunan olgularda dâhil edilmiştir. Yapılan değerlendirmeler neticesinde tek tarafta ve her iki tarafta siniri korunan olguların benzer kavernöz cisim elastisite skorları gözlemlenmiştir.

Olgularımızda RRP sonrası 3.ayda her 3 grupta IIEF-5 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü (her 3 grup için $p=0.0001$). Ancak gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında ortalama IIEF-5 skorundaki bu düşüş her iki tarafta sinirin korunmadığı olgularda daha belirgindi (bkz. tablo 11). Üçüncü aya göre altıncı aydaki kontrollerde her 3 grubun ortalama IIEF-5 skorlarında yükselmeler olduğu görüldü. Ancak bu artış her iki tarafta sinirin korunmadığı olgularda istatistiksel olarak anlamsız iken(6.3'den 7.1'e, $p=0.06$), tek tarafta siniri korunan(13.2'den 17.7'e, $p=0.003$) ve her iki tarafta da siniri korunan(15.2'den 19.2'ye, $p=0.006$) olgularda bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü(bkz. tablo 11 ve 12). Ayrıca takiplerde hem üç hem altıncı ayda tek tarafta siniri korunan olgular ile iki tarafta siniri korunan olgulardaki ortalama IIEF-5 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmediği görüldü(RRP sonrası üçüncü ayda $p=0.9$, altıncı ayda $p=0.98$). Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm RRP yapılan olgularda IIEF-5 skorunun RRP sonrası dönemde azaldığı ancak her iki tarafta da sinirin korunmadığı olgularda bu düşüşün daha belirgin olduğu, takiplerde üçüncü aydan sonra her iki veya tek tarafta sinirin korunduğu olgularda IIEF-5 skorlarında anlamlı artış olduğu ancak her iki tarafta da sinirin korunmadığı olgularda ise IIEF-5 skorunda anlamlı bir düzelme olmadığı izlenmiştir.

Quinlan ve ark. 1991 yılında yayınladıkları çalışmalarında 503 RP yapılan hasta değerlendirilmiştir(66). En az 18 ay takip süresi bulunan hastalarda potens oranının %68 olduğu ve bu oranının yaş, patolojik evre ve NVD korunma durumu ile direkt ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada 50 yaşından genç olgular ele alındığında iki taraflı NVD'in korunduğu hastalarda post-op potens oranı %90 iken, tek tarafta NVD'in korunduğu olgularda ise bu oranın %91 olduğu ve istatistiksel olarak her iki altgrupta anlamlı farklılık izlenmediği bildirilmiştir. Elli yaşından daha yaşlı hastalarda ise her iki tarafta NVD'in korunduğu hastaların potens oranları tek

tarafli korunan hastalara göre daha yüksek idi($p<0.05$). Bu çalışamdan 2 yıl sonra Catalonia ve ark. kendi serilerini yayınlamışlardır(67). Buna göre her iki tarafta NVD'in korunduğu hastalarda potens oranının %63, tek taraflı korunan hastalarda ise bu oranın %41 olduğu raporlanmıştır. Tek taraflı NVD'in korunmadığı olgularda her iki taraf NVD'in korunduğu olgulara göre potens oranının %25 daha az olduğu da bildirilmiştir(4). Radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonları etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çalışmada tek cerrah tarafından 797 ardışık RRP yapılan hasta post-op ED açısından değerlendirilmiş(69). Hastaların 619'una iki taraflı sinir koruyucu RRP, 178'ine tek taraflı sinir koruyucu RRP yapılmış. Operasyon sonrası altıncı aylık takiplerde iki taraflı sinir koruyucu yapılan olgularda potens oranı %72, tek taraflı sinir koruyucu RRP yapılan olgularda potens oranı %53 olarak raporlanmış. Bu çalışmanın çok değerkenli analizinde genç yaş(HR=1.1, $p=0.002$), sinir korumanın her iki tarafta da yapılması(HR=2.9, $p=0.001$) ve cerrahın tecrübesinin(HR=1.4, $p=0.02$) post-op potens oranlarını olumlu etkilediği belirtilmiştir. Marien ve ark. çalışmasında 634 hasta değerlendirilmiş, her iki tarafta NVD korunan, tek taraf NVD korunan ve NVD korunmayan olgularda potens oranları sırasıyla %61, %47 ve %14 olarak belirlenmiş ve iki tarafta NVD korumanın potens oranları üzerine anlamlı($p=0.003$) pozitif etkisi olduğu belirtilmiş(68). Çok değerkenli analizde ise her iki tarafta sinir korumanın potens oranları açısından anlamlı prediktör(OR:1.84, $p=0.023$) olduğu raporlanmıştır.

Literatürde RP sonrası penis boyutundaki değeriklikler ile ilgili birçok yayın yayınlanmıştır. Ancak daha önceki yapılan çalışmalarda ortak bir metodolojibulunmamaktadır. Çalışmaların bir kısmında pre-pubik yağ doku dikkate alınırken bazılarında dikkate alınmamıştır. Ayrıca penis boyu ölçümünde bazı çalışmalarda koronal sulkus dikkate alınırken bazılarında ise glansın ucuna kadarki penis boyutu dikkate alınmıştır. Diğer metodolojik farklılık da bazı çalışmalarda NVD'in korunması veya PDE-5 inhibitörü kullanımı gibi randomizasyonlar yapılmıştır. Munding ve ark.(74)2001 yaptığı ve RP sonrası penis kısalmasını raporlayan pilot çalışmada, penis boyu pubo-penil cilt kavşağından glans ucuna kadar ölçölerek kaydedilen, 31 RP yapılan hastanın post-op üçüncü ayda yapılan kontrollerinde olguların %71'inde penis kısalması(0.5-4 cm) görölmüş ve tüm olguların % 48'inde görölen penis kısalmasının 1 cm'den daha fazla olduğunu

göstermişlerdir. Ancak bu çalışma sadece üçüncü aydaki sonuçları içermektedir. Bir diğer prospektif çalışmada ise RP öncesi ve sonrası 124 hastanın penis boyutu değerlendirilmiş ve olguların %19'unda pre-op penis boyutunun %15'inden daha fazla kısılmanın görüldüğünü raporlamışlardır(75).Ancak bu çalışmada RP esnasında sinir korumanın penis boyu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı da belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada iki taraflı NVD'in korunarak yapıldığı 65 olguda RP operasyonu sonrası penis boyuna ek olarak kalınlığındaki değişimler de incelenmiştir(76). Bu çalışmada penis boyu ölçülürken pre-pubik yağ doku dikkate alınmamıştır. Bir diğer fark ise hastalar tadalafil alıp almamasına göre 2 [33 hastaya tadalafil verilmezken, 32 hastada ise haftada 3 doz (20mg) tadalafil verilmiş] gruba randomize edilmiş. Bu çalışmaya göre tadalafil alan hastalarda RP sonrası penis boyunda anlamlı kısılma izlenmezken tadalafil almayan grupta özellikle post-op 3.ay ölçümlerinde hem flask, hem erekte durumdaki peniste uzunluk ve kalınlığında azalma olduğu gözlemlenmiştir.Berookhim ve ark.(94)yayınladığı başa bir prospektif çalışmada ise penis boyutları ölçülürken pre-pubik yağ doku dikkate alınmış. Ancak referans nokta olarak pubik kemik ile penis koronal sulkus dikkate alınmış ve hastalar tadalafil kullanımına göre 2 gruba ayrılmış.Hastaların RP sonrası 2.ve 6.ayda penis boyutları ölçülmüş. İkinci ayda tadalafil kullanan olgularda ortalama kısılmanın 2.4mm olduğu kullanmayanlarda ise 2.5mm olduğu 6.ayda ise tadalafil kullananlarda 1 mm, kullanmayanlarda ise 4.4 mm kısılmanın olduğu raporlanmıştır. Ancak bu çalışmanın tartışmalı noktası takipler esnasında hasta sayısı giderek azalmıştır. Bu nedenle penis boyunda kısılmanın takiplerde giderek azalmasının sebebi takiplere penis boyunda kısılma olmayan hastaların daha fazla gelmesine bağlanmıştır. Uzun dönem sonuçların(RP sonrası 60 ay) yayınlandığı prospektif bir çalışmada penis boyu pre-pubik yağ dokuya bastırıldıktan sonra flask haldeki penise maksimal kontraksiyon uygulandıktan sonra pubo-penil cilt kavşağından glans ucuna kadarki penis boyu dikkate alınmıştır(95). Aynı çalışmada RP sonrası 3.aydaki ortalama kısılmanın yaklaşık 1cm olduğu($p<0.001$) ancak uzun dönemde (60 ay)görülen noyut değişikliğinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu($p=0.08$) ve erektil fonksiyonların kazanılması ile penis boyunun korunması arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir. Briganti ve ark.(96) yayınladığı prospektif çalışmada RP öncesi ED'si olmayan(tam potent) 33 hastaya bilateral sinir koruyucu RP yapılmış. Hastalar

RP sonrası 6.ayda değerlendirilmiş. Hastaların RP sonrasında öncesine göre ortalama IIEF skorunda(27.2'ye 26.7), ortalama flak penis uzunluğu (13.2'ye 13cm), penis çevresi (11.1'e 11cm) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmemiş. Bu çalışmada penis boyutlarında değişiklik olmayışını RP öncesi iyi potens durumu ve iyi bir sinir koruyucu cerrahiye bağlanmıştır.

Biz çalışmamızda penis boyu ölçümünü pre-pubik yağ dokuyu parmak yardımıyla bastırıp flak haldeki penise maksimum kontraksiyon uyguladıktan sonra pubo-penil bileşke ile glansın ucu arasındaki mesafeyi dikkate alarak ölçtük. Çalışmamızda RRP sonrası 3.ayda her iki tarafta sinirin korunmadığı olgularda yaklaşık kılma 15 mm iken, tek tarafta ve her iki tarafta siniri korunan olgularda ise yaklaşık 3mm idi. Her 3 grupta da RRP'den 3 ay sonra ortalama penis boyunda kılma izlense de bu kılma sadece her iki tarafta siniri korunmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı idi(135mm'den 120.5 mm'ye, $p=0.001$). Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı her iki tarafta sinirin korunmadığı grupta penisteki kılma altıncı ayda daha da belirgin hale gelmiştir(120.5 mm'den 118.8mm'ye, $p=0.0001$) (bkz. Tablo 14 ve 15). Bu veriler doğrultusunda tüm RRP yapılan olgularda penis boyunda bir miktar kılmanın olabileceği ancak her iki tarafta sinirin korunmadığı olgularda bu kılmanın daha anlamlı olduğu, bu kılmanın takiplerde daha da arttığı ve altıncı ayda daha belirgin olduğu izlenmiştir.

Öte yandan elastisite skoru ile IIEF-5 skorları arasında negatif yönde güçlü korelasyon izlenirken(3.ay için $r=-0.818$, 6.ay için $r=-0.814$), elastisite skoru ile penis boyutu arasındaki negatif yönde daha zayıf ilişki olduğu görüldü (3.ay için $r=-0.243$, 6.ay için $r=-0.263$). Bu veriler yorumlandığında elastisite skorları yüksek olan (fibrozis lehine) hastaların IIEF-5 skorlarının daha düşük olabileceği ve penis boylarının daha kılacağı öngörülebilir. Ayrıca tek ve çok değişkenli analizler değerlendirildiğinde operasyon öncesi hiperlipidemi ve DM öyküsü olan hastaların elastisite skorlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamız kısa süreli takipleri içermektedir. Literatürde RRP sonrası spontan ereksiyon süresinin 6 aydan 24 aya kadar uzayabildiği bildirilmektedir. Çalışmamızdaki hasta sayısının az görünmesine rağmen dâhil edilme kriterleri göz önüne alındığında bu sayının aslında iyi bir sayı olduğu düşünülebilir. Çalışmadaki diğer kısıtlılıklar; RRP' yi birden fazla cerrahın yapmış olması ve aksesuar pudental

arterin korunup korunmaması ile ilgili verilerin toplanmayışdır. Belki de en önemli eksiğimiz hastalarımıza PDE-5 inhibitörü kullanımı ile ilgili verileri dahil etmeyişimizdir. Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalara penil rehabilitasyon ile ilgili bilgi verilip hastalara bu tedavinin uygulanmasının gerekliliğı anlatıldı. Ancak çoğı hastamız en başta PDE-5 inhibitörlerinin yüksek maliyeti nedeniyle rehabilitasyonu uygulamaktan kaçındı. PDE-5 inhibitörü kullanan hastalarımızın ise sayısı oldukça az olduğı için bu verileri çalışmaya dahil etmemenin daha uygun olacağını düşündük.



6. SONUÇLAR

Her iki tarafta sinirin korunmadığı olgularda elastisite skorlarının fibrozis lehine değiştiği ancak en azından tek tarafta sinirin korunması halinde elastisite skorlarında değişiklik görülmediği ve elastisite skorlarının 3.aydan sonra anlamlı olarak değişmediği belirlendi. Tüm RRP yapılan olgularda IIEF-5 skorunun RRP sonrası dönemde azaldığı ancak her iki tarafta da sinirin korunmadığı olgularda bu düşüşün daha belirgin olduğu, takiplerde üçüncü aydan sonra en azından tek tarafta sinirin korunduğu olgularda IIEF-5 skorunda artış olduğu ancak her iki tarafta da sinirin korunmadığı olgularda IIEF-5 skorunda anlamlı bir artışın olmadığı belirlendi.Yine tüm RRP yapılan olgularda penis boyunda bir miktar kısalmanın olduğu ancak her iki tarafta sinirin korunmadığı olgularda bu kısalmanın daha anlamlı olduğu ve bu kısalmanın takiplerde daha da arttığı ve altıncı ayda daha belirgin hale geldiği görüldü.Öte yandankorelasyon analizinin sonuçlarına dayanarak elastisite skorları yüksek olan (fibrozis lehine) hastaların IIEF-5 skorlarının daha düşük olabileceği ve penis boylarının daha kısa olacağı öngörülebilir.

ÖZET

Radikal Prostatektomi Yapılmış Hastalarda Kavernoöz Dokulardaki Fibrozisin Penil Sonoelastografi ile Prospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç:Radikal prostatektomi(RP) sonrası görülen erektil disfonksiyonun asıl sebebinin nörovasküler demet(NVD) hasarına bağlı gelişen kavernoöz doku fibrozisi olduğuna inanılmaktadır. Son yıllarda sonoelastografi ile doku elastisite ölçümü hakkında bir çok makale yayınlanmıştır.Bu çalışmada, RP ile birlikte NVD' i korunan veya korunmayan olgularda kavernoöz doku elastisite skorundaki değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Nisan 2014 ile Eylül 2015 tarihleri arasında kliniğimizde organa sınırlı prostat kanseri nedeniyle RP yapılanve operasyon öncesi potent olduğu bilinen 65 hastanın verileri prospektif olarak kaydedildi. Hastalar, RP sırasında NVD'nin korunmasına göre her iki tarafta NVD korunmayan(Grup 1=22 olgu), tek tarafta NVD korunan(Grup 2=21 olgu) ve her iki tarafta NVD korunan(Grup 3=21 olgu) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm olguların RP öncesi ve sonrası(3.ve 6.ay) Ulaslararası Eretil Fonksiyon İndeksi(UEFİ)-5, penis boyu ve kavernoöz cisim elastisite dereceleri kaydedildi. Kavernoöz cisim elastisitesi real-time elastografi ile değerlendirildi. Penis uzunlukları flask haldeki penise maksimum kontraksiyon uygulandıktan sonra pubo-penil cilt kavşağından glans penisin ucuna kadarki mesafe dikkate alınarak ölçüldü.

Bulgular:Tüm demografik özellikler, RP öncesi penis uzunluğu, RP öncesi UEFİ-5 skoru ve RP öncesi elastisite skorlarıher üç grupta benzerdi. RP sonrası üçüncü ve altıncı ayda grup 2 ve 3'te grup 1'e göre daha yüksek ortalama UEFİ-5 skoru, daha yüksek ortalama penis boyuve daha düşük ortalama elastisite skoru olduğu izlenirken, grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ayrıca Spearmen korelasyon testinde RP sonrası üçüncü ve altıncı ayda UEFİ-5 skoru ve elastisite skorları arasında çok güçlü negative korelasyonolduğu (RP sonrası üçüncü ay için $r = -0.818$, altıncı ay için $r = -0.814$), penis uzunluğu ve elastisite skoru arasında ise negatif korelasyon (RP sonrası üçüncü ay için $r = -0.243$, RP sonrası altıncı ay için $r = -0.263$) olduğu belirlendi.

Sonuç:RP esnasında her iki tarafta NVD'in korunmadığı olgularda daha düşük UEFI-5 skoru, daha kısa penis uzunluğu ve daha yüksek elastisite(fibrozis lehine) skoru olduğu gözendi. Sonuçlarımızın desteklenmesi için daha fazla prospektif ve yüksek hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç olmasına rağmen, NVD'nin en azınan tek tarafta korunmasının daha az penil atrofi, daha iyi potens ve daha düşük elastisite skoru sağlayacağı sonucuna varılabilir.

Anahtar sözcükler:Elastografi, Erektile disfonksiyon, Penis boyu, Prostat kanseri, Radikal prostatektomi.



SUMMARY

Prospective evaluation of cavernous tissue fibrosis with penile sonoelastography in patients who underwent radical prostatectomy

Aim: It is believed that the main cause of erectile dysfunction following radical prostatectomy (RP) is cavernous tissue fibrosis depending on neurovascular bundle (NVB) damage. In recent years, many articles have been published on tissue elasticity measuring with sonoelastography. In this study, we aimed to evaluate the changes in cavernous tissue elasticity scores in patients who underwent RP with NVB preserving or not.

Material and method: We prospectively collected data of 65 pre-op potent patients who underwent RP for organ-confined prostate cancer, at our institution between April 2014- September 2015. Patients were divided into three groups: non-nerve sparing (group 1=22 patients), unilateral (left or right) nerve spared (group 2=22 patients) and bilateral nerve spared (group 3=21 patients). For all patients, pre-op and post-op (3rd and 6th months) International Index of Erectile Function (IIEF)-5, penis size and elasticity scores were recorded. Elasticity of cavernous tissue (at level of penoscrotal junction) was assessed with real-time elastography. Penis lengths were measured from pubo-penile junction to tip of glans with maximum contraction of flaccid penis.

Results: All demographics, pre-op penis lengths, pre-op IIEF-5 scores and pre-op elasticity scores were similar for three groups. Post-op 3rd and 6th months mean IIEF-5 scores were higher, mean penis size was taller and mean elasticity scores were lower in group 2 and 3 according to group 1. There was no statistical difference between group 2 and 3. Also negative very strong correlation was detected between IIEF-5 and elasticity scores in Spearman correlation test at post-op 3rd ($r = -0.818$) and 6th ($r = -0.814$) months and negative correlation was detected between penis lengths and elasticity scores in Spearman's correlation test at post-op 3rd ($r = -0.243$) and 6th ($r = -0.263$) months.

Conclusion: Lower IIEF-5, shorter penis lengths and higher elasticity (in favor of fibrosis) scores were observed in bilateral non-nerve sparing group during RP. Although further prospective and large sample trials are needed for confirmation our

results, preserve of NVB in at least one side mediates less penile atrophy, better potens and lower elasticity scores.

Key words:Elastography, Erectile disfunction, Penis legth, Prostate cancer, Radical prostatectomy.



KAYNAKLAR

1. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegel T. *EAU Guidelines on prostate cancer*. 2014.
2. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology*. 2000; 55: 58-61.
3. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell-Walsh Urology*, Philadelphia: Saunders, 2002: 3005-3079.
4. Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *Journal of Urology*. 2000; 164: 1929-1934.
5. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *Journal of Urology*. 1995; 153: 826-834.
6. Daley JT, Brown ML, Watkins T, Traish A, Huang YH, Moreland RB, De Tejada IS. Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. regulation by oxygen tension. *Journal of Urology*. 1996; 155: 1482-1487.
7. Iacono F, Giannella R, Somma P, Manno G, Fusco F, Mirone V. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *Journal of Urology*. 2005; 173: 1673-1676.
8. Tapper EB, Afdhal NH. Vibration-controlled transient elastography: a practical approach to the noninvasive assessment of liver fibrosis. *Current Opinion Gastroenterology*. 2015; 31:192-198.
9. Duda SM, Botar-Jid C. Ultrasound elastography in thyroid disease. *Med Ultrason*. 2015; 17:74-96.

10. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK, Budäus L, Schlomm T, Isbarn H, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *European Urology*. 2008;54:1354-1362.
11. Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, Khoury G, Eiss D, Hélénon O. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 551-560.
12. Aigner F, De Zordo T, Pallwein-Prettner L, Junker D, Schäfer G, Pichler R, Leonhartsberger N, Pinggera G, Dogra VS, Frauscher F. Real-time sonoelastography for the evaluation of testicular lesions. *Radiology*. 2012; 263:584-589.
13. Ruchała M, Szmyt K, Sławek S, Zybek A, Szczepanek-Parulska E. Ultrasound sonoelastography in the evaluation of thyroiditis and autoimmune thyroid disease. *Endokrynol Pol*. 2014; 65: 520-526.
14. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 10-30.
15. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5 - a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23-34.
16. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-96). *Üroonkoloji bülteni*. 2004; 1:2-9.
17. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1968; 40: 43-68.
18. Wingo PA. Cancer Statistics, 1995. *CA Cancer J Clin*. 1995;45:8-30.
19. Presti JC. Neoplasms of the prostate gland. In Tanagho McAninch JW, eds. *Smith's General Urology*, Chapter 22. New York: Lange medical books, 2004;367-347.

20. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012;30:143-148.
21. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* 1997; 24:395-406.
22. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999; 161:835-839.
23. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007; 70:1117-1120.
24. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate.* 1998; 12:29-38.
25. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987; 317:909-916.
26. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentration of 2.6 to 4 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA.* 1997; 277:1452-1455.
27. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol.* 2008; 180:150-154.
28. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998; 279: 1542-1547.

29. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*. 1997; 79: 104-109.
30. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008; 179: 2181-2185.
31. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54:976-977.
32. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol*. 1994; 152:2304-2307.
33. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006; 175:820-834.
34. Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancers. *Urol Clin North Am*. 1975; 2:105-124.
35. Ohori M, Shinohara K, Wheeler TM, Aihara M, Wessels EC, Carter SS, Scardino PT. Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: a clinico-pathologic study. *Br J Urol*. 1993; 72: 799-808.
36. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T, Vergunst H, Sedelaar JP, Fütterer JJ, Barentsz JO. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol*. 2012;62:902-909.
37. Garcia Bennett J, Conejero Olesti A, Hurtado Salom C, Rebenaque E, Parada D, Serrano Alcalá E, Abreu De Con JA. Usefulness of cognitive targeting in multiparametric MRI-guided biopsy to diagnose the dominant lesion in prostate cancer. *Radiologia*. 2015; 57:428-433.

38. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002; 167: 1681-1686.
39. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004; 171: 2122-2127.
40. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol.* 1992; 70: 295-298.
41. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35:253-263.
42. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, Marcussen N, Svolgaard N, Vach W, Geertsen U, Walter S. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int.* 2012;110:1666-1671.
43. van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, Parker CC. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol.* 2008; 54:1297-1305.
44. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, Epstein JI. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol.* 2007;178:2359-2364.
45. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008; 102:10-14.
46. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol.* 2008; 179:1354-1360.

47. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Eng J med*. 1994; 330:242-248.
48. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1708-1717.
49. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, Briganti A, Crook J, Henry A, Karnes J, Potters L, de Reijke T, Stone N, Burckhardt M, Duffy S, Worthy G, Kleijnen J. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51:2345-2367.
50. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12:215-224.
51. Gibbons RP. Radical perineal prostatectomy. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, Saunders, 1998: 2589-2604.
52. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982; 128:492-497.
53. Walsh PC. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, Saunders, 1998: 2565-2588.
54. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, Kattan MW, Monfardini S, Moul JW, Naeim A, van Poppel H, Saad F, Sternberg CN. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73:68-91.
55. Schaeffer EM, Partin AW, Lepor H, Walsh PC. Radical Retropubic and Perineal Prostatectomy. Novick AC, Partin AW, Peters CA. Editor in chief: Wein AJ. Editors:

Kavoussi LR. *Campbell-Walsh Urology(Tenth edition)*. Philadelphia, Saunders, 2012: 2801-2830.

56. Albayrak S.Radikal Perineal Prostatektomi. Dinçel Ç(Editör). *Üroonkoloji II.basım*.İzmir, Avrasya üroonkoloji derneği, 2013: 256-289.

57. Özcan F. Radikal prostatektomi. Tekgül S(Editör). *Üroloji masaüstü başvuru kitabı*. Ankara, iris yayınevi, 2013: 12-26.

58. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Patel VR, Shariat SF, Tewari AK, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Rosen RC, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62:382-404.

59. Nandipati KC, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Nerve-sparing surgery significantly affects long-term continence after radical prostatectomy. *Urology*. 2007; 70:1127-1130.

60. Anafarta K.Ereksiyon fizyolojisi. Arıkan N, Bedük Y, Anafarta K(Editörler). *Temel Üroloji 3.baskı*.Ankara, Güneş tıp kitabevi, 2008:880-890.

61. Montorsi F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Zanni G, Briganti A, Deho' F, Naspro R, Farina E, Rigatti P. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy.*Eur Urol*. 2005; 48:938-945.

62. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA.Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol*. 1989; 141:437-443.

63. 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; 54:924-931.

64. Parsons JK, Marschke P, Maples P, Walsh PC. Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy.*Urology*. 2004; 64:987-990.

65. Yvette D. Dubbelman, Gert R. Dohle, Frits H. Schröder. Sexual Function Before and After Radical Retropubic Prostatectomy: A Systematic Review of Prognostic Indicators for a Successful Outcome.*Eur Urol.* 2006; 50:711-718.
66. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles.*J Urol.* 1991; 145:998-1002.
67. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy.*J Urol.* 1993; 150:905-907.
68. Marien T, Sankin A, Lepor H. Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy.*J Urol.* 2009; 181:1817-1822.
69. Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, Kava B, Soloway MS. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients.*BJU Int.* 2008; 101:833-836.
70. Polascik TJ, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function.*J Urol.* 1995; 154:150-152.
71. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results.*Urology.* 2004; 64:148-151.
72. Mulhall JP, Graydon RJ. The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy.*Int J Impot Res.* 1996; 8:91-94.
73. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, Flanigan RC. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function.*J Urol.* 2002; 167:1371-1375.
74. Munding MD, Wessells HB, Dalkin BL. Pilot study of changes in stretched penile length 3 months after radical retropubic prostatectomy.*Urology.* 2001; 58:567-569.

75. Savoie M, Kim SS, Soloway MS. A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169:1462-1464.
76. Aydogdu O, Gokce MI, Burgu B, Baltacı S, Yaman O. Tadalafil rehabilitation therapy preserves penile size after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *Int Braz J Urol.* 2011; 37:336-344.
77. Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology.* 2006; 68:429-435.
78. Lin H, Yuan J, Ruan KH, Yang W, Zhang J, Dai Y, Wang R. COX-2-10aa-PGIS gene therapy improves erectile function in rats after cavernous nerve injury. *J Sex Med.* 2013; 10:1476-1487.
79. Hannan JL, Kutlu O, Stopak BL, Liu X, Castiglione F, Hedlund P, Burnett AL, Bivalacqua TJ. Valproic acid prevents penile fibrosis and erectile dysfunction in cavernous nerve-injured rats. *J Sex Med.* 2014; 11:1442-1451.
80. Gontero P, Galzerano M, Bartoletti R, Magnani C, Tizzani A, Frea B, Mondaini N. New insights into the pathogenesis of penile shortening after radical prostatectomy and the role of postoperative sexual function. *J Urol.* 2007; 178:602-607.
81. Martínez-Salamanca JI, Martínez-Ballesteros C, Portillo L, Moncada I, Carballido J. Penile morphometric changes after radical prostatectomy: Evidence-based. *Actas Urol Esp.* 2010; 34:579-585.
82. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC, Abdel-Mageed AB, Hellstrom WJ. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl.* 2003; 24:239-245.
83. Balleyguier C, Canale S, Ben Hassen W, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and over-view of commercially available software. *Eur J Radiol.* 2013; 82: 427-434.

84. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006; 239:341-350.
85. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q*. 2007; 23: 255-268.
86. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999; 11:319-326.
87. Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkircioğlu L. Uluslararası Cinsel İşlev İndeksinin 5 Soruluk Versiyonunu (IIEF-5) Türkçe Geçerlilik Çalışmasının Değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi*. 2007; 33: 45-49.
88. Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. *J Urol*. 1996; 156:995-997.
89. Zhang JJ, Qiao XH, Gao F, Li F, Bai M, Zhang HP, Liu Y, Du LF, Xing JF. A new method of measuring the stiffness of corpus cavernosum penis with ShearWave Elastography. *Br J Radiol*. 2015; Apr;88(1048):20140671. doi: 10.1259/bjr.20140671.
90. Klein LT, Miller MI, Buttyan R, Raffo AJ, Burchard M, Devris G, Cao YC, Olsson C, Shabsigh R. Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol*. 1997; 158:626-630.
91. Özden E, Öztürk B, Koşan M, Tezel GG, Aki FT, Gür S, Ergen A, Özen H. Effect of sildenafil citrate on penile weight and physiology of cavernous smooth muscle in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction in rats. *Urology*. 2011; 77: 761-767.
92. Riversi V, Tallis V, Trovati S, Belba A, Volterrani L, Iacoponi F, Ponchietti R. Realtime-elastosonography of the penis in patients with Peyronie's disease. *Arch Ital Urol Androl*. 2012; 84:174-177.

93. Song LJ, Zhu JQ, Xie MK, Wang YC, Li HB, Cui ZQ, Lu HK, Xu YM. Electrocautery-induced cavernous nerve injury in rats that mimics radical prostatectomy in humans.*BJU Int.* 2014; 114:133-139.
94. Berookhim BM, Nelson CJ, Kunzel B, Mulhall JP, Narus JB. Prospective analysis of penile length changes after radical prostatectomy.*BJU Int.* 2014; 113:131-136.
95. Vasconcelos JS, Figueiredo RT, Nascimento FL, Damião R, da Silva EA. The natural history of penile length after radical prostatectomy: a long-term prospective study.*Urology.* 2012; 80:1293-1296.
96. Briganti A, Fabbri F, Salonia A, Gallina A, Chun FK, Dehò F, et al. Preserved postoperative penile size correlates well with maintained erectile function after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy.*Eur Urol.* 2007; 52:702-707.