

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HAFSA SULTAN HASTANESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**LOKALİZE PROSTAT KANSERİ TANISI ALAN VE
RADİKAL RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA GELİŞEN EREKTİL
DİSFONKSİYONDA KAVERNOSAL HEMODİNAMİ
DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdem Özbek

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bilali Habeş Gümüş

MANİSA 2013

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın yapılmasında benden bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Bilal Habeş Gümüş'e; uzmanlık eğitimim boyunca her türlü teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan ve bizleri en iyi olma yönünde teşvik eden ve destekleyen hocalarım sayın Prof. Dr. Talha MÜEZZİNOĞLU'na Doç.Dr. Gökhan TEMELTAŞ ve sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bilgehan YÜKSEL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışma fırsatı yakaladığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım sayın Prof. Dr. Coşkun BÜYÜKSU ve sayın Prof. Dr. Murat LEKİLi'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamın istatistiksel analizini yapan ve vaktini çekinmeden çalışmama ayıran sayın Tolga CEViZCi'ye teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Hemşire Rahime SEVİNÇ, Dr. Zafer AKAR Dr. Mustafa YILDIRIM Dr.İlker ÇELEN Dr.Mehmet Fatih ZEREN,Dr.Mehmet UYANIK,Dr.Serkan BORAZAN, Dr.Volkan TATLI klinik ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Sevgisi, anlayışı ve sabrıyla desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr.Ebru ÖZBEK'e , beni yetiştirip bu günlere getiren sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Erdem ÖZBEK
Manisa 2013

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
II. GENEL BİLGİLER.....	8
III. MATERYAL VE METOT	31
IV.BULGULAR.....	32
V.TARTIŞMA.....	36
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
VII. ÖZET.....	40
VIII. ABSTRACT.....	42
IX. KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

APA:Aksesuar Pudendal Arter

ARC: Arcuat Nukleus

Ca⁺²: Kalsium

c AMP : Siklik Adenozin Monofosfat

c GMP : Siklik Guanozin Monofosfat

CnNOS: Santral Sinir Sistemi Nitrit Oksit Sentaz

CRH: Corticotropin Releasing Hormon

Cx43: Konneksin 43

DMN: Dorso-medial Nükleus

e NOS: Endotelyal Nitrit Oksit Sentaz

ED: Erektile Disfonksiyon

EP-R: EP Reseptörleri

GnTH: Gonodotropik Hormon

GnRH: Gonodotropik Releasing Hormon

GTP: Guanozin - 5' - trifosfat

IA: Hızlı Geçici Genel A Kanalları

i NOS: İndüklenebilir NOS

IP3: İnozitol Trifosfat

KATP: Metabolik Olarak Düzenlenen Potasyum

Maksi – K : Kalsium'a duyarlı potasyum kanalları

MPOA: Medial Preoptik Alan

MLCK: Myozin Hafif Zincirli Kinaz

MLC20: Myozin Kısa Zinciri

n NOS: Noronal NOS
NO: Nitrik Oksit
NOS: Nitrik Oksit Sentaz
PDE: Fosfodiesteraz
PDE 5: Fosfodiesteraz tip 5
PG-E2: Prostaglandin – E2
PG-H2: Prostaglandin – H2
PG-F2ALFA: Prostaglandin-F2alfa
PKA: Protein Kinaz A
P KC: Protein kinaz C
P KG: Protein Kinaz G
PnNOS: Penil NOS
PO2: Parsiyel Oksijen Basıncı
PSA: Prostatik Spesifik Antijen
PVN: Paraventrikuler Nükleus
RRP: Radikal Retropubik Prostatektomi
RP: Radikal Prostatektomi
RPP: Radikal Perineal Prostatektomi
SCN: Supra Kiazmatik Nükleus
SGS: Solubl Guanilat Siklaz
SON: Supra-optik Nükleus
SSS: Santral Sinir Sistemi
VIP: Vazoaktif İntestinal Polipeptit
VMN: Ventromedial Nükleus

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konulan ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebebiyet veren kanserdir. Yaşla çok kuvvetli ilişkisi vardır. Diğer birçok organ kanserlerinde belirli bir yaş aralığında insidans bariz olarak artarken, prostat kanserinin insidansında yaşın artışına paralel bir yükselme vardır. Özellikle 50 yaştan sonra insidans hemen hemen katlanarak artmaktadır (1).

Prostat spesifik antijenin (PSA) prostat kanseri tanısında kullanılmaya başlanmasından sonra 1986–1992 yılları arasında prostat kanseri insidansında dramatik bir artış olmuş bundan sonra da düşmeye başlamıştır (2). Bu zaman zarfında artış daha çok lokalize prostat kanserlerinde olmuş ve metastatik prostat kanseri insidansı da 1985'den sonra azalarak son yıllarda prostat kanseri mortalitesinde düşüş olmuştur (3).

Elli yaşındaki bir erkeğin yaşamı boyunca latent prostat kanserine (otopsi kanseri) yakalanma riski %40 iken, manifest prostat kanseri (klinik olarak belirti veren) görülme oranı %9,5 ve bu kanserden ölme olasılığı ise %2,9 olarak hesaplanmaktadır. Bu da göstermektedir ki prostat kanserlerinin büyük çoğunluğu oldukça selim ve yavaş seyirli olmakla birlikte bunların yaklaşık %20'si klinik olarak tespit edilebilmekte ve %6'sı ölümcül olmaktadır.

Prostat kanseri gelişme olasılığı 40 yaşın altında 1/10.000, 40–59 yaş arasında 1/103 ve 60–79 yaş arasında 1/8 olarak bulunmuştur (4).

Prostat kanserinin olası risklerini, birçok faktörü (evre, grade, PSA düzeyi, v.s) içeren nomogramlar ve algoritmeler kullanarak tespit etmek mümkün hale gelmiştir. Böylece uygun hasta için uygun zamanda ve olası komplikasyonlarını da düşünerek en uygun tedaviyi uygulama imkanı doğmuştur.

Günümüzde klinik lokal evre prostat kanserinin seçkin tedavi yöntemi; genel durumu ve yaşam beklentisi uygun hastalar için radikal prostatektomi (RP) operasyonudur. Son yıllarda ülkemizde prostat kanserlerinin erken dönemde saptanmasındaki artışa bağlı olarak RP ameliyatlarında belirgin bir artış görülmektedir. Özellikle fonksiyonel anatominin daha iyi anlaşılması, cerrahi tekniğin gelişmesi ve artan deneyime bağlı olarak RP'nin morbiditesinde belirgin bir azalma

olmuştur.RP'de amaç kanserli doku bırakmamaktır. Bu nedenle tüm prostat dokusu, periprostatik adipoz doku, vezikula seminalisler, ejakülatör kanallar ve pelvik lenf nodlarının çıkarılması gereklidir. Ancak empotans ve inkontinans'dan korunmak için üretral sfinkter, mesane boynu, yeterli uzunlukta fonksiyonel üretra ve uygun olgularda sinirler korunmalıdır.Tedavinin etkinliği ve morbiditesi arasında çok hassas bir sınır vardır. Özellikle morbiditeden kaçınabilmek ve etkinliği artırmak için çok değişik modifikasyonlar olmasına karşın açık RP tekniğinde iki temel yol vardır. Birincisi retropubik, ikincisi ise perineal yoldur. Buna ek olarak, son yıllarda popülerize olan radikal retropubik prostatektomi (RRP) prensiplerine bağlı kalınan diğer teknikler ise laparoskopik RP ve Robotik RP'dir.

RP için hangi yöntemin seçileceği doktorun ve hastanın tercihi ile ilişkilidir. En çok kabul gören yaklaşım RRP'dir. Olguların %90'ında RRP uygulanmaktadır. RRP'nin radikal perineal prostatektomi'ye (RPP) göre daha çok kabul görmesinin nedenleri;

- Retropubik bölge anatomisine aşinalık,
- Daha geniş eksizyonun yapılabilmesi,
- Lenf nodu diseksiyonu için tek bir kesinin yeterli olması,
- En çok bilinen yöntem olmasıdır.

RP sonrası görülen komplikasyonlar erken ve geç dönem olmak üzere 2 grupta incelenebilir: Erken komplikasyonlar; kanama, rektal yaralanma, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve ölüm olarak sayılırken, geç komplikasyonlar; inkontinans, erektil disfonksiyon ve anastomoz darlığıdır. RP sonrası gelişen uzun dönem komplikasyonlarından birisi erektil disfonksiyondur. Hastaların hayat kalitesini bozmakta ve ek maliyet kaybına neden olmaktadır.

Bu çalışmada amacımız; klinik lokal evre prostat kanseri nedeniyle RRP yaptığımız hastalarda operasyon sonrası gelişen erektil disfonksiyonda kavernal hemodinami parametre değişikliklerini değerlendirmektir.

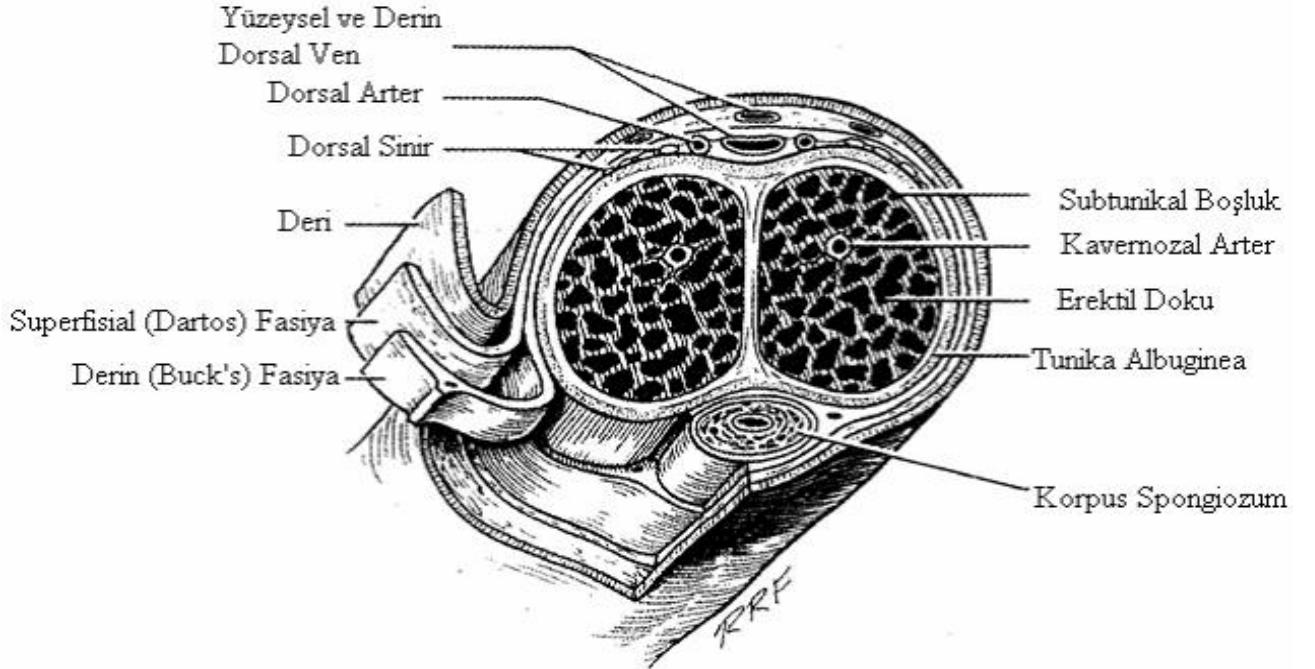
GENEL BİLGİLER

PENİSİN ANATOMİSİ:

Penis bir çift kavernoöz cisim ve bir adet spongiöz cisimden oluşur. Penisin tabakaları dıştan içe doğru aşağıdaki gibidir.(Resim-1)(5)

- 1- Deri
- 2- Superfisiyal tabaka (Dartos tabakası)
- 3- Tela Subfasiyalis (Eberth tabakası)
- 4- Buck Fasiyası
- 5- Tunika Albuginea

Resim-1- PENİS ENİNE KESİTİ



Penis shaftının derisi, bez ve kıl yapısı icermez ve çok elastik yapıdadır. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Bu deri yapısı yağdan yoksundur ve deri altı Dartos tabakasının, Buck tabakası ile zayıf bağlantısı nedeniyle oldukça oynak yapıdadır. Glansın üzerindeki deri ise, altındaki tunikaya sıkıca bağlı olması nedeniyle immobildir. Deri, distalde glans penisin üzerine katlanarak sunnet derisini (prepisyum) oluşturur ve koronaya yapışır. Penis derisinin damarları erektil yapılardan ayrı olarak, femoral arterin eksternal pudental dalından koken alırlar. Bu damarlar penis kokunde penise girer; Dartos tabakasında

longitudinal olarak uzanır ve kendi arasında sık anastomozlar yaparlar. Buck fasiyası dorsalde her iki korpus kavernoza da çevrelerken, ventralde lifleri bolunerek korpus spongiozumu da çevreler. Proksimalde Buck fasiyasının lifleri yukarıda rektus kasi kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını; distalde pubisten gelen lifler ile birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinde ise, Buck fasiyası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektil dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise koronada glans penisin tabanı ile birleşir(6).

Tunika Albuginea:

Tunika albuginea, düzensiz yapıda bulunan kollajen ve elastik liflerden oluşur. Tunikanın yapısı penise elastikiyet, sertlik, güç ve dayanıklılık sağlar. Tunika albuginea iki tabakadan oluşur. İç tabaka sirkuler olarak kavernoza dokuyu çevreler. Bu tabakadan çıkan lifler, kavernoza doku içine radyal olarak dağılır ve erektil dokuyu ve septumu destekleyen sütunları oluşturur. Dış tunika tabakası ise, longitudinal yapıda olup, glans penisten proksimal kruraya uzanır ve saat 5 ve 7 hizası dışında inferior pubik ramusa yapışır. Tunika albugineanın bu radyal dağılımı, korpus spongiyozumda yoktur. Bu nedenle de, korpus spongiyozumda ereksiyon sırasındaki basınç, korpus kavernoza daki basınçtan düşük olmaktadır (7).

Emissar venler tunikanın iç ve dış tabakası arasında kısa bir mesafe seyrettikten sonra, dış tabakayı oblik bir biçimde delerek çıkarlar. Bu şekilde, tunikanın dış tabakası ereksiyon sırasında venleri sıkıştırarak katkı sağlar. Dorsal arterin dalları ise, daha dik açı ile tunikayı geçerler ve periarteriyel fibroz kılıfla sarılıdır.

Tunikanın dayanıklılığı ve kalınlığı da lokalizasyonuna göre değişmektedir: Saat 5 ve 7 hizasında 0,8 mm, saat 3 ve 9 hizasında 1,2 mm ve saat 11 ve 1 hizasında 2,2 mm. dir. İki tabakalı yapısı dorsal ve lateralde belirgindir. Ventralde, özellikle longitudinal liflerin seyrermesine bağlı olarak, tek tabakalı yapıya dönüşür. Saat 5 ve 7 arasında yer alan bu bölge, tunikanın en dayanıksız bölgesidir.

Korpus Kavernoza, Korpus Spongiyozum ve Glans Penis:

Korpus kavernoza; proksimalde iskiopubik ramusun altında ayrı ayrı olarak bulunurlar ve pubisin penil hilum bölgesinde birleşerek penis şaftını oluştururlar. Her iki korpus kavernoza, tek septumla birbirinden ayrılır. Bu septumun distaldeki gevşek yapısı nedeniyle, her iki kavernoza cisim içindeki vaskuler yapılar birbiri ile yakın temas halindedir.

Korpus kavernozumlar fibroz bir iskelete sahiptir. Bu iskeleti; tunika albugineadan uzanan sütun şeklindeki lifler, kavernozaal fibroz ağ, periarteriyel ve perinoral fibroz kılıflar oluşturur(7-8). Korpus kavernozumlar, çeperi endotel ile kaplı, birbiri ile bağlantılı sinuslerden oluşur. Bu sinusler merkezde daha geniş, periferde daha dardır ve makroskobik olarak penise süngerimsi görünüm kazandırırılar. Sinuzoidlerin etrafı elastik liflerle çevrili trabekuler düz kas, kollajen ve gevşek gözenekli doku yapısındadır. Düz kas lifleri, erektil dokuya çapraz bir şekilde dağılır ve terminal kavernozaal sinir lifleri ve heliksin arterler ile yakın ilişki halindedirler(9).

Korpus spongiozum, korpus kavernozumların ventralinde lokalizedir. Penisin bulbusundan sonra, distale doğru inceler ve sonunda genişleyerek şapka şeklini alır. Bu bölüm glans penis olarak adlandırılır. Penisin koronası glansın tabanını, penis şaftından ayırır.

Korpus spongiosum perineal membrandan başlayarak tüm anterior üretrayı çevreler. Yapısı genel olarak korpus kavernozumuna benzerdir. Ancak, korpus spongiozumun sinuzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir. Ayrıca, tunika sadece sirkuler liflerden oluşur.

PENİSİN ARTERLERİ:

İnternal pudental arter; sakrospinal ligaman altından ve sakrotuberoz ligamanın üstünden geçtikten sonra perineal ve penil arter dallarına ayrılır. Penil arter, Alcock kanalında seyrettikten sonra, perineal membranın üzerinde erektil yapıları besleyen 3 dala ayrılır.

1-Bulbo-uretral arter; perineal membranı delerek korpus spongiozuma posterolateral kenardan girer. Uretra, korpus spongiozum ve glansı besler. Kısa ve geniş bir arterdir. Uretrektomi sırasında bulunması ve kontrolü zordur.

2-Kavernozaal arterler; korpus kavernozumuna penis hilumu bölgesinde girerek, erektil dokunun ortasında ilerler. Seyri esnasında heliksin arterlere ayrılarak, sinuzoidleri ve trabekuler dokuyu beslerler.

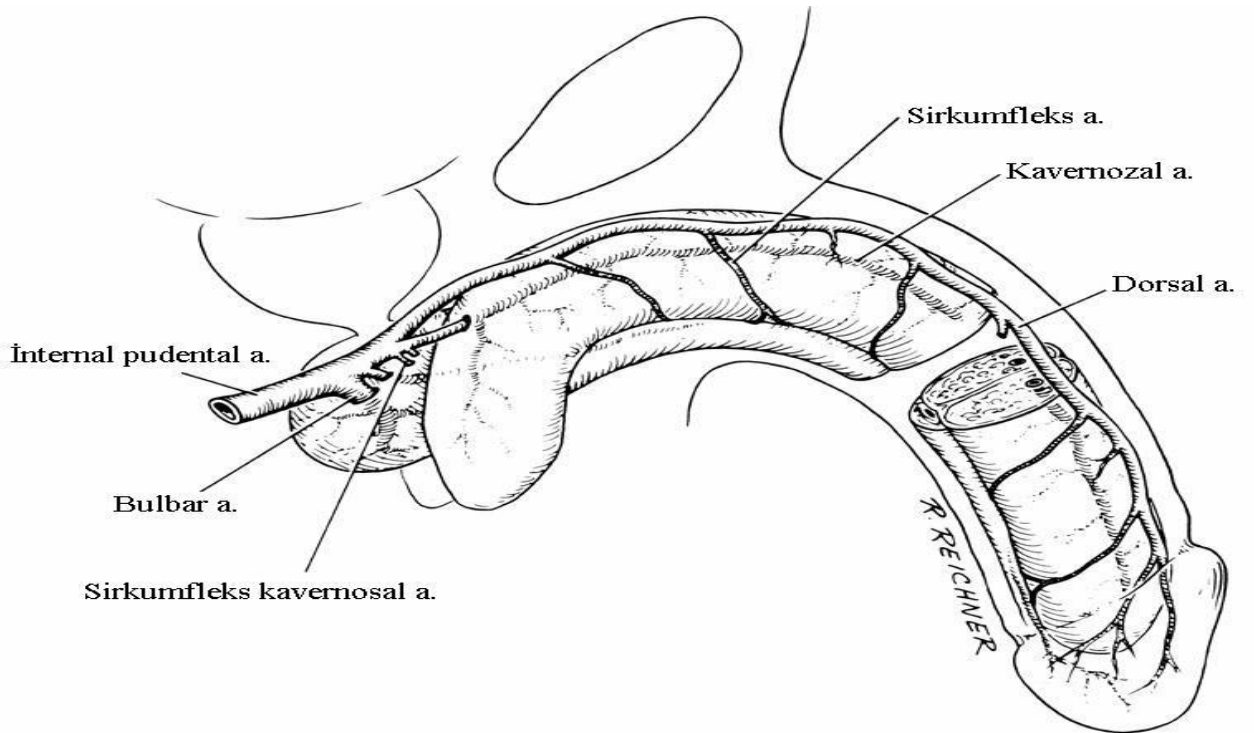
3-Dorsal arter; pubis ile penisin krusları arasından geçerek, korpus kavernozumların dorsaline ulaşır ve Buck fasiyası icinde dorsal penil ven ve sinir ile birlikte seyredir. Dorsal arterin glansa kadar olan seyrinde, korpus spongiozum ve uretraya giden sirkumfleks dallar ve kavernozaal dallar verir. (Resim-2)

Glans ve uretranın bu zengin damar yapısı uretra rekonstruksiyonunu kolaylaştırmaktadır.

Penisin arteriyel yapısı yüksek oranda varyasyon göstermektedir. Tek kavernoza arter görülmesi nadir değildir. Bunun dışında, penil arter aksesuar olarak pudental arterin daha proksimalinden, obturator veya inferior vezikal arterden de köken alabilir. Bu durumlarda, penil arterler prostatın içinden veya anterolateralinde seyrederek penise ulaşırlar.

Penisin sistemi

arteriyel



PENİSİN VENLERİ:

Kavernoz sinüslerden çıkan intermedier venüller, subtunikal kapiller pleksusa dökülür. Bu subtunikal pleksus ise emisser venleri oluşturur.

Emitter venler, tunika albuginea katları arasında oblik olarak seyrettikten sonra sirkumfleks venlere dökülürler.

Sirkumfleks venler korpus spongiozumdan ve korpus kavernozumdan köken alırlar. Korpus kavernozumları çevreleyerek, penis shaftının distal 2/3'lük bölümünde derin dorsal vene dik açı ile dökülürler. Derin dorsal ven korpus kavernozumlar arasındaki olukta seyrederek preprostatik pleksusa dökülür. Penisin proksimal 1/3'lük bölümünde ise emitter venler, dorsomedial yüzeyde birleşerek kavernozen venleri oluştururlar. Genellikle 2–5 adet kavernozen ven vardır. Bu venler, penis hilumunda krura ve bulbus arasında birleştikten sonra, internal pudental vene dökülürler. Penisin cilt ve cilt altının venöz dönüşü, tek veya iki adet superfisiyal dorsal ven ile safen vene olmaktadır. Bu sistem nadiren korpus kavernozumun drenajına da katkıda bulunur(10).

PENİSİN SİNİRLERİ:

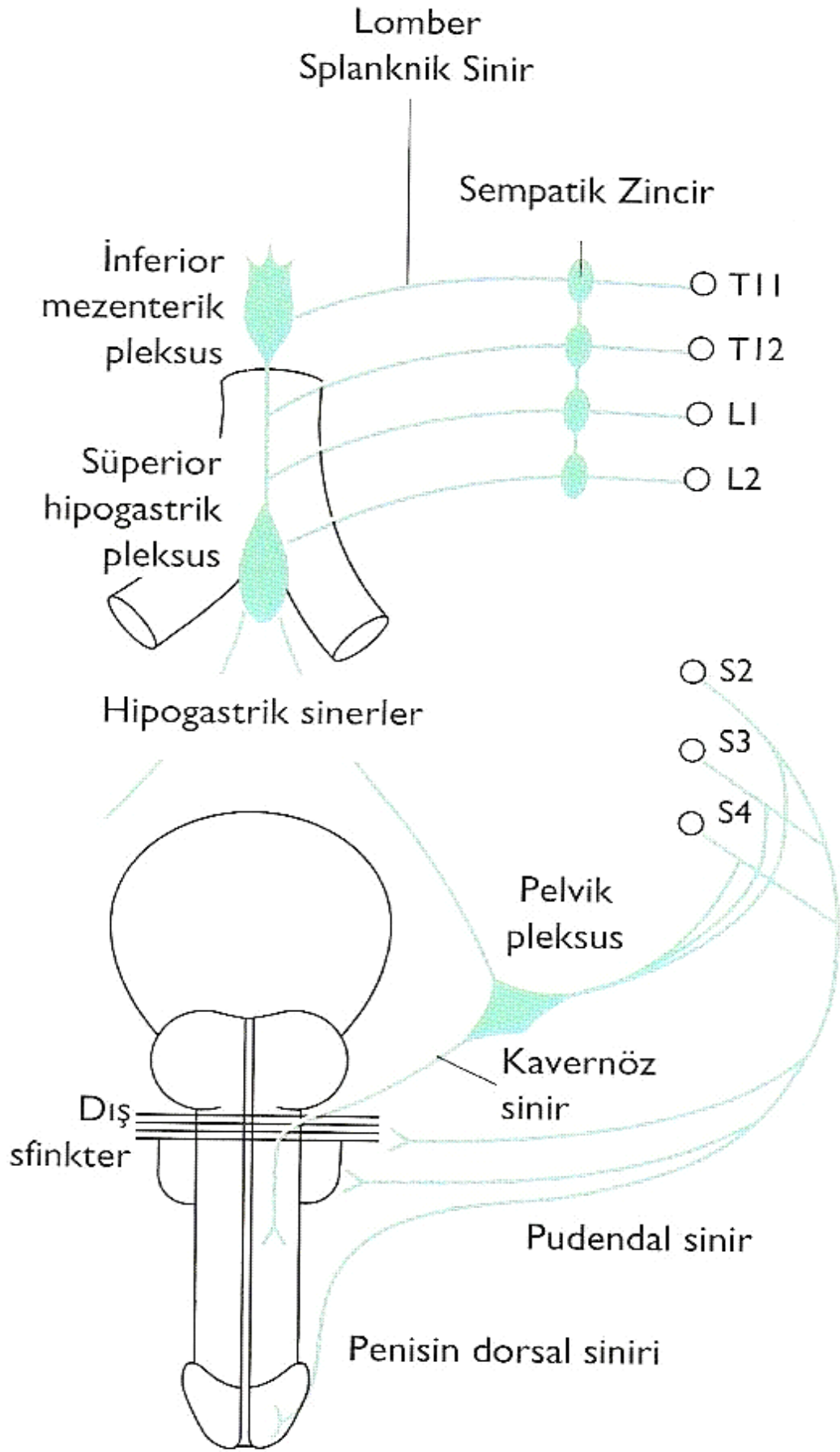
Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Spinal kord ve periferik ganglionlardan köken alan sempatik ve parasempatik lifler, kavernozen sinir aracılığı ile korpus kavernozum ve korpus spongiozuma ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernozen ve iskiokavernozen kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu iletirler(6).

Sempatik sinir lifleri medulla spinalisin aşağı torasik ve üst lomber bölgesinden çıktıktan sonra retroperitoneal olarak seyrederek. Bu lifler aortik bifurkasyonun altında yoğunlaşarak, superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluşturur. Superior hipogastrik pleksusu sol ve sağ hipogastrik sinir şeklinde terk eden sempatik lifler, distale doğru ilerleyerek birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar. (Resim–3)

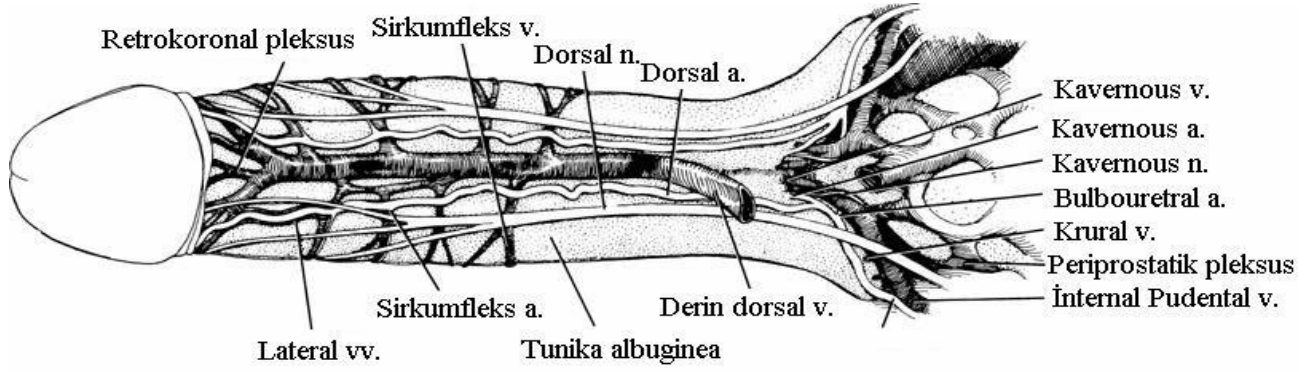
Pelvik pleksus gövdesi S2 ve S4 spinal kordda olan parasempatik nöronlardan da lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır(10). Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumu innerve eder. Korpus kavernozumları innerve eden lifler, pelvik pleksustan sonra kavernozen sinir adını alır. Uretra ve rektum arasında seyreden kavernozen sinir, uretranın komşuluğunda urogenital diyaframa ulaşır. Urogenital diyaframı, uretral sfinkterin 4–7 mm. Uzağından delerek geçen sol ve sağ kavernozen sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernozumların dorsomedialinden kavernozen doku içine girer.(Resim:4)

Penisin somatosensoryal lifleri; glans, penis cildi, uretra ve korpus kavernozumdan başlar. Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize C

liflerinin serbest uçları ve korpuskuler reseptörler vardır(11). 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 nukleusundan köken alan ve pudental sinir ile iletilen uyarılar iskiokavernoz kasları ve bulbokavernoz kasları da kontrol eder(10).



Resim - 3



Resim – 4 Dorsal penil arterler, venler, sinirler

I. EREKSİYONUN SANTRAL KONTROLÜ

İnsan vücudundaki tüm fonksiyonların kontrolünde olduğu gibi, seksüel fonksiyonların kontrolü de santral sinir sistemi (SSS) tarafından yapılmaktadır. SSS' nin seksüel fonksiyonlar üzerinde muhtemelen çok büyük etkisi olmasına karşın, bu kontrol mekanizmaları hakkında ki bilgilerimiz kısıtlıdır.

Beyin bir bütün olarak incelenirse, seksüel fonksiyonlarda etkili olan 5 bölgeden söz edilebilir:

1.) HİPOTALAMUS: Seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi en iyi bilinen SSS bölgesidir. Hipotalamus, talamusun hemen altında yer almış bir bölgedir. Üçüncü ventrikülün taban ve alt duvarını oluşturur. Hipotalamus, insanda yaklaşık 4 gr ağırlığındadır ve total beyin ağırlığının yaklaşık %0.3' ünü oluşturur. Hipofiz bezi üzerinden gonadotropik hormon (GnTH) salgılanmasını kontrol ettiği çok eskiden beri bilinmektedir. Hipotalamus, seks steroid hormonlarının (Testosteron, Dihidrotestosteron, Östrodiol) GnTH aracılığı ile gonadlardan salgılanmasını kontrol ederek, libidonun oluşmasını sağlar. Seksüel fonksiyonların başlamasında gerekli olan libido, hormona bağlı bir fonksiyondur. Bunun icinde hipotalamus-hipofiz bağlantısının sağlam olması gerekmektedir (11). Hipotalamusun tümör veya cerrahi sonrası destruksyonunda, libido azalması sık rastlanan klinik gözlemdir.

Hipotalamus üzerine iç ve dış uyarılar, direkt olarak veya limbik sistem üzerinden indirekt olarak etki göstermektedir. Hipotalamusun da dahil olduğu limbik sistem, neokorteks ile beyin alt bölgelerini sınırlayan ve ayıran bölgedir. Limbik sistem, adını limbos (sınır) kelimesinden almaktadır. Limbik sistem emosyonel beyin olarak kabul edilir ve türlerin ve bireylerin davranışlarını ayarlamak, seksüel davranışları ve seks hormonlarının salgılanmasını kontrol etmele yükümlüdür(12).

Otonom fonksiyonların da merkezi olan hipotalamus, iç ve dış uyarılara karşı kişinin tepkisini koordine eder ve korteks ile beyin sapı ve alt bölgeler arası bağlantıyı sağlar⁽¹³⁾.

Hipotalamusun tüm bu fonksiyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

—Hipofizden hormon salgılanmasının kontrolü

—Vücut ısısının ayarı

—Beyin saati olması

—Susuzluk ve açlık hislerinin kontrolü

—Seksüel davranışların kontrolü

Dış uyarılar (ışık, ısı, koku vs) direkt olarak hipotalamusa etki edebileceği gibi, korteks ve diğer beyin bölgeleri limbik sistem elemanları üzerinden hipotalamusa da uyarılar gönderebilir. Bu uyarılara yanıt; otonom sinir sistemi ile (kalp hızı, soluk alma hızı değişiklikleri vs) hormon salınım ritminin ayarlanması ile ve somatik sisteme etkileri ile olmaktadır. Hipotalamusta bu fonksiyonların kontrol edildiği birçok çekirdek bulunmaktadır. Bu çekirdeklerin fonksiyonları ve hipotalamus içinde buldukları yerleri daha kolay anlamak için hipotalamus, 1 alan ve 3 zona ayrılarak incelenir.

a)Preoptik alan, medial ve lateral olmak üzere iki bölüme ayrılır. Preoptik alanda bulunan nöronların androjen ve östrojen reseptörlerinden zengin olduğu bilinmektedir. Sıçan deneylerinde sıklıkla incelenen medial preoptik alanın (MPOA), özellikle erkek seksüel fonksiyonlar ile olan ilişkisi bilinmektedir. MPOA beyinde, özellikle diğer limbik alanlar ile aksonal ilişkisi vardır. Olfaktor sistemden amigdala ve stria terminalis üzerinden uyarı alır.

Beyin sapının bu bölgeleri ağrının iletilmesi, seksüel davranış, annelik duygusu ve agresif davranışlardan sorumlu alanlardır ^(14,15). Sıçan MPOA' sının bir diğer özelliği de beyindeki en yoğun androjen reseptörlerinin bulunduğu yer olmasıdır. Erkek sıçanlarda MPOA' nın uyarılması ile ereksiyon ve seksüel ilişkiyi sağlayan uyarılar oluşmaktadır⁽¹⁶⁾. Bu alan, oksitosin ile de kolay uyarılmakta ve dişi sıçanların çiftleşmesini kolaylaştırmaktadır⁽¹⁷⁾.

Lateral preoptik alan hakkında fazla bilgi yoktur. Bu alanda oksitosin salgılayan nöronların varlığı bilinmektedir.

b)Periventriküler hipotalamik zon, III. ventrikülü çevreleyen çok ince bir zondur. Daha çok anterior hipofiz hormonlarının salgılanmasında rol oynar.

c)Medial hipotalamik zon, hipotalamusun hacim olarak en geniş yeri ve çekirdeklerden zengin bir bölgesidir. Daha kolay anlaşılması için bu zon üç kısma ayrılarak incelenir:

1-Supra-optik kısım; 2-Tuberal kısım ve 3- Mamiller Kısım

1-Supra-optik Kısım; optik kiazmanın hemen üstünde olduğundan bu adı almıştır. Bu bölgede üç tane önemli hipotalamik çekirdek vardır. Para-Ventrikuler Nukleus (PVN); Supra- Optik Nukleus (SON) ve Supra-Kiazmatik Nukleus (SCN). PVN ve SON her ikisi de, oksitosin ve vazopressin üreten çekirdeklerdir. Özellikle PVN, oksitosin ve vazopressin salgılayarak, amigdala ve hipokampus üzerinden limbik sistemle ile bağlantı kurar.

Oksitosin seksüel fonksiyonlarda da rol alan önemli bir mediyatordur⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Erkek ve kadında seksüel uyarılmayla serum oksitosin seviyelerinin yükseldiği ve orgazm ile en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Kadında orgazm sırasında yükselen serum oksitosin seviyesi, uterusun ritmik kasılmalarından sorumlu olabilir. Bu kasılıp-gevşemelerin uterus içinde negatif basınç oluşturarak, vajendeki ejakulatın serviksten uterus kavitesine girmesini kolaylaştıracağı ileri sürülmektedir. Orgazm sırasında erkekte pelvik adalelerde ve kadında ise pelvik adaleler ve vajende 10–50 sn süreli, sayısı yirmiye varan ritmik kasılmalar saptanmıştır⁽²¹⁻²²⁻²³⁾.

SCN, beynin saati olarak çalışan çekirdektir, hormonların sirkadiyan ritim ile salınmasında da etkili olmaktadır.

2-Tuberal Kısım üç adet çekirdek içerir: Arkuat Nukleus (ARC); Dorso-Medial Nukleus (DMN) ve Ventro-Medial Nukleus (VMN). Bu kısım çekirdekleri hipofizden salgılanan hormonların kontrolünü yapan düzenleyici hormonları salgırlar (Gonodotropin Releasing Hormone=GnRH, Corticotropin Releasing Hormone=CRH). Ayrıca, dopamin salgılayan nöronlar da hipofizden prolaktin salınımını inhibe etmektedirler.

3-Mamiller Kısım; hakkında tam bir bilgi olmamasına rağmen, kişinin emosyon ve hafızası ile ilgili olduğu sanılan mamiller cismi içerir⁽²⁴⁾.

d)Lateral hipotalamik zon; hipotalamusun limbik sistem ile sıkı bağlantıların olduğu kısımlardan biridir. Açlık hissinin oluşmasında etkili olmaktadır⁽²⁴⁾.

Özetlemek gerekirse; SSS'nin dolaylı da olsa, birçok bölgesi seksüel fonksiyonlar etkilemektedir. Fakat direkt etki hipotalamusta olmaktadır. Hipotalamus, seks hormonlarının salgılanmasını kontrol ederek ve çocukların puberteye girmesinde (muhtemelen leptin hormonununun hipotalamusa olan etkisi ile) başlatıcı rol oynayarak

etkili olmaktadır. Ayrıca, seksüel fonksiyonlar üzerine erkekte MPOA'nın ve kadında ise VMN'in etkili olduğuna ait veriler vardır. İnsan seksüel aktivitesinde oksitosin hormonunun artışı ve orgazmda pik yaptığı gösterilmiştir. Bu bilgilerin artması ile ileride SSS kaynaklı seksüel sistem patolojilerinin daha rahat saptanması ve tedavi olanaklarının bulunması kaçınılmazdır.

Hayvan deneylerinde hipotalamusta dopaminerjik etkinin uyarıcı , serotinerjik etkinin ise inhibe edici rol oynadığı gösterilmiştir. İnsanda da benzer etkilerin olduğuna dair klinik gözlemler mevcuttur. Kadınlarda hipotalamus lezyonlarının çoğunlukla libido kaybı ve amenoreye neden olduğu bilinmektedir(25).

2.) PARASAGİTTAL BÖLGE: Genital bölgenin duyu liflerinin beyinde sonlandığı alan parasagittal bölgedir. Genital bölgenin uyarılması (cinsel ilişki sırasında okşanma ve uyarılma), seksüel fonksiyonda bu bölge üzerinden etkili olmaktadır. Kısıtlı bulgular olsa da, parasagittal bölge tümörlerinde erkeklerde ereksiyonu devam ettirme zorluğu ile karşılaşmaktadır(25).

3.) TEMPORAL LOP: Temporal lop epilepsisinde veya temporal lop epilepsisi cerrahisi sonrası seksüel fonksiyonlarda bozukluk gelişebilir. Özellikle kadınlarda menstruel bozukluk, erkeklerde ise erektil disfonksiyon görülmektedir(26-27).

4.) FRONTAL LOP: Beyinin seksüel fonksiyonlar üzerinde etkisi olan bir diğer bölgesi de frontal lobdur. Frontal lop, kişinin daha çok sosyal davranışlarının kontrolünde rol oynamaktadır. Frontal lop lezyonlarında seksüel dürtülerin kontrolünün ortadan kalkmasıyla, etrafındaki insanlara saldırganlık tarzında seksüel fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

5.) RİNENSEFALON: Beyinde limbik korteksde bulunan rinensefalonun koku duyusu ile seksüel uyarılar üzerinde dolaylı etkileri olmaktadır(25).

II. EREKSİYONUN PERİFERİK KONTROLÜ

Penil ereksiyonunun periferik kontrolü son zamanlarda yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmıştır. Penil ereksiyon, korpus kavernozum düz kasının gevşemesi ve böylece trabekuler boşlukta arteriyel kan akımına karşı direncin azalmasıyla oluşmaktadır(24-25). Trabekuler düz kas tonusunun ayarlanması kompleks bir olaydır. Korpus kavernozum ve penise gelen arterlerin düz kasları, intrasellüler kalsiyum iyonunun $[Ca^{+2}]$ azalması sonucunda gevşerler. İntrasellüler $[Ca^{+2}]$ hareketlerini, siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) gibi mediyatorler önemli oranda etkilemektedir. Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir

sonlanımlarından ve endotelyumdan direkt olarak salınan, kavernozaal gevşemede çok önemli bir kimyasal mediyatördür.

A) EREKSİYONUN PERİFERİK NÖRO-ANATOMİSİ:

Penisin sinirlerini otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duyusal ve motor) olarak iki grupta incelemek gerekir. Spinal kord ve periferik gangliyonlardaki nöronlardan oluşan sempatik ve parasempatik sinirler kavernoza siniri oluştururlar. Sempatik yol T11 ile L2 spinal segmentlerden, parasempatik yol ise S2 ile S4 spinal segmentlerden kaynaklanırlar. Pelvik pleksus ve kavernoza sinirlerin uyarılması ereksiyona neden olurken, sempatik sistemin uyarılması detumesans ile sonuçlanır. Somatosensoryel yoldaki duyu nöronlarının uyarılması ile ağrı, ısı ve dokunma duyuları spinotalamik ve spinoretikuler yollarla talamus ve kortekse ulaştırılır. S2 ve S4 sakral spinal segmentlerde bulunan Onuf nükleusu somatomotor penis innervasyonunun merkezidir. Pudental sinir ile iskiokavernoza kasının kasılması rijid ereksiyon fazına neden olur.

B) EREKSİYONUN PERİFERİK NÖRO-FİZYOLOJİSİ

a) Perifereral nöro-mediyatörler:

Noradrenalin: Lokal olarak erekte penisin detumesansı adrenerjik sinir bağlantıları aracılığıyla sağlanır. Noradrenalin adrenerjik sinirlerin norotransmitteri olup, penil düz kas membranındaki adrenerjik reseptörleri aktive eder⁽²⁸⁻²⁹⁾. İnsanda α -adrenerjik sinir lifleri ve reseptörleri kavernoza cisim ve etrafındaki kavernoza arterlerde gösterilmiştir⁽³⁰⁻³³⁾. İn vitro noradrenalin bir çok hayvan türünde ve insanda kavernoza dokuda kontraksiyona yol açar⁽³⁴⁻³⁸⁾.

Bu nedenle, noradrenalin penil detumesansta rol oynayan önemli bir nöromediyatördür.

Penil ereksiyonun oluşumu sırasında noradrenalin kavernozaal kanda belirgin olarak azalırken, adrenalinin periferal ve kavernoza kanda arttığı gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. Sempatik kontraksiyon postsinaptik α 1a, α 1b, α 1c adrenerjik reseptörlerinin uyarılması ile olmaktadır⁽⁴¹⁾. Korpus kavernozaum icine uygulanan α adrenoseptör blokerleri ereksiyona neden olurken, α adrenoseptör agonistleri detumesansa yol açarlar⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Bu bulgular da, α adrenoseptörlerin penil düz kas kontraksiyonu üzerine olan etkilerini destekler.

Endotelin: Bir peptid olan endotelinin, penil flaksiditenin devamına katkıda

bulunduğu savunulmaktadır(45). Endotelin-I, peptid ailesinin bir üyesi olup, endotel ve muhtemelen trabekuler düz kaslardan da sentezlenen ve detumesansta rol oynayan etkili bir vazokonstriktordur(45-47). In vitro endotelin-1, kaverno düz kas liflerini kasar ve noradrenalin ile sinerjistik etki gösterir(48-50). Endotelinin vasküler dokular üzerine olan etkisi ET-A ve ET-B adlı iki reseptör aracılığıyla sağlanır. ET-A endotelinin konstriktor etkisini sağlayan ana reseptör iken, ET-B endotelyum icinde etkilidir ve endotelyum-bağımlı vazodilatator yanıtı sağlar. Her iki reseptör için de intraselüler transduksiyon mekanizması, intraselüler kalsiyum salınımı ve protein kinaz C' nin (pKC) aktivasyonu ile inozitol fosfat mekanizmasının aktive olması gerekir. Endotelinin aynı zamanda, penis içindeki düz kas proliferasyonunu da kontrol ettiği bildirilmektedir(51).

Prostanoidler: Prostaglandin- H₂ (PG-H₂), Prostaglandin-F₂α (PG-F₂α) ve tromboksan-A₂'nin de dahil olduğu birçok konstriktor prostanoid insan kaverno dokusu tarafından sentezlenmektedir. In vitro çalışmalarda, trabekuler düz kasın spontan aktivitesinden ve tonusundan prostanoidlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir(52). Aynı zamanda, in vitro olarak konstriktor prostanoidlerin nitrik oksit (NO) ile eş zamanlı salgılandığı ve onun dilatator etkisini azalttığı belirtilmiştir(53-54). Lökotrienler ve anjiyotensin-II de diğer etkili vazokonstriktörlerdir(55). Detumesans intrensek miyojenik aktivite, adrenerjik norotransmisyon ve prostanoidler ve endotelinler gibi kasıcı faktörlerin etkisi ile sağlanmaktadır(56). Ekzojen endotelin-1'in kasıcı etkisinin kaverno dolaşımdaki RhoA/Rho-kinaz yolu ile olduğu gösterilmiştir(57).

Asetilkolin: Penisin kolinerjik innervasyonu fare ve insan korpus kavernozumunda muskarinik reseptörlerin ve kolinerjik sinir liflerinin varlığı ile kanıtlanmıştır.(58-59) Asetilkolin, insan erektil dokularından elektriksel uyarı sonrası salınabilmektedir. Asetilkolinin penil ereksiyondaki etkisi direkt olmayıp, presinaptik adrenerjik noronların inhibisyonu ve endotelial hücrelerden NO salınımını uyarması aracılığı ile indirektir(23).

Vazoaktif intestinal Polipeptid (VIP): VIP'in neden olduğu gevşemenin, NO sentez blokörü N-nitro-L-arjinin ile inhibe edildiği, bu nedenle de VIP'in ereksiyondan sorumlu önemli bir nöromedyator olduğu bilinmektedir(60). NO'nun gevşetici etkisinde VIP'in uyardığı düz kas gevşemesinin önemi vardır. Asetilkolin, VIP ve nNOS parasempatik nöronlarda birlikte lokalizedirler. Asetilkolinin α-1 adrenerjik

aktivasyonunu inhibe edici etkisi ile VIP ve NO'nun ereksiyondaki sinerjist etkileri gösterilmiştir(61-62).

Nitrik Oksit (NO): Penis ereksiyonundaki en önemli nöromedyatordur. NO'nun ilk kez 1979 yılında periferik vasküler düz kaslarda güçlü bir gevşetici etkisinin olduğu gösterilmiştir(63). NO, bir serbest radikaldir (çift olmayan elektrona sahip molekül). Bu nedenle, yüksek oranda reaktif ve kimyasal olarak stabil olmayan bir moleküldür. Bu molekülün farklı tip memeli hücreleri tarafından sentezlendiği ve düz kas relaksasyonu, trombosit reaktivitesi, santral ve periferik norotransmisyon ve immün hücrelerin sitotoksik aktiviteleri gibi birbirinden farklı bir çok fizyolojik olayın regülasyonunda rol aldığı bilinmektedir. Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile L-arginin aminoasiti ve moleküler oksijen kullanarak, NO ve aminoasit L-sitrulin üretilir. Bu reaksiyon için, tetrabiopterin ve nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat (NADPH) gerekmektedir. Birbirleri ile %50–60 oranında benzerlik gösteren üç farklı NOS tipi tanımlanmıştır. Benzer iki formdan nöronal NOS (nNOS) sinir sisteminde mevcutken, endotelial NOS (eNOS) vasküler sistemde bulunur. Her iki izoform da, aktiviteleri için kalsiyum ve kalmoduline ihtiyaç duyar. Üçüncü form; indüklenebilir NOS (iNOS) kalsiyumdan bağımsız formdur. İnflamatuar mediyatorlerin ve bakteriyel ürünlerin induksiyonunu takiben farklı türdeki hücrelerden izole edilebilir(64-65). nNOS kolinerjik sinirlerde, eNOS penisin endotelinde bulunur(66-71). Normal fizyolojik şartlarda, iNOS peniste ekspresyon olmaz. Bununla birlikte, inflammatuar mediyatorlerle karşılaşıldığında, ürogenital düz kasta ekspresyon olduğu gösterilmiştir(72). Yapılarında nNOS bulunan ve NO'yu asetil kolin ile kotransmitter olarak salgılayan postganglionik parasempatik (kolinerjik) sinirler, artık nitrejik sinirler olarak adlandırılmaktadır(68-73). Kavernoza sinirin uyarılması, nitrejik sinir liflerini aktive ederek, sinir uçlarından NO salınmasına ve penil düz kas relaksasyonuna neden olur(74-75). Farklı hayvan modellerinde kavernoza sinirin veya spinal kordun uyarılmasıyla oluşturulan penil ereksiyon NOS inhibitörleri ile inhibe edilebilmektedir(66-76-78). Dahası, in vitro olarak penil kan damarlarının veya korpus kavernoza sinirinin nonadrenerjik/nonkolinerjik uyarılmasıyla oluşan nitrejik relaksasyon yanıtları NOS inhibitörleri ile bloke edilebilmektedir(74-79-82).

NO'nun diğer bir kaynağı da, korpus kavernoza sinirinin sinüzoidal ve penil kan damarları endotelinde bulunan eNOS'dur. eNOS'un erektil fonksiyondaki rolü üç teori ile açıklanmaktadır. Birinci teoride, postganglionik kolinerjik liflerden salınan asetilkolin ile endotelden NO serbestleştiği kabul edilmektedir.

Asetilkolinin ekzojen uygulanımı izole korpus kavernozum ve penil arterlerde endotel-bağımlı relaksasyon oluşturur.(53-83) Bununla birlikte, atropin ve neostigmin kavernoza sinir uyarısıyla oluşan penil ereksiyonu inhibe etmez. (15-33)

Dahası , korpus kavernozumun nörojenik relaksasyonu için fonksiyonel bir endotel gerekli değildir(81-85). İkinci teori, stres nedeniyle gelişen eNOS aktivasyonudur(86).

Ereksiyon esnasında vasküler ve sinuzoidal lümenin genişlemesi, eNOS aktivasyonuna ve endotelden NO salınımına neden olan strese yol açabilir(86).

Üçüncü teori, eNOS kardiovasküler sistemdeki vasküler endotelden bazal NO salınımına benzer şekilde, detumesans sırasında bazal NO düzeyine katkıda bulunabileceği görüşüdür. NOS inhibitörlerinin sistemik kullanımı, bu bazal NO düzeyinden dolayı sistemik kan basıncını arttırabilmektedir(87). Benzer bir durum penil düz kaslarında da gözlenmiştir. nNOS'un katılımını önleyen sinir blokerlerinin varlığında bile, NOS inhibitörleri penil düz kas tonusunda artışa neden olmaktadır. Böylece ulaşılan sonuçta, nitrejik sinirlerdeki nNOS'dan elde edilen NO, düz kas relaksasyonun büyük bölümünden ve relaksasyonun başlatılmasından sorumlu iken, eNOS' dan elde edilen NO ereksiyonun devamlılığına katkıda bulunur.

nNOS' un penil ereksiyon oluşumundaki rolünün ayrıntılı olarak saptanmasına rağmen, genetik olarak oluşturulan nNOS'dan yoksun fareler fertildirler ve penislerinde sağlam bir nörojenik NO üretimi mevcuttur(88). Bu çelişki, farelerin penislerinde nNOS varyantının (PnNOS=Penil nNOS) varlığının saptanmasıyla çözümlenmiştir(89). İlginç olarak, nNOS'un santral sinir sistemi varyantı (CnNOS) rat penisinde önemli miktarda saptanmamıştır. Bundan dolayı, PnNOS'un bu hayvanlarda ana sorumlu nNOS varyantı olduğu sonucu çıkarılabilir(89). nNOS'un insan penisindeki varyantlarını ve bunların erektil disfonksiyonun gen terapisindeki potansiyellerini saptamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (90).

nNOS'un penisteki aktivitesinin androjenlerle regüle edildiği saptanmıştır. Adult ratların kastrasyonu, kavernoza sinir uyarısıyla oluşan erektil yanıtı ve penisteki nNOS aktivitesini azaltır ve her iki değişiklik de, androjen uygulanması ile engellenebilir(91-94).

b)Penil Ereksiyonda Oksijenin Rolü:

İnsanda korpus kavernozumun parsiyel oksijen basıncı (pO₂) venoz kandakine benzerdir. (25–43 mmHg). Ereksiyon sırasında ise anlamlı olarak artar ve arteriyel kandakine eşit olur (65–100 mmHg)(95-103). Moleküler oksijen, L-arginin ile birlikte NOS tarafından NO sentezi için gerekli bir maddedir. Korpus kavernozum

içerisinde NO sentezinin direkt olarak oksijen konsantrasyonu ile regule edildiği gösterilmiştir(104). In vitro düşük pO₂ düzeyleri, bazal cGMP konsantrasyonlarını ve sinir uyarısı sonucu ortaya çıkan cGMP sentezini inhibe eder(95).

Arteriyel vazodilatasyondan sonra, kavernoza cisimlerde NO sentezini sağlamaya yetecek miktarda oksijen konsantrasyonu artar. Kavernoza cisimde NOS' un tam aktiviteye ulaşması için gerekli minimal oksijen konsantrasyonunun 50–60 mmHg arasında olduğu tahmin edilmektedir. Daha düşük konsantrasyonlar NO' nun parsiyel sentezine, bu da trabekuler düz kasın parsiyel relaksasyonuna neden olur.

NOS'a benzer şekilde, PG-H sentetaz da (siklooksijenaz) bir oksijenazdır ve oksijen kullanarak prostanoitleri sentezler. Kavernoza cisimlerdeki oksijen konsantrasyonunun prostanoitlerin sentezini regule ettiği gösterilmiştir(105). Oksijen basınçlarının artması ile birlikte penis düz kasında Prostaglandin-E₂ (PG-E₂) ve hücre içindeki cAMP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(106).

c) İyon Kanalları:

Düz kas, iyi gelişmiş sarkoplazmik retikulum ve T tubul sistemi icermediğinden dolayı, ekstraselluler kalsiyum düz kas tonusunda önemli rol oynar. Etki potansiyeli sırasında kalsiyum plazma membranından girmek zorundadır. Kalsiyum giriş ve çıkışını ayarlayan üü farklı transmembran proteini bilinmektedir Kalsiyum kanalları iyon girişini ayarlarken, kalsiyum-sodyum değiştirici protein ve kalsiyum-ATPaz, kalsiyumun düz kasta çıkışını ayarlayan önemli proteinlerdir.

Voltaj bağımlı L tip kalsiyum kanalları (yavaş kalsiyum kanalları) izole kavernoza düz kas hücrelerinde de gösterilmiştir.Kavernoza düz kasta potasyum kanallarının 4 alt tipi vardır: 1- Kalsiyuma duyarlı potasyum kanalları (maks-K); 2- Metabolik olarak düzenlenen potasyum kanalları (KATP);3- Gecikmiş düzeltici ve 4- Hızlı gecici genel A kanalları (IA). Bunların arasında, insan korporal düz kasında K-ATP ve maks-K alt tipleri fizyolojik olarak önemlidir. Maks-K kanalları cAMP aracılığı ile olan düz kas gevşemesinde rol oynamaktadır(107-108).

d) Fosfodiesterazlar:

Fosfodiesteraz (PDE) enziminin 11 izoenzimi bulunurken, sadece PDE5, 6 ve 9 cGMP için spesifiktir. PDE1, 2, 3, 10 ve 11 hem cAMP, hem de cGMP ile hidrolize olurken, PDE 4, 7ve 8 sadece cAMP ile hidrolize olur(109-111).

Korpus kavernozumda PDE2, 3 ve 4 de bulunmasına rağmen, PDE5 ile karşılaştırıldığında fizyolojik ereksiyonda belirgin rol oynamamaktadırlar(164).

PDE5'in korpus kavernozum dışında trombosit, akciğerler, spinal kord, kalp, plasenta, aorta, adrenal bez ve pankreasta da olduğu gösterilmiştir(113).

e)Hücrelerarası Bağlantılar:

Çeşitli çalışmalarda, komşu kas hücre membranlarında gap junction'ların bulunduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerarası kanallarda kalsiyum ve ikincil haberciler gibi iyonların değişimi olmaktadır(114). Gap junction'lar, komşu hücreleri birbirine doğrudan bağlayan düşük dirençli transmembran kanalları içeren plazma membranının özelleşmiş bölümleridir. Konneksin olarak bilinen altı homolog transmembran proteini bir semikanalı oluşturur. Tanımlanmış birçok konneksin olmasına rağmen, insan korpus kavernozumundaki gap junction kanalları esas olarak konneksin 43'ten (Cx 43) oluşmaktadır(115).

EREKSİYONUN EREKSİYONUN MOLEKÜLER FİZYOLOJİSİ:

A)PENİL DÜZ KAS KONTRAKSİYONU:

Penil düz kas tonusu, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu ve hücrenin kalsiyumun kontraktıl etkisine olan duyarlılığı ile kontrol edilir. Kontraktıl ve relaksan faktörlere etkin olan kalsiyum duyarlılığı ve kalsiyumu artıran mekanizmalara verilen net yanıtlar düz kas tonusunu düzenler.

Düz Kas Kontraksiyon Regülasyonunun intresellüler Mekanizması:

Yukarıda anlatılan eksitator maddeler tarafından penil düz kası aktive edildiğinde, intraselüler serbest kalsiyum konsantrasyonu $[Ca_{+2}]$ artar. $[Ca_{+2}]$ düzeyindeki bu artış, fosfolipaz C ve inozitol trifosfat (IP3) gibi birçok sinyal mekanizmalarının aktivasyonuna sekonder olarak, sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ve/veya kalsiyumun ekstraselüler alandan hücre içine geçimini sağlayan düz kas hücre membranı üzerindeki kalsiyum kanallarının açılması sonucunda oluşur. Bu artış geçicidir ve $[Ca_{+2}]$ düzeyi bazal seviyelerine dönse bile konstriktör aktivite devam eder. Bu geçici fazda, $[Ca_{+2}]$ 'daki artış, kalsiyum kalmodulin bağımlı miyozin hafif zincirli kinaz (myosin light chain kinase=MLCK) aktivasyonuna yol açar. Aktif MLCK, miyozin kısa zinciri (myosin light chain=MLC20) fosforize eder ve böylece düz kas kontraksiyonu başlar(116-117).

Intraselüler $[Ca_{+2}]$ düzeyi bazal seviyesine döndüğünde, kalsiyum-sensitizasyon yolları ortaya çıkar. Bu mekanizmalardan birisi de, G proteinlerin bağlandığı eksitator reseptörlerin varlığıdır. Böylece, $[Ca_{+2}]$ 'da değişiklik olmadan kalsiyum duyarlılığı arttırılarak kontraksiyon sağlanabilir.

Bu yol, Rho-kinazı aktive eden küçük monomerik bir G protein olan RhoA' yı içerir. Aktif Rho-kinaz fosforile olur ve böylece düz kas miyozin fosfatazının regülör alt birimini (SMPP-I M) inhibe ederek, kalsiyum miyofilamentlerinin sensitizasyonu sağlanır. (118).

RhoA ve Rho-kinazın penil düz kasında eksprese olduğu gösterilmiştir(119-120). İlginç olarak, RhoA kavernoza düz kasta vasküler düz kasa oranla 17 kat daha fazla eksprese olmaktadır(120). Rho-kinazın selektif inhibitörünün in vitro olarak insan korpus kavernozumunda relaksasyon meydana getirdiği ve hayvan modellerinde ise, penil ereksiyonu indüklediği gösterilmiştir(121-122). Dominant negatif RhoA verilmiş olan anestezi altındaki ratlarda, kontrol grubu denekler ile kıyaslandıklarında erektil fonksiyonda artma görülmüştür(123). Bütün bunların sonucunda, penil düz kasların fazik kontraksiyonunun, $[Ca^{+2}]$ 'daki artış ile regüle edildiği ve tonik kontraksiyonun ise, kalsiyum sensitizan yollar tarafından yönetildiği sonucuna ulaşılmaktadır(124).

B)PENİL DÜZ KAS RELAKSASYONU:

Ereksiyon oluşumundaki ilk olay penil arterlerin (kavernoza arter ve heliksin arterler) dilatasyonudur. Bunun sonucunda, lakuner alan içine olan kan akımı artar ve kavernoza içi basınç yükselir. Arteriyel dilatasyonu takiben, trabeküler düz kas gevşer ve böylece lakuner alan kompliansı artarak kanın burada yoğunlaşması sağlanır. Düz kas gevşemesi, sarkoplazmada bulunan serbest kalsiyum seviyesinin azalmasının bir sonucudur. Kalmodulin hafif zincir kinazdan ayrılarak onu inaktive eder. Miyozinin, miyozin hafif zincir fosfataz ile defosforilize olarak aktin filamanından ayrılması kas gevşemesi ile sonuçlanır(125). cAMP ve cGMP düz kas gevşemesindeki ikincil habercilerdir. cAMP ve cGMP, bunlara bağımlı protein kinazları aktive eder. Bu olay sonucu: 1- Potasyum kanalları açılır ve hiperpolarizasyon olur; 2- intrasellüler kalsiyum endoplazmik retikulumda sekestre edilir; 3- Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile kalsiyum girişi bloke olur. Tüm bunların sonucunda da sitozolik serbest kalsiyum düşer ve düz kas gevşemesi olur.

Nitrik Oksit (NO) ve solubl-Guanilat Siklaz (sGC)-siklik Guanozin

Monofosfat (cGMP) Yolu:

Klasik nörotransmitterler (asetilkolin, noradrenalin vb) gibi diğer regülör maddelerden farklı olarak, NO hücre içerisinde spesifik bir reseptöre bağlı değildir. Gaz molekülü olan NO sitoplazmada bulunan, çözülebilir sGC hedefleyerek hücre membranından geçer. NO' nun sGC' ye bağlanması proteinde değişikliklere neden olur ve aktivitesi artar(100).

Aktive olan sGC, guanosin-5'-trifosfatın (GTP), guanosin-3', 5' siklik monofosfata (cGMP) dönüşümünü katalize eder. Böylece NO stimülasyonu olduğunda intraseluler cGMP konsantrasyonları artar. Artmış cGMP konsantrasyonları, cGMP bağımlı protein kinaz tip 1'in (cGK1=Protein kinaz G=PKG) aktivasyonuna yol açar. Aktif cGK1'in iyon kanalları üzerine etkisi (L-tipi kalsiyum kanallarını kapatıp 27 potasyum kanallarını açar), intraseluler kalsiyum deposu gibi hizmet veren endoplazmik retikulumda çeşitli reseptörler üzerine etkisi ve Rho-kinaz yolu gibi kalsiyum sensitizan yolların inhibisyonu ile oluşan membran hiperpolarizasyonu sayesinde düz kasta relaksasyona neden olur⁽¹²⁶⁾. cGMP, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) tarafından inaktif GMP'ye metabolize olur.

Nitrerjik sinir stimülasyonu veya ekzojen NO uygulaması, korpus kavernozumunda intraseluler cGMP konsantrasyonlarında artışa neden olur⁽¹²⁷⁻¹²⁹⁾. Selektif sGC inhibitörlerinin, penil düz kasta nitrerjik relaksasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir⁽¹³⁰⁻¹³²⁾. Tüm bu bulgular, nitrerjik nörotransmisyonun penil düz kasta cGMP konsantrasyonlarının artması ve sGC stimülasyonu yolu ile idare edildiğini desteklemektedir.

Molekuler oksijen, androjen, uzun süreli L-arjinin kullanımı ve tekrarlayan intrakavernöz prostaglandin E1 enjeksiyonları NOS aktivitesini ve NO salınımını artırmaktadır⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾. Kostrasyon, denervasyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitusta NOS aktivitesi azalmaktadır⁽⁹⁸⁾.

cAMP Yolu: Otonomik sinirlerdeki vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), VIP reseptörleri (VIP-R) , düz kas tarafından sentez edilen prostaglandin-E (PG-E1 ve PGE2) EP-reseptörleri (EP-R) ve noral veya sirkulasyonda bulunan katekolaminler, Beta-2 reseptörleri üzerinden cAMP oluşumunu katalize eden adenilat siklazın (AC) aktivasyonuna neden olurlar⁽¹³³⁻¹³⁷⁾. cAMP daha sonra cGK1'le benzer etkilere sahip protein kinaz A'yı (PKA) uyarır. AC-cGMP yolu erektil fizyolojide minor rol oynayabilmekle birlikte, ekzojen olarak stimüle edilmesi (erektil disfonksiyon tedavisi için PG-E1 uygulaması gibi) penil düz kasın relaksasyonunda etkili bir yol olduğunu kanıtlamaktadır⁽¹³⁸⁾.

PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri tümörün klinik evresi ve grade'i hastanın yaşı, genel durumu, yaşam beklentisi gözönüne alınarak hastalığın evresine göre planlanmaktadır.

Günümüzde tedavi yaklaşımları genel olarak hastalığın lokalize (T1-T2), lokal olarak ilerlemiş kanser (T3-T4) veya ileri evre-metastatik (N+,M+) olmasına göre değişmektedir.

LOKALİZE PROSTAT KANSERİ (EVRE T1-T2)

Lokalize prostat kanseri yavaş seyirli bir hastalıktır. Lokalize prostat kanserinde tedavi seçenekleri yakın izlem veya kesin tedavidir. Kesin tedavi seçenekleri olarak radikal prostatektomi, radyoterapi, brakiterapi ve kriyoterapi tek başlarına veya birlikte kullanılabilir.

Yakın İzlem

Lokalize prostat kanserinin doğal seyri üzerine yapılan çalışmalar 10 sene içinde kanserin genellikle lokal olarak büyüdüğünü ancak çok az sayıda hastanın prostat kanseri sebebiyle öldüğünü gösterir. Bu konuda yapılan non-randomize çalışmaların meta-analizinde Grade 1, 2 ve 3 hastalar için 10 yıllık kanser spesifik sağkalım sırasıyla %87, %87 ve %34 olarak; 10 yıllık metastazsız yaşam ise yine sırasıyla %81, %58 ve %26 olarak belirlenmiştir⁽¹⁴⁰⁾.

Bu meta-analizin sonuçlarına göre yaşam beklentileri 10 yıl veya daha az olan hastalar için yakın izlem uygun bir seçenek olabilir.

Radikal Radyoterapi

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde radyoterapinin çeşitli avantajları vardır. Teknik olarak radikal radyoterapide hastalara genellikle toplam 6800-7000 rad radyoterapi uygulanır. Pelvik lenf nodları ise 4500-5000 rad ile ışınlanır. Tedavi yaklaşık 6-7 gün sürer. Modern yüksek enerjili lineer akseleratörler ve 3 boyutlu konformal tedavinin kullanılmasıyla morbidite oldukça düşmektedir ⁽¹⁴¹⁾. Yapılan çalışmalarda radikal radyoterapi ile cerrahide elde edilen sonuçlara yakın sonuçlar elde edildiği ancak hastalısız yaşamın cerrahi tedavi alan hastalarda daha iyi olduğuna dair kanıtlar vardır. Ancak cerrahi tedavi ile radyoterapinin sonuçlarını doğru bir şekilde karşılaştırmak hemen hemen olanaksızdır. Bunun temel sebebi cerrahi tedavi uygulanan hastaların patolojik evrelendirmeleri yapılmışken, radyoterapi uygulanan hastaların gerçek patolojik evrelerinin bilinmeyiştir. Ayrıca bu iki tedavi alternatifini karşılaştıran büyük prospektif çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Lokalize prostat kanserinde hastalığa spesifik sağkalım oranları retrospektif çalışmalarda 5 yıl için %76–89, 10 yıl için ise %56-85 arasında bildirilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda ise genel sağkalım oranları 5 yıl için %74–87, 10 yıl için ise %43–63 arasında bildirilmektedir (141).

Brakiterapi

Brakiterapi veya radyoaktif izotop implantasyonu teorik olarak konvansiyonel radyoterapiye oranla prostat dokusuna daha fazla ışın verilirken komşu organların daha az ışına maruz kalmalarına olanak verir. Yüksek intraprostatik doz da daha az komplikasyon ile daha etkili tümör sterilizasyonunu sağlar. Açık cerrahi ile pelvik lenf nod disseksiyonunu takiben kalıcı radyoaktif iodin (¹²⁵I) implantı yerleştirilmesi 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılıyordu. Bu uygulamanın 5 yıllık sonuçları umut verici iken 10 yıllık sonuçlar oldukça başarısız idi. Bunun muhtemel sebepleri heterojen ışın dağılımı ve yüksek grade'li tümörlerin tedavisindeki olumsuz radyobiyojik etkiler olarak düşünülmüştür (141). Brakiterapide görüntüleme ve uygulamadaki teknolojik gelişmeler bu tedavi yönteminin günümüzde tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır.

Kriyoterapi

Kriyoterapi istenmeyen dokuların dondurma yoluyla harap edilmeleri ve kendiliklerinden dökülmeleri veya emilmeleri ile ortadan kaldırılmaları prensibine dayanan bir metottur. Bu tedavi yöntemi 1960'lı yıllarda uygulanmış ancak yüksek üretroktanöz fistül ve rektum yaralanması gibi komplikasyon oranları sebebiyle terk edilmiştir. Son yıllarda ultrasonografi ve perkütan uygulama yöntemlerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte bu tedavi şekli yeniden gündeme gelmiştir. Teknik olarak ultrason rehberliğinde yerleştirilen 3–5 prob ile sıvı nitrojen kullanılarak prostat -180°C'ye kadar soğutulmaktadır. Bu tedavinin primer seçenek olarak sunulabilmesi için günümüzde uzun dönemli çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Radikal Prostatektomi

RP ilk kez Young tarafından 1905 yılında perineal yaklaşım ile tarif edilmiştir. Retropubik yaklaşımın öncülüğünü ise Millin 1940'lı yıllarda yapmıştır (142,143). Retropubik yaklaşım ile prostat ve pelvik lenf nodlarına eş zamanlı yaklaşım mümkündür ancak kanama riski daha fazladır. Perineal yaklaşım ile pelvik lenf nodları için ayrı bir insizyona ihtiyaç vardır ancak bu girişimde kanama riski daha

azdır. Ayrıca günümüzde pelvik lenf nod disseksiyonu laparoskopik olarak yapılabilir. Perineal yaklaşım özellikle obez hastalarda avantajlı olabilir. İlk zamanlarda retropubik yaklaşım operasyon sırasında yüksek kanama oranları, perioperatif morbidite ve tümörün tamamen çıkarılmama riski sebebiyle yaygınlaşmamış ancak 1970'li yıllardan itibaren özellikle Walsh'un çalışmaları ile retropubik bölgenin anatomisinin daha iyi ortaya konulması neticesi hem cerrahların tümörlü dokuyu tamamen çıkarma konusunda başarıları artmış ve hem de perioperatif morbidite azalmıştır. Dorsal ven 22 kompleksi anatomisinin ortaya konulması operasyon sırasında hemostazın sağlanmasına olanak vermiş böylece kanamasız bir alanda ince disseksiyon yapma olanağı sağlamıştır. Pelvik pleksus ve korpus kavernozumlarına giden dallarının anatomisinin öğrenilmesi ile operasyon tekniğinde yapılan modifikasyonlar cinsel fonksiyonun korunabilmesine olanak vermiştir. Periprostatik anatomiye olan hakimiyetin artması geniş cerrahi sınırlar ile eksizyona olanak vermiştir. İnce apikal ve mesane boynu disseksiyonu ile vezikoüretal anastomozun kolaylıkla yapılabilmesi mümkün olmuştur (143). Radikal prostatektomide cerrahın amacı ilk olarak kanserin kontrolü ancak bunun yanı sıra idrar kontinansının ve cinsel fonksiyonun korunmasıdır. RP bu operasyon ile kür sağlanabilecek ve bu kürden yararlanabilecek kadar uzun yaşam beklentisi olan hastalar için uygulanmalıdır. RP ile tedavi edilen T1-T2 prostat kanserli hastalarda 5 yıl için yaklaşık %80, 10 yıl için ise yaklaşık %70 oranında biyokimyasal nüksüz takip oranları bildirilmektedir (139,144-147). RP sonrası rekürrens en sık postoperatif birinci yıl içinde gerçekleştiği, bunun da muhtemel sebebinin hastaların klinik olarak düşük evrelendirilmeleri olduğu bildirilmiş ve 5 yıllık biyokimyasal nüksüz takip oranlarının kür sağlanan hastaların oranını göstereceği bildirilmiştir (148).

RP SONRASI EREKTİL DİSFONKSİYON

Lokalize prostat kanserlerde RP en yüz güldürücü yöntemlerden biridir. RP sonrasında görülen en büyük sorunların başında erektil disfonksiyon gelmektedir. RP sonrası erektil fonksiyonun kazanılması hastanın yaşı , operasyon öncesi erektil fonksiyonu ve damar sinir paketinin korunma derecesine bağlıdır.

RP sonrası erektil disfonksiyon literatürde %80'e varan oranlarda rapor edilmiştir. Penis ereksiyon birçok sistemin birlikte uyum içinde çalışması sonucu oluşan nörovasküler bir işlevdir. Bu işlevin sağlanmasındaki ana etmenler sinirsel iletili moleküller ve hormonlardır. Penisin bu işlevini gören sinirler otonomik ve

somatiktir. Kemik pelvis içindeki sempatik ve parasempatik sinirler birleşerek kavernoöz siniri oluşturmakta ve korpus kavernosuma girerek ereksiyon ve detümesans gerekli olan kan akımını kontrol etmektedirler.

Eretil disfonksiyona yol açan en önemli neden , kavernoöz siniri içinde barındıran nörovasküler liflerin prostatın her iki posterolateral yüzünde kapsüle çok yakın , adeta yapışık olarak seyretmesi ve cerrahi sırasında bu liflerin haraplanması ve ya prostat bezi ile eksize edilmesidir.

Nörovasküler liflerin iki taraflı olarak kesildiği yada eksize edildiği hastalarda % 90-100 oranında eretil disfonksiyon meydana gelecektir. Hastaların sadece % 6,7 si eretil disfonksiyon yakınmamıştır. Quinlan ve arkadaşları (1991) , RRP ile tedavi edilen 34-72 yaşları arasında 503 potent erkeği değerlendirdi. 50 yaş altı erkeklerde, bir ya da iki damar sinir paketi korunduğunda hastaların % 90 'ının potent olduğu tespit etmişlerdir.

Radikal cerrahi sonrasında ereksiyonun kaybindan , vasküler travmalarda sorumlu tutulmaktadır. Yapılan detaylı anatomik çalışmalar ve cerrahi tekniklerden sonra aksesuar pudental arter yaralanması sonucu arteriel yetmezlik olabildiğini göstermektedir. Aksesuar pudental arterler değişik kökenlerden çıkarak korporeal cisimlere doğru yönelirler ve bunların erkeklerde % 70 oranında bulunduğu , bazen kavernoöz cisimleri besleyen ana damar olabildiği bildirilmektedir. Aksesuar pudental arterden gelen oksijenize kanın aniden kesilmesinin kan akımını azalttığı ve oksijenizasyonu zarar vererek fibrotik süreci hızlandırdığı bilinmektedir.

Mulhall ve arkadaşları ameliyat öncesi dönemde normal eretil fonksiyona sahip 96 hastayı RP sonrası renkli Doppler ultrasonografi (RDUSG) ile değerlendirmişler ve hastaların %59'unda arteriyel yetersizlik, %26'sında ise kavernoözal yetersizlik tespit etmişlerdir. Hastaların sadece %35'i normal bulunmuş, 3, 6, 9 ve 12. ayda yapılan RDUSG sonucunda, arteriyel yetersizlikte zamanla değişme saptanmazken, kavernoözal yetersizlikte ise belirgin artış saptamışlardır. RP den 12 ay sonra sırasıyla Doppleri normal olanların %47'sinde, arteriyel yetersizliklerin %31'inde, kavernoözal yetersizlik Olanların %8'inde ereksiyonun geri kazanıldığı bildirilmiştir

Sonuç olarak eretil fonksiyonun RP sonrası korunabileceği; preoperatif potans durumu, tümör evresi ve damar-sinir paketinin korunmasına bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır.

MATERYAL VE METOT

10 Ağustos 2011 ve 14 Haziran 2012 tarihleri arasında kliniğimizde, organa sınırlı prostat kanseri sebebiyle RRP planlanan 20 hasta operasyon öncesi ve sonrası erektil fonksiyon açısından değerlendirilmek üzere çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların klinik evrelendirmeleri PRM, serum PSA değeri, akciğer grafisi, tüm vücut kemik sintigrafisi ve pelvik radyolojik görüntüleme (BT veya MR) ile yapılmıştır. Hastalara aynı zamanda preoperatif penil dopler ultrason yaptırılmış, IIEF anket formu doldurtulmuştur.

Prostat biopsileri kliniğimizde deneyimli tek bir ekip tarafından uygulanmıştır. TRUS eşliğinde biopsi Logiq 100 pro isimli ultrason cihazı ile biplaner multisektör 5-7.5 MHz transrektal ultrason probu kullanılarak lateral dekübitis pozisyonunda yapılmıştır. Md Tech tabanca ve Urobiopsy needle 18 gauge 25 cm iğnesi ile biopsiler alınmıştır. Prostat boyutu 40 gr altında olan hastalardan 10 kor, 40 gr üstündeki prostat boyutunda 12 kor biyopsi örnekleme stratejisi uygulanmıştır.

Klinik lokal evre tümörü olan ve 10 yıldan fazla hayat beklentisi olan hastalara cerrahi tedavi endikasyonu konulmuştur. Tüm hastalara sinir koruyucu olmayan RRP operasyonu uygulanmıştır. Hastalarda göbek altı median insizyon tercih edilmiş, palpabl lenf nodu saptanmış hasta grubuna bilateral obturator-eksternal iliak lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Lenf nodları peroperatif frozen-section ile değerlendirilmiş ve tümör metastazı negatif gelen hastalarda operasyona devam edilmiştir. Sadece 1 hastada lenf nodu metastazı gelmesi üzerine yaşının genç olması nedeni ile operasyona devam edilmiştir. Mesane boynu rekonstrüksiyonunda mukozal eversiyon uygulanmıştır. Anastomoz için 4 – 6 adet emilebilir poliflaman sütürler (polyglactin 3/0) kullanılmıştır. Postoperatif dönemde hastanın drenajı kesildikten 1 gün sonra dren çekilmiştir. Transüretral kateterin çekilmesi ise, çekilen sistografi sonrasında anastomoz hattında kaçak görülmemesi üzerine 3. haftada yapılmıştır.

Hastaların patoloji spesmenleri %10 formaldehit ile fikse edilmiş ve Celal Bayar Üniveritesi Hafs Sultan Hastanesi Patoloji kliniğinde incelenmiştir. Postoperatif patolojik evreleri ekstraprostatik yayılım (EPY) ve cerrahi sınırdaki tümör (CST) pozitifliği de dahil kaydedilmiştir. Postoperatif penil dopler ultrason ve IIEF anket formu ile hastalar 3. ve 6. ayda değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Lokalize prostat kanseri nedeniyle RRP yapılan 20 hasta; preop , postop 3. ay ve 6.ayda 50 mg papaverin ile penil doppler ultrason ve İİEF anket formu ile değerlendirildi. İİEF anket formu 1-7 arası ağır ED,8-16 orta ED , 17-21 hafif ED 22-25 ED yok olarak değerlendirildi.20 hastanın ortalama takip süresi 10 ay , ortalama yaş 58,45 , prostat volümü 34,45 cc ve serum PSA değeri 11,95 ng/dl olup; 3,04 ile 33,23 arasında değişmekteydi . Preoperatif PSA düzeyleri 3 hastada 4ng/ml 'nin altında, 9 hastada 4ng/ml -10ng/ml arasında, 8 hastada 10 ng/ml üzerindeydi. (Tablo1)

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	20	46	70	58,45	6,708
Prostat Boyutu (cc)	20	10	70	34,45	15,371
Tanı PSA ng/dl	20	3,04	33,23	11,9585	9,43430

Tablo-1

Hastaların operasyon sonrası patolojik evreleri; 14 hastada T2c, 2 hastada T3a, 2 hastada T3b, 1 hastada T3c şeklinde gelmiştir.Pelvik lenf nodu materyalinin patolojik incelemesi sonucu 1 hastada pelvik lenf nodu tutulumu saptanmış , aynı hastanın postoperatif patolojik evresi T4 bulunmuş

Hastaların erektil kapasitesi preop İİEF anket formu ile değerlendirildi. 2 hasta cinsel ilişkiye girmediği öğrenildi. İİEF anket formuyla değerlendirmeye alınmadı.18 hastanın İİEF skorları ortalama 21,78(22-25) olarak kaydedildi ve hastalarda preop erektil disfonksiyon saptanmadı.20 hastaya preop 50 mg papaverin ile yapılan penil doppler ultrasonda sağ sistolik akım ort 33,45mmHg(25 ve üzeri), sağ diastolik akım ort 3,48 mmHg (5 ve altı), sol sistolik akım ort 34,20 mmHg (25ve üzeri), diastolik akım 3,63 mmHg (5 ve altı) olarak ölçüldü ve erektil disfonksiyon saptanmadı.

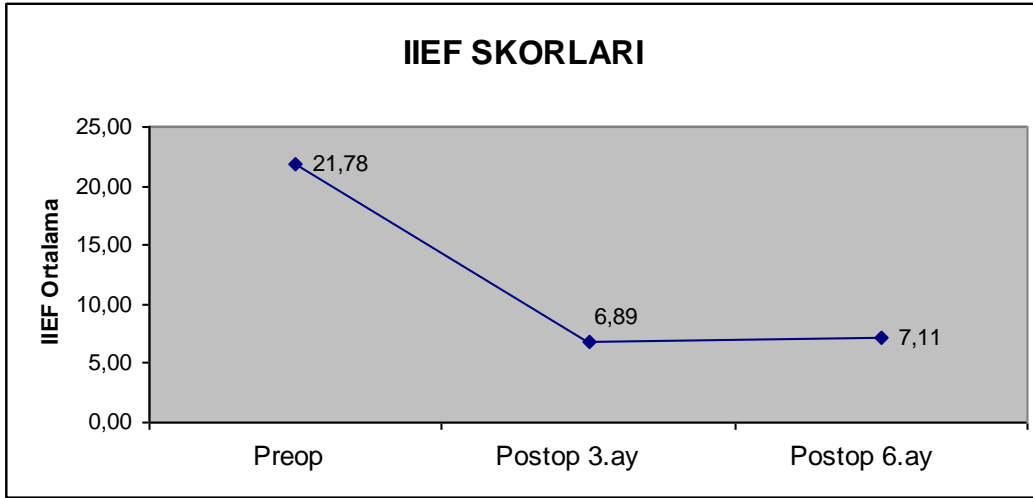
RRP sonrasında hastalar postop 3. ay ve 6. ay da tekrar erektil fonksiyonları açısından değerlendirildi.Hastaların 3. aydaki İİEF ort 6,89 (22-25) olarak hesaplandı.3.aydaki penil doppler değerleri sağ kavernoza sistolik 30,05 mmHg, sağ kavernoza diastolik 4,68 mmHg , sol kavernoza sistolik 31,58 mmHg , sol kavernoza diastolik 5,06 mmHg olarak ölçüldü.6.aydaki İİEF değerleri ort 7,11 (22-25) olarak hesaplandı.6. aydaki penil doppler değerleri sağ kavernoza sistolik 35,40 mmHg , sağ

kavernoz diastolik 4,04 mmHg ,sol kavernoz sistolik 34,70 mmHg ,sol kavernoz diastolik 3,89 mmHg olarak ölçüldü.(Tablo-2)

	Preop n=20	Postop 3.ay n=20		Postop 6.ay n=20		p*	
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Doppler USG Sol Sistolik mmHg (25 ve üzeri)	34,20	10,31	31,58	8,71	34,70	16,41	0,623
Doppler USG Sol Diastolik mmHg (5 ve altı)	3,63	2,80	5,06	2,88	3,89	2,82	0,257
Doppler USG Sağ Sistolik mmHg (25 ve üzeri)	33,45	12,09	30,05	8,26	35,40	17,73	0,698
Doppler USG Sağ Diastolik mmHg (5 ve altı)	3,48	2,29	4,68	2,74	2,84	4,04 2,84	0,486
	Preop n=18	Postop 3.ay n=18		Postop 6.ay n=18		p*	
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
IIEF(22-25)	21,78	4,05	6,89	2,91	7,11	2,91	< 0,001

Tablo-2

** Friedman test



Grafik-1

20 hastaya yapılan RRP ' de sinir koruyucu cerrahi uygulanmadı .Hastaların preop , postop 3.ay ve 6.ayda yapılan değerlendirmeleri sonucunda erektil fonksiyonu gösteren İİEF skorlarının düşmesi buna karşılık penil dopler ultrason değerlerinde değişikliğin olmaması operasyon sırasında herhangi bir vasküler yaralanmaya bağlı erektil disfonksiyon oluşmadığının göstergesi olarak kabul edilmiştir.

	IIEF Preop		IIEF Postop 3.ay		IIEF Postop 6.ay	
	Spearman r	p	Spearman r	P	Spearman r	P
Doppler USG Sol Sistolik Preop	-,239	,340	-,202	,422	,095	,708
Doppler USG Sol Diastolik Preop	-,595	,009	,135	,593	,174	,490
Doppler USG Sağ Sistolik Preop	,042	,869	-,163	,517	,161	,523
Doppler USG Sağ Diastolik Preop	-,629	,005	,134	,596	,134	,597
Doppler USG Sol Sistolik Postop 3.ay	,028	,913	,223	,374	,287	,249
Doppler USG Sol Diastolik Postop 3.ay	-,100	,694	-,146	,564	-,179	,478
Doppler USG Sağ Sistolik Postop 3.ay	,094	,710	,127	,614	,118	,641
Doppler USG Sağ Diastolik Postop 3.ay	-,016	,951	-,258	,302	-,271	,277
Doppler USG Sol Sistolik Postop 6.ay	,056	,826	,470	,049	,594	,009
Doppler USG Sol Diastolik Postop 6.ay	-,201	,424	-,083	,742	-,201	,425
Doppler USG Sağ Sistolik Postop 6.ay	-,096	,704	,510	,030	,628	,005
Doppler USG Sağ Diastolik Postop 6.ay	-,073	,774	-,092	,717	-,200	,425

TABLO - 3

İIEF ve Penil doppler usg korelasyonu (preop, postop 3.ay, postop 6.ay)

TARTIŞMA

Günümüzde lokal evre prostat kanseri tedavisinde bir fikir birliği olmamakla beraber en sık önerilen tedavi seçenekleri; cerrahi tedavi, radyoterapi ve yakın izlemdir.(140,148,149) İdeal tedavi yöntemi, maksimum uzun dönem hastalıksız sağ kalıma ve tedaviye bağlı minimum morbidite oranına sahip olmalıdır. Henüz böyle bir ideal tedavi şekli mevcut olmasa da, son yıllarda bildirilen sonuçlara göre uygun evrede yapıldığında RP operasyonu düşük morbidite oranları ile etkin kanser eradikasyonunu mümkün kılmıştır.(150) Son zamanlarda cerrahi teknikteki gelişmeler ve anestezi güvenliğindeki artış RP'nin morbiditesini son derece azaltmış, cerrahi mortalite ise % 0.5 kadardır.(143) Bu sonuçlar, RP'nin genel durumu operasyona uygun ve yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan klinik lokal evre prostat kanserli hastalar için seçkin tedavi yöntemi olmasını sağlamıştır.

RP klinik lokal evre prostat kanseri için altın standart tedavi kabul edilse de, RP sonrası gelişen özellikle de uzun dönem geç komplikasyonları oldukça önemlidir. Bunlar; inkontinans, erektil disfonksiyon ve anastomoz darlığı olarak sıralanmıştır. İnkontinans oluşma sıklığı %0.5–11 arasında değişmektedir. En sık görülen formu efora bağlı inkontinanstır. Buna karşın hastaların %3-5'inde istirahatta iken oluşan ve tedavi gerektiren inkontinans mevcuttur.Literatürde anastomoz darlığı gelişimi olasılığı ile ilgili birçok farklı sonuç olmakla birlikte tecrübeli ellerde bile mesane boynu darlıkları % 4-10 oranında görülmüştür.(151,152)

Erektil disfonksiyon RP uygulanan hastalarda %40-90 oranında gelişmektedir. Walsh ve arkadaşlarının sinir koruyucu radikal prostatektomi yönteminden sonra erektil disfonksiyon büyük ölçüde azalmıştır. Cinsel fonksiyonun korunma oranları; 50 yaş altı hastalarda %91, 70 yaş üstü hatalarda ise %25 olarak bildirilmiştir.

Son yapılan çalışmalarda RP sonrası erektil işlev bozukluğunun hastaların hayat kalitesini olumsuz etkilediği ve bu kötülük halinin geçen zaman içinde artarak devam ettiği belirtilmiştir. Penson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; prostat kanserinin primer tedavisinin 2 yıl sonrasında erektil işlev bozukluğunun , hayat kalitesini hastalıktan bağımsız olarak bozan en önemli etken olarak belirlenmiştir.RP sonrası görülen yüksek orandaki erektil işlev bozukluğu sadece ameliyat tekniğini geliştirmeye yönelik çalışmaların sunulmasını arttırmakla kalmamış,ameliyat sonrası

ereksiyon işlevinin devamına yönelik koruyucu ve tedavi edici araştırmalarında sunulmasını popöler hale getirmiştir.

Bütün bu gelişmelere rağmen, RP sonrası erektil işlev bozukluğu sık karşılaşılmakta ve bu durumun düzelmesi 6-24 ay sürebilmektedir. RP sonrası ortaya çıkan arteriyel yetersizlik ve ameliyat sırasında sinir damar paketindeki yaralanma sonucunda penisi besleyen kavernosol sinirlerde ortaya çıkan nöropraksi sonucunda doğal ereksiyonların olmaması kavernosol hipoksiye ve apoptozise neden olmaktadır. Apoptozis sonucu korpus kavernosumda kollajen doku artışı ve fibrozis oluşmaktadır.Bu da penisin esnek yapısının kaybolması ve penis volümünde azalma ile kendini göstermektedir.Ayrıca kavernosol yapının bozulması venöz kaçaqlara ve sonucunda uzun süreli erektil işlev bozukluğuna neden olmaktadır.

Bizim çalışmamızda; sinir koruyucu olmayan radikal prostatektomi yapılmış, sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılan çalışmalar ile karşılaştırılmamıştır.Sinir koruyucu cerrahi uygulanması öncesinde hastanın preoperatif erektil fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.Komorbiditesi yüksek olan serebrovasküler hastalıklar; myokardial infarktüs, hipertansiyon, hiperlipidemi ve periferik arter hastalığı olan hasta grubunda endotelyal disfonksiyona bağlı olarak preop erektil fonksiyon bozukluğu görülebileceği için öncelikli olarak sinir koruyucu cerrahi tedavi önerilmemektedir. Salonia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sözel olarak %100 ereksiyonu olduğunu belirten ve bu nedenle sinir koruyucu RP planlanan 234 olgu geçerliliği gösterilmiştir.Bu hasta grubu skorklama sistemi ile yeniden değerlendirildiğinde; hastaların %28 inde ileri derecede erektil disfonksiyon olduğu tespit edilmiştir.Bu çalışmanın ameliyat öncesi ereksiyonun objektif skorlamalarla sorgulanmasının önemini bir kere daha göstermektedir.(153)

Sinir koruyucu RP yapılmamış 78 hastanın yapılan incelemesinde penis volümünün; 4 ayda %19, 8.ayda %22 azaldığı tespit edilmiş ve bu azalma hipoksi sonucu oluşan penil düz kaslarda apoptozis ve atrofiye bağlanmıştır.

RP sonrası erektil işlev bozukluğu gelişen hastalarda , patofizyolojiye katkıda bulunan komponentlerden biri de ameliyat sonrası ortaya çıkan vasküler bozukluklardır. Munhall ve arkadaşları; ameliyat öncesi dönemde normal erektil fonksiyona sahip 96 hastayı RP sonrası renkli dopler ultrasonografi ile değerlendirmişler ve hastaların %59 unda arteriyel yetersizlik ,%26 snda kavernosol yetersizlik tespit etmişlerdir.Hastaların sadece %35 i normal bulunmuş,3,6,9,12.ayda yapılan dopler US sonucunda arteriel yetersizlikte zamanla değişme saptamazken,

kavernosal yetersizlikte belirgin artış saptamışlardır.RP den 12 ay sonra; sırasıyla doppleri normal olanların %47 sinde , arteriel yetersizliklerin %31 inde kavernosal yetersizlik olanların %8 inde ereksiyonun geri kazanıldığı bildirilmiştir.(154) Bizim çalışmamızda, preoperatif dönemde yeterli ereksiyona sahip 20 hasta RP sonrasında renkli dopler ultrasonografi 3. ve 6. ayda değerlendirildi.Hastaların sadece 1 tanesinde postop dönemde arteriel yetersizlik tespit edilirken, 3 hastada kavernosal yetersizlik tespit edildi. Bizim 20 vakalık çalışmamızda hastaların preop İİEF ve penil doppler değerleriyle, postop 3. ve 6. aydaki İİEF ve penil doppler değerlerini karşılaştırdığımızda; hastaların İİEF skorlarında anlamlı düşüş görülürken, penil doppler arteriel akımında değişim saptanmamıştır.Bu nedenle; RP sırasında meydana gelen arteriel yaralanmaların, postop gelişen erektil disfonksiyon üzerinde etkisinin olmadığını görmekteyiz.

RP sırasında sınırda erektil işlevi bulunan hastalarda, eğer aksesuar pudental arter/arterler mevcut ve bağlanmış ise RP sonrası ortaya çıkan erektil disfonksiyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.(155)Aksesuar pudental arterin(APA) çalışmalarda %4-75 oranında saptanabildiği görülmüştür.APA'nın korunmasının ve zarar verilmemesinin ereksiyonun geri dönmesinde anlamlı olduğu gösterilmiş ve bunun iki kata kadar ulaştığı saptanmıştır.APA penisi besleyen dominant arterdir ve bu oran hastalar arasında yaklaşık %50 oranındadır.2010 yılında Box GN ve arkadaşlarının yaptığı 200 hastalık çalışmada operasyon sırasında bağlanan ve kesilen aksesuar pudental arterin hastanın postoperatif erektil fonksiyonu üzerinde etkili olmadığını göstermişlerdir. (156)

SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan çalışmalar göstermiş ki; RP sonrasında gelişen erektil disfonksiyon sebepleri arasında nörojenik ve vaskulojenik faktörler yer almaktadır. Biz yaptığımız çalışmada, damar hasarının hastaların postoperatif erektil fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisini araştırdık. Çalışmamız sonucunda; postoperatif İİEF skorlarında düşme olan hastaların, postoperatif penil doppler ultrasondaki 3. ve 6. ayda sistolik ve diastolik basınçlarında preop değerlerine göre anlamlı bir değişiklik bulunamadı.

Sonuç olarak; RP sonrasında gelişen erektil disfonksiyonda, operasyon sırasındaki damar yaralanmasının etkisinden ziyade nörojenik komponentin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Bu konu üzerinde daha çok değerlendirme yapabilmek için vaka sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Lokalize prostat kanseri tanısı alan ve radikal retropubik prostatektomi yapılan hastalarda gelişen erektil disfonksiyonda kavernoal hemodinami değışikliklerinin değeriendirilmesi...

Bu çalışmanın amacı lokalize prostat ca tanısı almış olan ve RP operasyonu uygulanan hastaların preop ve postop erektil fonksiyonlarını değeriendirmek, operasyon sırasındaki arteriel ve venöz yaralanmanın erektil fonksiyon üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Bu amaçla lokalize prostat ca tanısı alan ve preop erektil fonksiyonları normal olan 20 hasta değeriendirildi.Hastaların erektil fonksiyonları İİEF anket formu ve 50 mg papaverin ile yapılan penil doppler ultrason ile değeriendirildi.

İİEF skorları ortalama 21,78 (22-25) olarak kaydedildi ve hastalarda preop erektil disfonksiyon saptanmadı.20 hastaya preop 50 mg papaverin ile yapılan penil doppler ultrasonda; sağ sistolik akım ort 33,45mmHg , sağ diastolik akım ort 3,48 mmHg ,sol sistolik akım ort 34,20 mmHg , diastolik akım 3,63 mmHg olarak ölçüldü ,erektil disfonksiyon saptanmadı.

RP sonrasında hastalar postop 3. ay ve 6. ay da tekrar erektil fonksiyonları açısından değeriendirildi.Hastaların 3. aydaki İİEF ort 6,89 (22-25) olarak hesaplandı. 3.aydaki penil doppler değeri; sağ kavernoal sistolik 30,05 mmHg sağ kavernoal diastolik 4,68 mmHg ,sol kavernoal sistolik 31,58 mmHg ,sol kavernoal diastolik 5,06 mmHg olarak ölçüldü.6.aydaki İİEF değeri ort 7,11(22-25) olarak hesaplandı.6. aydaki penil doppler değeri; sağ kavernoal sistolik 35,40 mmHg , sağ kavernoal diastolik 4,04 mmHg ,sol kavernoal sistolik 34,70 mmHg , sol kavernoal diastolik 3,89 mmHg olarak ölçüldü.3.ve 6. aydaki dopler ultrason sonuçları hem birbiri arasında hem de preoperatif sonuçlarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.(p<0,05)

Çalışmamızın sonucunda postoperatif İİEF skorlarında düşme olan hastaların postoperatif 3. ve 6. aydaki sistolik ve diastolik basınçlarında preop değerielerine göre anlamlı bir değerişiklik bulunamadı.

Sonuç olarak RP sonrasında gelişen erektil disfonksiyondan arteriyojenik etyolojiden ziyade nörojenik komponentin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Bu konu üzerinde daha çok değerlendirme yapabilmek için vaka sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Evaluation of changes of cavernous hemodynamics in erectile dysfunction amongst the localized prostate cancer diagnosed and radical retropubic prostatectomy operated patients

The aim of this study was to evaluate preoperative and postoperative erectile dysfunction of prostate cancer diagnosed and RP operated patients, explore the effects of arterial and venous injury during surgery on erectile dysfunction.

For this purpose, 20 patients that diagnosed with localized prostate cancer and have normal preoperative erectile function were evaluated. erectile dysfunctions of patients were evaluated with the IIEF questionnaire and penile doppler ultrasound done with 50 mg of papaverine.

Mean IIEF scores were recorded as 21,78 (22-25) and no preoperative erectile dysfunction was determined in patients. there was an average of 33,45 mmHg right-systolic flow, 3,48 mmHg right-diastolic flow, 34,20 mmHg left-systolic flow, 3,63 mmHg left-diastolic flow in 20 patients with preoperative 50 mg papaverine in penile doppler ultrasound. no erectile dysfunction was determined.

After RP patients were evaluated again for erectile functions postoperative 3. month and 6. month. Three month mean IIEF scores of patients were calculated as 6,89 (22-25). Three month penile doppler values were measured as 30,05 mmHg right cavernous systolic, 4,68 mmHg right cavernous diastolic, 31,58 mmHg left cavernous systolic, 5,06 mmHg left cavernous diastolic. Six month mean IIEF scores were calculated as 7,11 (22-25) sixth month penile doppler values were measured as 35,40 mmHg right cavernous systolic, 4,04 mmHg right cavernous diastolic, 34,70 mmHg left cavernous systolic, 3,89 mmHg left cavernous diastolic. Doppler U.S. findings of the third and sixth month was not statistically significant as compared to preoperative values and between them. ($p < 0.05$)

As a result of this study, no significant changes were found between postoperative 3. and 6. months systolic and diastolic pressures in patients with falling IIEF scores.

Consequently, neurogenic component is thought to be responsible for erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy rather than arteriojenic etiology. For more evaluation on this topic, the studies with more number of cases are needed.

KAYNAKLAR

1. Jemal A. et al: Canser statistics. Canser J Clin. 2004;54:8.
2. Hsing AW, and Devesa SS: Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest Epidemiology Rewiev. 2001;23:3.
3. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, et. al: Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. J. Urology. 1997;158: 1127.
4. Wingo PA et al: Cancer Statistics. Cancer J Clin. 1995;45:8..
- 5)Alp T, Vatandaşlar F: Anatomi In Tellaloğlu S, Kadioğlu A (eds): Erkek seksuel disfonksiyonu. Nobel Kitabevi, İstanbul, 2000, pp 31-38.
- 6)Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Walsh PC, Retik BA, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp 89-130.
- 7) Goldstein AM, Meehan JP, Morrow JW, Buckley PA, Rogers FA: The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. Br J Urol 1985; 57: 574-578
- 8) Goldstein AM, Morrow JW, Meehan JP, Buckley PA, Rogers FA: Special microanatomical features surrounding the intracorpora cavernosa nerves and their probable function during erection. J Uro11984; 132: 44-46.
- 9) Lue T F: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp 1157-1179.
- 10) Benson GS, Boileau M: The penis: Sexual function and dysfunction. In Gillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): Adult and Pediatric Urology, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002, pp 1935-1936.
- 11) Halata Z, Munger BL: The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain Res 1986; 371: 205-230.
- 12) Waxman SG,de Groot J: The limbic System. In Correlative Neuroanatomy, 22nd edn, Prentice-Hall Int, New Jersey, 1995, pp: 240-251.
- 13) Burnstein R: Somatosensory and visceral input to the hypothalamus and limbic system. Prog Brain Res 1996; 107: 257-267.

- 14) Corodimas KP, Rosenblatt JS, Canfield ME, Morrell JI: Neurons in the lateral subdivision of the habenular complex mediate the hormonal onset of maternal behavior in rats. *Behav Neurosci* 1993; 107: 827-843.
- 15) Shipley MT, Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Behbehani MM: Olfaction and brainstem circuits of reproductive behavior in the rat. In Holstege G, Bandler R, Saper CB (eds): *The Emotional Motor System*. Mc Graw-Hill, Toronto, 1996, pp: 353-377, 1996.
- 16) Marson I, McKenna KE: Stimulation of the hypothalamus initiates the urethro-genital reflex in male rats. *Brain Res* 1994; 638: 103-108.
- 17) Caldwell JD, Jirikowski GF, Greer ER, Pedersen CA: Medial preoptic area oxytocin and female sexual receptivity. *Behav Neurosci* 1989; 103: 655-662.
- 18) Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR, Lightman SL: Naloxone inhibits oxytocin release at orgasm in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1056-1058.
- 19) Carmichael MS, Warburton VI, Dixen J, Davidson JM: Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 59-79.
- 20) Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM: Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 27-31.
- 21) Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO: The male orgasm: pelvic contractions measured by anal probe. *Arch Sex Behav* 1980; 9: 503-521.
- 22) Kratochvil S: Multiple orgasms in women. *Cesk Psychiatr* 1993; 89: 349-354
- 23) Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Ahlgren A: The female orgasm: pelvic contractions. *Arch Sex Behav* 1982; 11: 367-386.
- 24) Clark DL, Boutros NN: Diencephalon: Hypothalamus and Epithalamus. In *The Brain and Behavior*. Blackwell Science Inc, Malden, 1999, pp: 97-101.
- 25) Per Olov Lundberg: Physiology of female sexual function and effect of neurologic disease. In Fowler CJ (ed): *Neurology of Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction*, Butterworth-Heinemann, Maryland, 1999, pp: 33-46.
- 26) Savic I, Engel J Jr: Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 910-912.
- 27) Braid AD, Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Reutens DC: Sexual outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 268-278.

- 28) Hedlund H, Andersson KE: Comparison of responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol* 1985; 5: 81-88.
- 29) Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krone RJ, Goldstein I: Modulation of adrenergic activity in penile cavernosum. *J Urol* 1989; 142: 1117-1121
- 30) Costa PM, Soulie-Vassal L, Sarrazin B, Rebillard X, Navratil H, Bali JP: Adrenergic receptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum. *J Urol* 1993; 150: 859-863.
- 31) Lvin RM, Wein A.J: Adrenergic alpha-receptors outnumber beta receptors in human penile corpus cavernosum. *Invest Urol* 1980; 18: 225-226
- 32) Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan \, Krane RJ, Goldstein i: Regulation of adrenergic activity in penie corpus cavernosum. *J Urol*1989;142: 1117-1121
- 33) Adaikan PG, Karim SM: Adrenoreceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol* 1981; 1: 199-203
- 34) Carati CJ, Goldie RG, Warton A, Henry PJ: Pharmacology of the erdile tissue of the canine penis *Pharmacol Res Comm* 1985; 17: 951-966.
- 35) Dail WG, McGuffee L, Little S: Responses of smooth muscle strips from penile erectile tissue to drugs and transmural nerve stimulation. *J Auton Pharmacol* 1987; 7: 287-293.
- 36) Holmquist F, Hedlung H, Andersson KE: Effects of the alpha-1 adrenoceptor antagonist R-YM 12617 on isolated human penile erectile tissue and vas deferens. *Eur J Pharmacol* 1990; 186: 87-93
- 37) McConnel J, Benson GS, Wood J: Autonomic innervation of the mammalian penis: a histochemical and physiological study. *J Neural Transmission* 1979; 45: 227-238
- 38) Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA: Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol* 1990,143:1264-1266.
- 39) Becker AJ, Uckert Si Stief CG, Truss MC, Machtens S, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Jonas U: Plasma levels of cavernous and systemic norepinephrine and epinephrine in men during different phases of penile erection. *J Urol* 2000; 164: 573-577.
- 40) Traish AM, Gupta S, Toselli P, Saenz de Tejada I,Goldstein I, Moreland RB: Identification of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. *Receptor* 1995, 5: 145-157.

- 41) Choppin A, Blue DR, Hegde SS, Gennevois D, McKinnon SA, Mokattrin A, Bivalacqua TL, Hellstrom WJ: Evaluation of oral r070-0004/003, an alpha 1 Adrenoceptor ontagonist, in the treatment of male erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2001; 13: 157-161.
- 42) Brindley GS: Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 332-337.
- 43) Blum MD, Bahnson RR, Porter TM, Carter MF: Effect of alpha-adrenergic blockade on human penile erection. *J Urol* 1985; 134: 479-481.
- 44) Brindley GS: A new treatment for priapism. *Lancet* 1984; 2: 220-221.
- 45) Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H: Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 1990; 139: 113-122.
- 46) Inoue K, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T: The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2863-2867.
- 47) Saenz de Tejada I, Carson MP, De Las Morenas A, Goldstein I, Traish AM: Endothelin: Localization, synthesis, activity and receptor types in the human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 1991; 261: H1078-1085.
- 48) Lau LC, Adaikan PG, Ratnam SS: Effect of endothelin-1 on the human corpus cavernosum and penile vasculature. *Asia Pacific J Pharmacol* 1991; 6: 287-292.
- 49) Zhao W, Christ GJ: Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction. Calcium mobilization in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol* 1995; 154: 1571-1579.
- 50) Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG: Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997; 157: 1920-1925.
- 51) Giraldi A, Serels S, Autieri M, Melman A, Christ GJ: Endothelin-1 as a putative modulator of gene expression and cellular physiology in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol* 1998; 160: 1856-1862.
- 52) Christ GJ, Maayani S, Valcic M, Melman A: Pharmacological studies of human erectile tissue: Characteristic of spontaneous contractions and alteration in alphaadrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br J Pharmacol* 1990, 101: 375-381.
- 53) Azadzoï KM, Kim N, Brown ML, Goldstein I, Co hen RA, Saenz de Tejada I:

Modulation of penile corpus cavernosum smooth muscle tone by endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products. *J Urol* 1992; 147: 220-225.

54) Minhas S, Cartledge JJ, Eardley I, Joyce AD, Morrison JF: The interaction of nitric oxide and prostaglandins in the control of corporal smooth muscle tone: evidence for production of a cyclooxygenase-derived endothelium-contracting factor. *BJU Int* 2001; 87: 882-888.

55) Mills TM, Chitale K, Lewis RW: Vasoconstrictors in erectile physiology. *Int J Impot Res* 2001; 5: 29-34

56) Andersson KE, Wagner G: Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236

57) Minorsky N, Savage DD, Dail WG: Autoradiographic evidence of muscarinic cholinergic receptors in the corpora cavernosa penis. *J Auton Nerv Sys* 1988; 23: 1-8.

58) Traish AM, Carson MP, Kim N, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Characterization of muscarinic acetylcholine receptors in human penile corpus cavernosum: studies on whole tissue and cultured endothelium. *J Urol* 1990; 144: 1036-1040.

59) Kim YC, Kim JH, Davies MG, Hagen PO, Carson CC 3rd: Modulation of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-mediated relaxation by nitric oxide and prostanooids in the rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1995; 153: 807-810.

60) Hedlund P, Alm P, Andersson KE: NO synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1999; 127:349-360.

61) Aoki H, Matsuzaka J, Yeh KH, Sato F, Fujioka T, Kubo T, Ohhori T, Yasuda N: Involvement of vasoactive intestinal peptide (VIP) as a humoral mediator of penile erectile function in the dog *J Androl* 1994; 15: 174-182.

62) Sazova O, Kadioglu A, Gurkan L, Kayaarasi Z, Bross S, Manning M, Junemann KP: Intracavernous administration of SIN-1 +VIP in an in vivo rabbit model for erectile function. *Int J Impot Res* 2002; 14: 44-49.

63) Draznin MB, Rapoport RM, Murad F: Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *Int J Biochem* 1986; 18: 917-928.

64) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.

- 65) Moncada S, Higgs EA: Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995;9: 1319-1330.
- 66) Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, Chang TS, Snyder SH: Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-403.
- 67) Burnett AL, Tiliman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Brecht DS, Snyder SH, Wals PC: Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993; 150: 73-76.
- 68) Hediund P, Alm P, Andersson KE: NO synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 349-360.
- 69) Hediund P, Ny L, Alm P, Andersson KE: Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. *J Urol* 2000, 164: 868-875.
- 70) Stanarius A, Uckert S, Machtens SA, Stief CG, Wolf G, Jonas U: Immunocytochemical distribution of nitric oxide synthase in the human corpus cavernosum: an electron microscopical study using the tyramide signal amplification technique. *Urol Res* 2001; 29: 168-172.
- 71) Dail WG, Barba V, Leyba L, Galindo R: Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. *Cell Tissue Res* 1995; 282: 109-116.
- 72) Celtek S, Moncada S: Modulation of noradrenergic responses by nitric oxide from inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide* 1997; 1: 204-210.
- 73) Moncada S, Higgs EA, Furchgott RF: International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 137-142.
- 74) Ignarro U, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J: Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 843-850. 64
- 75) Leone AM, Wiklund NP, Hokfelt T, Brundin L, Moncada S: Release of nitric oxide by nerve stimulation in the human urogenital tract. *Neuroreport* 1994; 5: 733-736.
- 76) Holmquist F, Stief CG, Jonas U, Andersson KE: Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 299-304.
- 77) Finberg JP, Levy S, Vardi Y: Inhibition of nerve stimulation-induced vasodilatation in corpora cavernosa of the pithed rat by blockade of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 1038-1042.

- 78) Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, Ignarro LJ, Rajfer J, Lue TF: Nitric oxide and cGMP: mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. *Am J Physiol* 1993; 264: H419-422.
- 79) Holmquist F, Hedlund H, Andersson KE.: L-N9-nitro arginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum *Acta Physiol Scand* 1991; 141: 441-442.
- 80) Pickard RS, Powell PH, Zar MA: The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 755-759.
- 81) Kim N, Azadzo KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I: A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991; 88: 112-118.
- 82) Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro U: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission *New Engl J Med* 1992; 326: 90-94.
- 83) Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, Azadzo K, Morenas A, Krane RJ, Cohen RA: Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol* 1988; 254: H468-472.
- 84) Britney GS: Pilot experiments on the action of drugs injected into human corpus cavernosum of penis. *Br J Pharmacol* 1986; 87: 495-500.
- 85) Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda M, Fujimiya M, Toda N: Effects of endothelial impairment by saponin on the responses to vasodilators and nitroergic nerve stimulation in isolated canine corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 802-808.
- 86) Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, Snyder SH, Burnett AL: Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4061-4066.
- 87) Rees DD, Palmer RM, Moncada S: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3375-3378.
- 88) Burnett AL, Nelson RJ, Calvin DC, Liu JX, Demas GE, Klein SL, Kriegsfeld LJ, Dowson VL, Dowson TM, Snyder SH: Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol Med* 1996; 2: 288-296.

- 89) Gonzalez-Cadavid NF, Burnett AL, Magee TR, Zeller CB, Vernet D, Smith N, Gitter J, Rajfer J: Expression of penile neuronal nitric oxide synthase variants in the rat and mouse penile nerves. *Biol Reprod*; 63: 704-714.
- 90) Magee TR, Ferrini M, Garban HJ, Vernet D, Mitani K, Raifer J, Gonzalez-Cadavid N. F: Gene therapy of erectile dysfunction in the rat with penile neuronal nitric oxide synthase. *Biol Reprod* 2002; 67: 1033-1041.
- 91) Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF: Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod* 1996; 55: 567-574
- 92) Reilly CM, Zamorano P, Stopper VS, Mills TM: Androgenic regulation of NO availability in rat penile erection. *J Androl* 1997; 18: 110-115.
- 93) Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS: Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999; 83: 327-333.
- 94) Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M: Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod* 1999, 61: 1012-1016
- 95) Escrig A, Marin R, Mas M: Repeated PGE 1 treatment enhances nitric oxide and erection responses to nerve stimulation in the rat penis by upregulating constitutive NOS isoforms. *J Urol* 1999; 162: 2205-2210.
- 96) Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M: Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod* 1999; 61: 1012-1016.
- 97) Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, Vohra Y, Sikka SC, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ: A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol* 2000;163: 1992-1998.
- 98) Magee TR, Ferrini MG, Davila HH, Zeller CB, Vernet D, Sun J, Lalani R, Burnett AL, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF: Protein Inhibitor of Nitric Oxide Synthase (NOS) and the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Are Expressed in the Rat and Mouse Penile Nerves and Colocalize with Penile Neuronal NOS. *Biol Reprod* 2003; 68: 478-488.
- 99) Hsieh GC, O'Neill AB, Moreland RB, Sullivan JP, Brioni JD: YC-1 potentiates the nitric oxide/cyclic GMP pathway in corpus cavernosum and facilitates penile erection in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 458: 183-189.

- 100) Miller IN, Nakane M, Hsieh GC, Chang R, Kolasa T, Moreland RB, Brioni JD: A-350619: a novel activator of soluble guanylyl cyclase. *Life Sci* 2003; 72: 1015-1025.
- 101) Azadzi KM, Vlachiotis J, Pontari M, Siroky MB: Hemodynamics of penile erection: Measurement of deep intracavernosal and subtunical blood flow and oxygen tension. *J Urol* 1995; 153: 521-526
- 102) Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM: Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. *J Urol* 1994; 151: 259-262.
- 103) Satar AA, Salpigides G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E: Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: relation and function. *J Urol* 1995; 154:1736-1739
- 104) Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest* 1993; 91: 437-442
- 105) Daley JT, Brown ML, Watkins MT, Traish AM, Huang YH, Moreland RB, Saenz de Tejada I: Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. *J Urol* 1996; 155: 1482-1487
- 106) Walsh MP: The Ayerst Award Lecture 1990. Calcium-dependent mechanism of regulation of smooth muscle contraction. *Biochem Cell Biol* 1991; 69: 771-800.
- 107) Lee SW, Wang HZ, Christ GJ: Characterization of ATP-sensitive potassium channels in human corporal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 1999; 11: 179-188.
- 108) Fan SF, Wang S, Kao CY: The transduction system in the isoproterenol activation of the Ca(2+) activated K+ channel in guinea pig taenia coli myocytes. *J Gen Physiol* 1993; 102: 257-275
- 109) Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, St Denis SH, Cheng JB: Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. *J Biol Chem* 1998; 273: 15559-15564
- 110) Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA,: Identification and characterization of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Biol Chem* 1998; 273: 15553-15558.
- 111) Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, McGrouther C, Harrow I, Soderling S, Hetman J, Beavo JA, Phillips SC: Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE 11 A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3702- 3707.
- 112) Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM: Effects of

sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *Urology* 1998; 159: 2164-2171.

113) Yanaka 1998, Lin CS, Lau A, Tu R, Lue TF: Expression of three isoforms of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile cavernosum. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 628-635.

114) Christ GJ, Moreno AP, Melmon A, Spray DC: Gap junction-mediated intercellular diffusion of Ca²⁺ in cultured human corporal smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1992; 263: 373-383

115) Compos de Carvalho AC, Roy C, Moreno AP, Melmon A, Hertzberg EL, Christ GJ, Spray DJ: Gap junctions formed of connexin43 are found between smooth muscle cells of the human corpus cavernosum. *J Urol* 1993; 149: 1568-1575.

116) Berridge MJ: Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361: 315-325

117) Himpens B, Missiaen L, Casteels R: Ca²⁺ homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res* 1995; 32: 207-219

118) Somlyo AP, Somlyo AV: Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol* 2000; 522: 177-185

119) Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, Kell P, Moncada S, Celletti S: Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res* 2002; 14: 1-7.

120) Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV: RhoA mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function. *J Biol Chem* 2002; 277: 30614-30621.

121) Chitaley K, Wingard CJ, Webb CR, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, Mills TM: Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nat Med* 2001; 7: 119-122.

122) Rees RW, Ralph DJ, Royle M, Moncada S, Celletti S: Y-27632, an inhibitor of Rho-kinase, antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 455-458.

123) Chitaley K, Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Helstrom WJ, Mills TM, Webb RC: Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA enhances erectile function in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 427-432.

- 124) Cellek S, Rees RW, Kalsi J: A Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide releasing PDE5 inhibitor: novel approaches to erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1563-1573.
- 125) Christ GJ, Spray DC, Brink PR: Characterization of K currents in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Androl* 1993; 14: 319-328
- 126) Hobbs AJ: Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 484-491
- 127) Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A: Endothelin-I as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J Urol* 1995; 153: 1998-2003.
- 128) Bush PA, Gonzalez NE, Ignarro LJ: Biosynthesis of nitric oxide and citrulline from L- 67 arginine by constitutive nitric oxide synthase present in rabbit corpus cavernosum. *Biochem Biophys Res Com* 1992; 186: 308-314.
- 129) Dahiya R, Trigo-Rocha F, Brock G, Narayan P, Lue TF: Sodium nitroprusside and neurostimulation cause increased levels of cyclic guanosine monophosphate and not cyclic adenosine monophosphate during canine penile erection. *Biochem Mol Bio Int* 1993; 29: 167-173.
- 130) Cellek S, Kasakov L, Moncada S: Inhibition of nitrenergic relaxations by o selective inhibitor of the soluble guanylate cyclase. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 137-140.
- 131) Cellek S, Moncada S: Nitrenergic control of peripheral sympathetic responses in the human corpus cavernosum: o comparison with other species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8226-8231
- 132) Recio P, Lopez PG, Hernandez M, Prieto D, Contreras J, Garcia-Sacristan A: Nitrenergic relaxation of the horse corpus cavernosum: Role of cGMP. *Eur J Pharmacol* 1998; 351: 85-94
- 133) Daley JT, Brown ML, Watkins MT, Traish AM, Huang YH, Moreland RB, Saenz de Tejada I: Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. *J Urol* 1996; 155: 1482-1487
- 134) Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP, Dandona P: Prostacyclin synthesis by the corpora cavernosa of the human penis: evidence for muscarinic control and pathological implications. *Prostaglandins Leukot Med* 1986; 23: 211-216.
- 135) Moreland RB, Albadawi H, Bratton C, Patton G, Goldstein I, Traish A, Watkins MT: O₂-dependent prostanoid synthesis activates PGE receptors on corpus cavernosum smooth muscle. *Am J Physiol* 2001; 281: H552-558.

- 136) Angulo J, Cuevas P, La Fuente JM, Pomerol JM, Ruiz-Castane E, Puigvert A, Gabancho S, Fernandez A, Ney P, Saenz de Tejada I: Regulation of human penile smooth muscle tone by prostanoid receptors. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 23-30
- 137) Adaikan PG, Karim SM: Adrenoceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol* 1981; 1: 199-203.
- 138) Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, Alm P, Hofmann F, Ahmad M, Fassler R, Andersson KE: Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2349-2354.
- 139) Zincke H, Oesterling JE, Blute ME, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM: Long term (15years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostatecancer. *J Urol* 1994;152:1850-1857.
140. 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 Engl J Med* 1994;330:242-248.
141. Porter AT, Littrup P, Grignon D, Forman J, Montie JE: Radiotherapy and cryotherapy for prostate cancer; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, p 2605-2626.
142. Gibbons RP: Radical perineal prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Sauriders Co. 1998, vol 3, pp 2589-2604.
143. Walsh PC: Anatomic radical retropubic prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB Vaughan ED Jr., Wein M (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2565-25 88.
144. Partin AW, Pound CR, Clemens CQ, Epstein JI, Walsh PC: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years .*Uro Clin North Am* 1993;20:713-725.
145. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-1825
146. Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837-1842.

147. Eastham JA, Scardino PT: Radical prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W:B: Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2547-2564.
- 148-Walsh PC, Partin AW, Epstein JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. J Urol 1994;152: 1831-1836.
149. Bagshaw MA, Cox RS, Hancock SL: Control of prostate cancer with radiotherapy: The long term results. J Urol 1994;152:1781-1785.
150. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr: Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. Cancer 1993;72:310-322.
151. Presti JC Jr, Schmidt RA, Narayan PA, Carroll PR, Tanagho EA: Pathophysiology of urinary incontinence after radical prostatectomy. J Urol 1990;143:975-978.
152. 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
- 153.Salonia A,Giuseppe Z , Gallina A,et al:Baseline potency in candidates for bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy .Eur.Urol.50;360-365,2006
- 154.Mulhall JP, Slovick R,Hotelling J,et al:Erectyl dysfunction after radical prostatectomy:Hemodynamic profiles and their correlations with the recovery of erectile function .J Urol,167:1371-1375,2002
- 155.Burnett AL:Erectile function outcomes in the current era of anatomic radical prostatectomy .Rev Urol 8:47-53 2006
- 156.Box GN, Kaplan AG, Rodriguez EJr, Skarecky DW, Osann KE, Finley DS, Ahlering TE Sacrifice of accessory pudendal arteries in normally potent men during robot-assisted radical prostatectomy does not impact potency J Sex Med 2010 Jan;7:298-303.