

EREKTİL DİSFONKSİYON | ERECTILE DYSFUNCTION

Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyon Tedavisi ve Penil Rehabilitasyon
Erectil Dysfunction Therapy and Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy

Sadık Görür, Ali Helli, Ahmet Namık Kiper

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

Özet | Abstract

Radikal prostatektomi (RP) organa sınırlı prostat kanserinin tedavisinde standart tedavi yöntemidir. Bu operasyondan sonra erektil disfonksiyon (ED) oldukça sık olarak görülmekte ve olguların yaşam kalitesini bozmaktadır. Penil rehabilitasyon, RP sonrası erektil fonksiyondaki düzelmeyi en üst düzeye çıkarmak için çeşitli ilaç veya cihazların kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Bu amaçla çeşitli oral veya intrakavernozal ajanlar ve vakum ereksiyon cihazları kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu olgulara ise penil protez implantasyonu yapılmaktadır. Bu derlemede, radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyonda kullanılan ilaçlar ve teknikler güncel literatür eşliğinde incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Eretil disfonksiyon, penil rehabilitasyon, radikal prostatektomi

Radical prostatectomy is a standard therapeutic method for organ-confined prostate cancer. Erectile dysfunction is commonly seen after this operation and disturbs the patient's quality of life. Penile rehabilitation is defined as the use of any drug or device after radical prostatectomy to maximize the erectile function recovery. For this purpose, certain oral or intracavernosal agents and vacuum erection devices are used. The patients who failed to benefit from these treatment methods are candidates the penile prosthesis implantation. In this review, the therapies and techniques used for penile rehabilitation after radical prostatectomy are discussed according to current literature.

Key words: Erectile dysfunction, penile rehabilitation, radical prostatectomy

Giriş

Prostat Kanseri (PCa) 50 yaş üstü erkeklerde en sık görülen ve bu olgu grubunda kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedeni olan bir hastalıktır.(1) Radikal prostatektomi (RP), organa sınırlı hastalıkta standart tedavi yöntemi olmakla birlikte, bu operasyon sonrası görülebilen erektil disfonksiyon (ED) ve inkontinans gibi bozukluklar olguların yaşam kalitesini bozabilmekte ve ek tedavi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu bozukluklardan özellikle ED'nin hem olgunun hem de partnerinin yaşam kalitesi üzerine yaptığı olumsuz etkiler nedeniyle tedavisi zorunlu bir hale gelmiş ve "RP sonrası ED tedavisi ve penil rehabilitasyon" birçok laboratuvar ve klinik çalışmanın konusunu oluşturmuştur.

RP sonrası ED'nin patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimizde önemli ilerlemeler olmuştur.(2-5) Kavernoöz sinirlerin etkilenmesi ile pudental arter kesilerinin kavernoöz düz kas üzerine yaptığı olumsuz etkiler ve bu etkileri minimize etmek için geliştirilen stratejiler birçok çalışmada değerlendirilmiştir. (6-14) Bu derlemede, konunun daha iyi anlaşılması için öncelikle RP sonrası ED'nin patofizyolojisi hakkında bilgi verilmiş ve daha sonra literatürde son zamanlarda bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirilerek RP sonrası ED tedavisi ve penil rehabilitasyon amacı ile uygulanan tedavi

yöntemleri konu bütünlüğünün sağlanması açısından beş alt başlık altında irdelenmiştir.

Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyon: Patofizyolojisi

RP sonrası erektil disfonksiyonun patofizyolojisinde üç ana faktör rol oynamaktadır. Bunlar; kavernoöz sinir travması, düz kas hasarı ve vasküler travmadır.(15)

Tek veya iki taraflı kavernoöz sinir kesisi sonrası erken dönemde kavernoöz düz kaslarda apoptozis meydana geldiği ve bu durumun postoperatif 2. ile 7. günlerde maksimum düzeye ulaştığı gösterilmiştir.(16) Apoptozisin özellikle subtunikal bölgede olduğu ve bu durumun operasyon sonrası venöz kaçığın nedeni olabileceği de düşünülmektedir. Yine kavernoöz sinir hasarı sonrası oluşan nöropraksi sonucu kavernoöz cisim düz kaslarda kas/kollajen oranında da değişimler olduğu saptanmıştır. Özellikle kavernoöz cisimlerde tip 1 ve tip 3 kollajenin, transforming büyüme faktörü β (TGF- β) gibi fibrojenik sitokin oranlarının arttığı ve endotelial hücrelerde retraksiyona neden olduğu gösterilmiştir.(8,17) Ayrıca, flask halde olan peniste oluşan hipoksik ortam kavernoöz doku Prostaglandin E_1 ve siklik AMP düzeyinde azalmaya, TGF- β düzeyinde artmaya ve sonuç olarak peniste fibrozise

neden olmaktadır.(18) Bu değişimlerin operasyon sonrası geç dönemde erektil fonksiyonlardaki düzelme üzerine olumsuz etki yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca, kavernoöz cisimlerde meydana gelen fibrozis de venöz kaçığa neden olabilmektedir. Nehra ve arkadaşları kavernoözometri yaptıkları olgulardan aldıkları korporal doku biyopsilerini inceledikleri çalışmada, düz kas oranının %40'dan aşağı olması durumunda venöz kaçık oluşumunun artacağını tespit etmişlerdir.(19) Yine buna benzer bir çalışmada, RP sonrası iki ay süre ile tedavi edilmeden beklenen olguların korporal dokularında kollajen ve elastik lif birikiminin arttığı gözlenmiştir.(7) Bir çalışmada da, operasyon sonrası geçen zaman ile doğru orantılı olarak venöz kaçık olma ihtimalinin arttığı saptanmıştır.(20) Kavernoöz sinire yapılan termal hasarın da kalıcı ED'na yol açacağı çok açık bir şekilde bilinmektedir. Sinire yapılan traksiyonun erektil fonksiyon üzerine yaptığı etkiyi inceleyen bir çalışmada, operasyon esnasında foley kateterin traksiyonunun şiddetini ve süresini azaltarak yapılan lateral pedikül disseksiyonunun operasyon sonrası erektil fonksiyonun kazanılması üzerine olumlu etki yaptığı gözlenmiştir.(21)

RP sonrası ED'nin patofizyolojisinde rol oynayan diğer faktör ise vasküler hasardır. Operasyon esnasında periprostatik olarak seyreden damar-sinir paketinin onkolojik prensipleri de göz önünde tutularak mümkünse bilateral, değilse en azından unilateral korunmasının postoperatif dönemde erektil fonksiyonların geri kazanılması için çok önemli olduğu artık tartışma götürmez bir gerçektir. Burada aksesuar pudendal arterlerinde son derece önemli olduğu belirtilmektedir.(22-24)

Tedavi Yöntemleri

Penil rehabilitasyon, RP sonrası erektil fonksiyondaki düzelmeyi en üst düzeye çıkarmak için çeşitli ilaç veya cihazların kullanılması olarak tanımlanmaktadır.(15) Penil rehabilitasyonda amaç, postoperatif dönemde penil kanlanmayı artırarak dokudaki parsiyel oksijen düzeyini yüksek tutmak ve böylece korpus kavernosum düz kaslarında ve tunika albugineada meydana gelebilecek yapısal değişiklikleri önleyerek olguların operasyon öncesi ereksiyon seviyesine ulaşmasını sağlamaktır.(25) Yukarıda bahsedilen prediktif faktörler göz önünde tutulduğunda, ereksiyon için potansiyel iyileşme süresi 6-36 ay arasında değişmekle birlikte olguların çoğunda ereksiyon düzeyi 12-24 ay sonra operasyon öncesi seviyeye gelmektedir. RP sonrası penil rehabilitasyonda kullanılan tedavi yöntemleri aşağıda irdelenmiştir.

Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri (PDE5i)

Kavernoöz sinir travmasına bağlı meydana gelecek ED'yi önlemede PDE5i'nin kullanımı ile ilgili deneysel çalışmalarda PDE5i çeşitli düzeylerde etkili bulunmuştur.(26-30) Ratlarda bilateral kavernoöz sinir hasarı yapılan bir çalışmada, sildenafil başlanan grupta 28 gün sonra elde edilen intrakavernoöz

basınç/ortalama arteryel basınç (ICP/MAP) oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi bulunmuştur (%48'e karşılık %30).(31) Kavernoöz dokular incelendiğinde ise, tedavi grubunda düz kas içeriğinin ve endotelial faktörlerin korunduğu ve apoptozisin azaldığı gözlenmiştir. Apoptotik indeks kontrol grubunda %60 iken sildenafil ile tedavi edilen grupta %20 düzeyinde saptanmıştır (Ratlarda apoptotik indeks normal değeri %10'dur). Kovanecz ve arkadaşları ratlarda bilateral kavernoöz sinir rezeksiyonu sonrası uzun dönem sildenafil kullanımının etkilerini incelemiş ve tedavi grubunda venöz kaçık oranında iyileşme olduğunu saptamışlardır.(27) Buna benzer sonuçlar vardenafil ve tadalafil kullanımı ile de elde edilmiş ve tedavi grubunda korporal fibrozisin önlenemediği, kollajen üretiminin azaldığı ve düz kas içeriğinin korunduğu gözlenmiştir. (26, 28, 29)

PDE5i'nin insanlarda yaptığı etkiyi inceleyen çalışmalarda da hayvan çalışmaları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Padma-Nathan ve arkadaşları bilateral sinir koruyucu RP yaptıkları 76 olguyu içeren çalışmada, olguları 50 mg sildenafil, 100 mg sildenafil ve plasebo grubu olarak üçe ayırmış ve operasyondan 4 hafta sonra tedaviye başlayarak 36 hafta boyunca her gece tedaviye devam etmişlerdir. Sonuçta, 50 mg ve 100 mg sildenafil kullanan olguların %27'sinde iyileşme elde edilirken bu oran plasebo grubunda %4 seviyesinde kalmıştır.(11) RP yapılan olgularda sildenafilin korporal düz kas bütünlüğü üzerine etkisini inceleyen başka bir çalışmada ise, 21 olgunun preoperatif ve postoperatif altıncı aylarda korporal biyopsileri alınmıştır. Dokular histopatolojik olarak incelendiğinde, 50 mg ve 100 mg sildenafil tedavisi ile düz kas bütünlüğünün önemli ölçüde korunduğu tespit edilmiştir.(32)

Vardenafilin bilateral sinir koruyucu RP yapılmış olgulardaki etkinliğini araştıran bir çalışmada olgular vardenafil/her gece, vardenafil/ihtiyaç durumunda ve plasebo olarak üç gruba ayrılmıştır. İlaç tedavisine operasyon sonrası 14. günde başlanmış ve tedavi dokuz ay boyunca sürdürülmüştür. Çalışmanın sonunda, ilginç bir şekilde ihtiyaç durumunda vardenafil kullanımının erektil fonksiyonları geri döndürmede plaseboya göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir.(9) Aynı çalışmada vardenafil/hergece grubu ile plasebo arasında anlamlı bir farklılık elde edilememiştir.

Intrakavernoöz Enjeksiyonlar

RP sonrası penil rehabilitasyon ile ilgili ilk çalışma intrakavernoöz enjeksiyon (ICE) kullanılarak yapılmıştır. 1997 yılında Montorsi ve arkadaşları RP yaptıkları olgularına operasyondan bir ay sonra 12 hafta boyunca haftada üç kez ICE (alprostadiil-PGE1) monoterapi yapmış ve bu olguların %67'sinde altı ay sonra cinsel ilişkiyi sağlayacak ölçüde normal ereksiyon elde ettiklerini bildirmişlerdir.(33) Kontrol grubunda ise bu oran %20 düzeyinde kalmıştır. ED gelişen olguların çoğunda Doppler USG inceleme ile venöz kaçık olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonrasında tüm dikkatler

RP sonrası erken ereksiyonun uzun dönem erektil fonksiyon üzerine olan potansiyel yararları üzerinde toplanmıştır. 2005 yılında Mulhall ve arkadaşları RP yapılan 132 olguyu çalışmaya almış ve tedavi almayı kabul eden olgulara sildenafil 100 mg başlanarak haftada üç ereksiyon olmasını sağlamaya çalışmıştır. Sildenafil tedavisine yanıt vermeyen olgulara ise haftada üç kez ICE tedavisi verilmiştir. Tüm olgular 18 ay takip edilmiş ve rehabilitasyon tedavisi alan grupta tedavi almayan gruba göre erektil fonksiyonlarda ciddi düzelmeler elde ettiklerini bildirmişlerdir (%52'ye karşılık %19).(34) ICE daha invaziv bir işlem olması ve uygulama zorluğu nedeniyle penil rehabilitasyonda özellikle PDE5i tedavisine yanıt alınamayan olgularda tercih edilebilecek bir tedavi yöntemi olarak gözükmemektedir.

Vakum Ereksiyon Cihazları

Vakum tedavisi ile intrakavernöz sinüzoidlerdeki PO₂ ve PCO₂ düzeylerinin venöz sınırlar içinde olduğu ve oksijen saturasyonunun ise %80'ler civarında olduğu bilinmektedir. (35) Vakum tedavisi ile ilgili bilinen bu gerçekler penil rehabilitasyon için kavernoöz doku oksijenasyonunun oldukça önemli olduğu RP operasyonu geçiren olgulardaki kullanımını mantıklı kılmamaktadır. Raina ve arkadaşları 109 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada olguları vakum tedavisi ve gözlem gruplarına randomize ederek 9 aylık tedavi periyodu sonrasındaki verilerini karşılaştırmış ve olguların %32'sinin doğal ereksiyon kabiliyetini elde edebildiğini bildirmişlerdir.(36) Penis boyundaki değişimlerin incelendiği başka bir çalışmada ise, operasyon öncesi iyi ereksiyonu olan ve sinir koruyucu RP yapılan 39 olgunun operasyon öncesi ve operasyon sonrası üç aylık vakum tedavisi sonrası penis boyları ölçülmüş ve sadece olguların %3'ünde 1 cm'den daha fazla kısalma olduğu tespit edilmiştir.(37) Yine RP sonrası erken (postoperatif 1. ay) ve geç (postoperatif 6. ay) dönem vakum tedavisi etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, 28 olgu gruplarına randomize edilmiş ve erken dönem tedavi alan olguların SHIM (Sexuel Health Inventory for Men skorlaması) skorlarının daha iyi olduğu (12.4'e karşılık 3.0) gözlenmiştir.(38) Yine aynı çalışmada, erken dönem vakum tedavisi alan grupta ortalama penis boyunda anlamlı bir değişiklik olmaz iken geç tedavi alan grupta ortalama 2 cm azalma olduğu tespit edilmiştir. Vakum cihazına olan adaptasyon sıkıntısı ve ancak üretral sondanın alındıktan sonra başlanabilmesi bu tedavi yönteminin ana problemleri olarak gözükmemektedir.

Prostaglandin E-1

RP sonrası gelişen ED'nin ve penil rehabilitasyonun tedavisinde transüretral olarak kullanılan bir ajan olan prostaglandin E-1'in (Medicated Urethral System for Erection; MUSE) etkinliği ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Toplam 384 olgunun retrospektif olarak analizinin yapıldığı bir çalışmada, olguların %40'nin seksüel ilişkide bulunabildiği ve olguların %18'inde üretral yanma ve ağrı olduğu

saptanmıştır.(39) Başka bir çalışmada da Raina ve arkadaşları RP yapılan 54 olguya MUSE tedavisi vermiş ve olguların %55'inin seksüel ilişkiye girebildiğini rapor etmişlerdir.(40) Yine aynı çalışmada, MUSE tedavisine olan uyum %63 olarak bulunmuştur. Olguların operasyon öncesi SHIM skorları ortalama 19 olarak saptanmış iken, postoperatif erken dönemde bu skor ortalama 5 ve geç dönemde ise MUSE tedavisi ile 16 olarak bulunmuştur. Yazarlar geç dönem SHIM skorunun 16 olmasını normal olarak değerlendirmemekle birlikte MUSE tedavisinin etkinliğini göstermesi açısından önemli bulmuşlardır. Yine aynı yazarlar tarafından yapılan başka bir çalışmada ise sinir koruyucu RP yapılan 91 olgunun 56'sına operasyon sonrası üçüncü haftada MUSE tedavisi (125-250 µg, haftada 3 defa/6 ay) başlanmış ve kontrol grubuna ise ihtiyaç halinde kullanması için erektojenik ajanlar verilmiştir. Sonuçlar karşılaştırıldığında, MUSE tedavisi alan olguların %50'sinin, diğer gruptaki olguların ise %37'sinin bir tedaviye ihtiyaç duymadan cinsel ilişkiye girebildiği saptanmıştır.(41) Fakat MUSE tedavisi alan olguların hemen hepsinde penil ağrı olmuş ve bu olguların %32'si bu nedenle tedaviyi bırakmıştır.

Penil Protez İmplantasyonu

Penil protez implantasyonu (PPI) her türlü tedavinin başarısız olduğu olgularda tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir. Özellikle sinir koruyucu RP yapılmayan olgularda oral veya enjeksiyon tedavileri yetersiz kalmakta ve bu tedavi yöntemlerinin başarısı %0-15 arasında değişmektedir.(42) PPI bu tür olgularda rahatlıkla uygulanabilecek bir tedavi seçeneğidir.

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu ve Önerileri

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzunda da RP yapılan olgulara postoperatif erken dönemde terapötik veya profilaktik amaçlı pro-erektil ilaçların başlanması erektil fonksiyonların geri kazanılması açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu anlamda PDE5i'nin gerek kullanım kolaylığı gerekse de kanıtlanmış klinik başarısı nedeniyle ilk basamak tedavi yöntemi olarak seçilmesi gerektiği belirtilmektedir. Sinir koruyucu RP yapılan olgularda, operasyon öncesi tamamen potent olan olguların %35-75'inin günlük sildenafil tedavisi ile erektil fonksiyonlarını geri kazandığı, sinir koruyucu RP yapılmayan olgularda ise sildenafil tedavisinin başarısının oldukça düştüğü (%0-15) belirtilmektedir. Diğer PDE5i olan vardenafil ve tadalafil ile yapılan çalışmalarda da, bu ilaçların ihtiyaç halinde kullanılmasının da sinir koruyucu RP sonrası penil rehabilitasyonda ve erektil fonksiyonun korunmasında sildenafil tedavisi ile benzer sonuçlar sağladıkları gösterilmiştir.(43) PDE5i'nin başarısız olması durumunda veya bir kontrendikasyon varlığında ikinci basamak tedavi yöntemleri olan intrakavernozal enjeksiyon, vakum cihazları vb. gibi diğer tedavi yöntemlerinin denenmesi gerektiği ve yine başarısız olunması durumunda da olgulara penil protez implantasyonunun yapılabileceği belirtilmektedir.(43)

Sonuç

RP sonrası olgularda erken dönemde kavernöz düz kaslarda histopatolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Deneysel ve klinik çalışmaların sonuçları incelendiğinde, PDE5i veya diğer tedavi yöntemleri kullanılarak RP sonrası erken dönemde ereksiyonun sağlanması kavernöz dokuların oksijenasyonunu artırarak erektil fonksiyonların geri kazanılmasında önemli yarar sağlamaktadır. PDE5i, gerek kullanım kolaylığı gerekse de olgu uyumu nedeniyle sinir koruyucu RP yapılan olgularda postoperatif erken dönemde başlanmasının erektil fonksiyonların geri kazanılması açısından ciddi fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Fakat bu tedaviye ne zaman başlanması gerektiği (erken/geç postoperatif dönem veya ihtiyaç halinde) konusunda kesinleşmiş bir protokol halen mevcut değildir. Bununla birlikte, RP sonrası penil rehabilitasyonda kombinasyon tedavilerinin etkinliği ve yeri konusunda da yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49: 8-31.
- Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, McCullough A, Brock G. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med.* 2010;7:1687-98.
- Briganti A, Salonia A, Gallina A, Chun FKH, Karakiewicz PI, Graefen M et al. Management of erectile dysfunction after radical prostatectomy in 2007. *World J Urol.* 2007;25:143-8.
- Burnett AL. Rationale for cavernous nerve restorative therapy to preserve erectile function after radical prostatectomy. *Urology.* 2003;61:491-87.
- Chuang MS, O'Connor RC, Laven BA, Orvieto MA, Brendler CB. Early release of the neurovascular bundles and optical loupe magnification lead to improved and earlier return of potency following radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2005;173:537-9.
- Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol.* 1995;153:1722-7.
- Iacono F, Giannella R, Somma P, Manno G, Fusco F, Mirone V. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173:1673-6.
- Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl.* 2003;24:239-45.
- Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;54:924-31.
- Mulhall JP. Exploring the potential role of neuromodulatory drugs in the radical prostatectomy patient. *J Androl.* 2009;30:377-83.
- Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res.* 2008;20:479-86.
- Parsons JK, Marschke P, Maples P, Walsh PC. Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nervesparing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2004;64:987-90.
- Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, Hautmann S, Junemann KP. Recovery of erectile function after nervesparing radical prostatectomy: Improvement with nightly lowdose sildenafil. *BJU Int.* 2008;101:1279-83.
- Zippe CD, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: Role of early intervention and chronic therapy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:601-18.
- Mulhall JP. Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Current Opinion in Urology.* 2008;18:613-20.
- User HM, Hairston JH, Zelner DJ, McKenna KE, McVary KT. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol.* 2003;169:1175-9.
- Klein LT, Miller MI, Buttyan R, Raffo AJ, Burchard M, Devris G et al. Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol.* 1997;158:626-30.
- Moreland RB, Gupta S, Goldstein I, Traish A. Cyclic AMP modulates TGFbeta 1-induced fibrillar collagen synthesis in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Int J Impot Res.* 1998;10:159-63.
- Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang YH, de las Morenas A, et al. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol.* 1996;156:1320-9.
- Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol.* 2002;167:1371-5.
- Masterson TA, Serio AM, Mulhall JP, Vickers AJ, Eastham JA. Modified technique for neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: association between technique and recovery of erectile function. *BJU Int.* 2008;101:1217-22.
- Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol.* 1989;141:437-43.
- Droupy S, Hessel A, Benoît G, Blanchet P, Jardin A, Giuliano F. Assessment of the functional role of accessory pudendal arteries in erection by transrectal color Doppler ultrasound. *J Urol.* 1999;162:1987-91.
- Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology.* 2004;64:148-51.
- Mulhall JP, Morgentaler A. Penile rehabilitation should become the norm for radical prostatectomy patients. *J Sex Med.* 2007;4:538-43.
- 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;68:429-35.
- Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini M, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J et al. Long-term continuous sildenafil treatment ameliorates corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by cavernosal nerve resection in rats. *Int J Impot Res.* 2008;20:202-12.
- Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int.* 2008;101:203-10.
- Lysiak JJ, Yang SK, Klausner A, Son H, Tuttle JB, Steers WD. Tadalafil increases Akt and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, and prevents apoptotic cell death in the penis following denervation. *J Urol.* 2008;179:779-85.

30. Vignozzi L, Filippi S, Luconi M, Morelli A, Mancina R, Marini M et al. Oxytocin receptor is expressed in the penis and mediates an estrogen-dependent smooth muscle contractility. *Endocrinology*. 2004;145:1823-34.
31. Mulhall JP, Muller A, Donohue JF, Mullerad M, Kobylarz K, Paduch DA et al. The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med*. 2008;5:1126-36.
32. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2004;171:771-4.
33. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1997;158:1408-10.
34. Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med*. 2005;2:532-40.
35. Bosshardt RJ, Farwerk R, Sikora R, Sohn M, Jakse G. Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic mechanisms of the vacuum device. *BJU*. 1995;75:786-91.
36. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res*. 2006;18:77-81.
37. Dalkin BL, Christopher BA. Preservation of penile length after radical prostatectomy: early intervention with a vacuum erection device. *Int J Impot Res*. 2007;19:501-4.
38. Kohler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*. 2007;100:858-62.
39. Costabile RA, Spevak M, Fishman IJ, Govier FE, Hellstrom WJ, Shabsigh R et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *J Urol*. 1998;160:1325-8.
40. Raina R, Agarwal A, Zaramo CE, Ausmundson S, Mansour D, Zippe CD. Long-term efficacy and compliance of MUSE for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res*. 2005;17:86-90.
41. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int*. 2007;100:1317-21.
42. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montagne DK, Klein E. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*. 2004;63:960-6.
43. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010 Feb 20. [Epub ahead of print].