

## Tekrarlayan (aralıklı) priapizm

Dr. Aykut Başer, Prof. Dr. Tahir Turan  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Cinsel istek veya bir uyarı olmaksızın 4 saatten uzun süren ereksiyon Priapizm olarak adlandırılmaktadır. Kelime olarak kökenini eski Yunan medeniyetinde yaşadığı varsayılan kral Priapus'tan almakta olup, modern tıp literatüründe ilk olarak 1845 yılında Tripe tarafından Lancet dergisinde yayınlanmıştır (1). Tekrarlayan priapizmin tanımı ise 1980 yılında Emond tarafından orak hücreli anemi olguları eşliğinde yapılmıştır (2).

Priapizm olgularına üroloji pratiğinde çok sık rastlanmamakla birlikte, ereksiyonun başlangıcı ile müdahale arasında geçen zaman önemli olduğundan, olguların doğru tanımlanması ve kalıcı erektil disfonksiyona neden olmayacak şekilde zamanında tedavi edilmesi çeşitli zorluklar içerebilmektedir. Priapizm patofizyolojik olarak 3 alt grupta incelenmektedir :

1. İskemik düşük akımlı priapizm,
2. İskemik olmayan yüksek akımlı priapizm,
3. Tekrarlayan aralıklı priapizm.

Tekrarlayan priapizm olgularında, tekrarlayan istemsiz ereksiyonlar ve bunların arasında detümesans periyotları görülmektedir. Genellikle iskemik, yani ağrı ile birlikte olan bu ereksiyonlar 3-4 saatten az sürmekte ve çoğunlukla uykuda oluşmaktadır. Uzamış ve ağrılı nokturnal penil ereksiyonları taklit eden bu olgularının üçte birinde ereksiyonların süre ve sıklığı zamanla artış gösterebilmekte ve acil müdahale endikasyonu oluşmaktadır. Tekrarlayan priapizm, orak hücreli anemi (OHA) olgularına özgü olmayıp, çeşitli hemoglobinopatiler, multipl myelom, lösemi gibi hematolojik hastalıkların seyrinde görülebilmektedir. Erişkin yaştaki olguların çoğu idiyopatik ve nadiren de nörojenik sebeplere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, iskemik priapizm gelişen her hasta tekrarlayan priapizm açısından da risk altındadır (3).

Moleküler temelleri ve patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, muhtemel mekanizmalar; çeşitli nedenlerle oluşabilen anormal molekül sinyalizasyonunun

neden olduğu artmış düz kas gevşemesi, peniste azalmış vazokonstrüksiyonla sonuçlanan nitrik oksit (NO) imbalansı ve fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) disregülasyonu olarak tanımlanmaktadır (4).

Tanıda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonrasında yapılan korporeal aspirasyon ve gazları analizi akut dönemde yapılması gereken standart yaklaşımlardır. İskemik olgularda hipoksi (PO<sub>2</sub> < 30 mmHg), hiperkapni (PCO<sub>2</sub> >60 mmHg) ve asidoz (pH < 7.25) tespit edilir. Ayrıca tam kan sayımı, koagülasyon profili, hemoglobin elektroforezi ve serum LDH ölçümü hematolojik problemlerin varlığından şüphe edildiğinde yapılmalıdır. Penil renkli doppler ultrasonografi ile kavernöz arterlerde akım görülmemesi iskemik priapizm tanısını doğrular.

Korporeal fibrozis açısından kritik zaman aralığı 4-24 saat olduğundan, istemsiz ereksiyonun uzun sürdüğü olgularda iskemik priapizm tedavisinde olduğu gibi korporeal irrigasyon ve alfa adrenerjik agonist injeksiyonu uygulanmalıdır. Bu amaçla fenilefrin 100-200 mcg/ml konsantrasyonda hazırlanarak (100 mcg/ml için: 10mg/ml amp den 1 cc + 99 cc serum fizyolojik eklenir) toplam maksimum doz 1 mg'ı aşmayacak şekilde 5-10 dakika aralıklarla 0.5-1 cc olarak uygulanabilir. Bu tedavinin muhtemel yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, hipertansiyon, taşikardi, refleks bradikardi ve kardiyak aritmidir (5).

Ayrıca OHA ve malignite olgularında destek tedavisi olarak hidrasyon, analjezikler, bikarbonat, oksijen tedavisi ve kan transfüzyonu yapılabilir.

Tekrarlayan priapizm olgularında akut dönemin tedavisini takiben ileriye yönelik olarak nöbetlerin tekrarlamaması açısından birtakım önleyici tedavi protokolleri önerilmektedir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar, dolaşımdaki testosteron miktarını azaltmaya yönelik hormonal ve kavernöz düz kas tonusunu artırmaya yönelik ilaçlar olarak temelde iki grupta incelenebilir.

### Hormonal tedavi

Günümüzde androjenlerin nokturnal ereksiyonların oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Testosteronun inhibisyonu üzerinden tekrarlayan priapizm olgularında ereksiyonların tamamen veya kısmen önlenmesine yönelik çeşitli tedavi protokolleri tanımlanmıştır. Bu gruptaki ilaçların seksüel gelişim ve epifiz kapanması üzerine olan etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte uygun dozlarda ve seçilmiş olgularda tekrarlayan priapizm tedavisinde önerilmektedirler.

**GnRh Analogları:** Goserelin ve luprolid asetat aylık enjeksiyon dozlarında olgu bildirimlerinde kullanılmıştır (6,7). Yan etkileri nedeni ile tedaviyi bırakma oranları yüksektir. Ayrıca ülkemizde priapizm tanısı ile sosyal güvenlik kapsamında reçete edilmeleri mümkün değildir.

**Antiandrojenler:** Bikalutamid günde 50 mg veya günde 3 kere flutamid 125-250 mg kullanılan olgu bildirimleri vardır (8). Tedavi süresi genellikle 2 ay ile 2 yıl arasında değişmektedir. Potansiyel yan etkileri nedeni ile kullanımları sınırlıdır ve bu ilaçların da priapizm tanısı ile sosyal güvenlik kapsamında reçete edilmeleri mümkün değildir.

**Dietilstilbestrol:** Tekrarlayan priapizm olgularında 5 mg/gün dozunda 2 hafta süre ile kullanıldığında etkin olduğu yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmalarla gösterilmiştir (9, 10). Ancak olguların yarısında tedavinin kesilmesi ile tekrar ereksiyonlar görülmüştür. Kardiovasküler yan etkileri östrojenlerin uzun süreli kullanımını sınırlandırmaktadır.

**Ketokonazol:** Testosteron sentezini sürrenal bezler ve testis üzerinden inhibe etmesi nedeni ile tekrarlayan priapizm olgularında (OHA ve idiyopatik) prednizon ile birlikte kullanılmıştır (11,12). Yaşları 17-45 arasında değişen 17 tekrarlayan priapizm olgusunda (12 idiyopatik ve 5 OHA) yapılan bir çalışmada ketokonazol başlangıçta 2 hafta boyunca 2x200 mg/gün ve prednizon 5 mg/gün uygulanmış ve daha sonra ketokonazol tek başına 200mg/gün 6 ay boyunca gece verilmiştir. Olguların 16 sında (%94) başlangıç tedavisi ile priapizm nöbetleri erken dönemde kaybolmuş ve 14 olgu (%79) 6 aylık tedavi sonrası tedaviye devam etme ihtiyacı hissetmediğini belirtmiştir. Olgularda tedavi öncesi ve sonrası serum testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yazarlar gece alınan 200 mg ketokonazolun serum testosteron düzeylerini sadece gece boyunca 6-8 saat süre ile suprese edeceğini ve

hormonal tedavinin istenmeyen yan etkilerini en aza indireceğini bildirmektedir (11,12).

**Finasterid:** OHA olgularında etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yaşları 15-53 arasında değişen ve tekrarlayan priapizmi olan 35 OHA olgusunda %46 oranında ereksiyonların tamamen önlenmesi mümkün olmuştur. Finasterid 5mg/gün dozunda başlanarak 40 gün ara ile doz ilk önce 3 ve daha sonra 1 mg/gün olarak uygulanmıştır. Yazarlar adölesan ve erişkin yaştaki olgular için en etkin dozların 3-5 mg/gün olduğunu bildirmişlerdir (13). Seksüel disfonksiyon ve jinekomasti en belirgin yan etkileridir.

Çocuk yaş grubunda yapılan ve 5 OHA olgusunu içeren bir çalışmada ise 1 mg/gün dozunda oldukça etkin olduğu gösterilmiştir (14).

### Kavernöz düz kas tonusunu artıran ilaçlar

**Alfa adrenerjik agonistler:** Oral olarak akşam ve sınırlı dozlarda kullanılan psödoefedrin (60 mg/gün) ve etilefrinin (50-100 mg/gün) tekrarlayan priapizm olgularında %72 oranına kadar etkin olduğu gösterilmiştir (15, 16). Baş ağrısı, taşikardi ve hipertansiyon gibi ciddi olabilen yan etkileri mevcuttur.

**Terbutalin:** Beta 2 agonist olarak kavernöz düz kas tonusunu artırması ve ayrıca kavernöz dokularda geçirgenliği değiştirerek sinüzoidlerde plazma akımını artırması nedeni ile tekrarlayan priapizm olgularında tavsiye edilmektedir. Randomize ve kontrollü olarak yapılan 2 çalışmada, oral olarak alınan terbutalinin 5-10 mg/gün dozunda %36-42 oranında etkin olduğu gösterilmiştir (17,18). Çarpıntı, baş ağrısı, sıcak basması, uyuklama ve bulantı muhtemel yan etkileridir.

**Digoxin:** Plasebo kontrollü, çift-kör olarak yapılan bir çalışmada 0.25-0.5 mg/gün dozunda cinsel istek ve penis rijiditede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (19). Bulantı, kusma, konfüzyon, başağrısı, görme bozuklukları, jinekomasti ve aritmi gibi yan etkileri mevcuttur.

**Baklofen:** Gama aminobütirik asit (GABA) reseptör aktivitesini değiştirerek ereksiyonu inhibe etmektedir. Özellikle spinal kord yaralanması ve multipl skleroz gibi nörojen etyolojili olgularda tavsiye edilmektedir. Oral olarak 40-75 mg/gün ve intratekal kullanımda ise 25 mikrogram dozunda etkin olduğu gösterilmiştir (20,21). Uyuklama hali, konfüzyon, baş dönmesi, yorgunluk, baş ağrısı, hipotansiyon ve bulantı gibi yan etkileri mevcuttur.

**Gabapentin:** Anti-epileptik, anti-konvülsif bir ilaç olan gabapentin, kavernoöz düz kas hücrelerinden kalsiyum çıkışını inhibe ederek düz kas gevşemesini azaltmakta ve ereksiyonu inhibe etmektedir. Tekrarlayan priapizm olgularında günde 4 x 400 mg dozunda başlanarak ereksiyonlar önlenene kadar 2400 mg/gün dozuna kadar çıkılabilmektedir (22). Yan etkileri anorgazmi ve erektil disfonksiyondur.

**Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri:** Priapizm nedenleri arasında PDE-5 enziminin disregülasyonunun rol oynadığının anlaşılmasından sonra tekrarlayan priapizm olgularında ereksiyonların önlenmesine yönelik olarak sildenafil ve tadalafilin düşük doz ve uzun süre kullanımı araştırılmıştır. Sildenafilin 25-50 mg/gün ve tadalafilin 5-10 mg gün aşırı kullanımı ile idiyopatik ve OHA olgularında tekrarlayan ereksiyonların önlenilebileceği gösterilmiştir (23-25). Tekrarlayan priapizm olgularında PDE-5 inhibitörlerinin sabahları ve penisin erekte olmadığı dönemde alınması önerilmektedir. Tedavinin etkinliğinin genellikle 1 hafta sonra başlaması nedeni ile bu sürede hastaların ek tedavi ihtiyaçları söz konusu olabilmektedir.

Priapizm olgularında erken müdahalenin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Priapizm 24 saatten uzun

sürdüğünde %90 oranında erektil disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır (26). Tekrarlayan priapizm çocuk yaş grubunda OHA ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi hastalıkların seyirinde sık görülmektedir. OHA tanısı almış bir erkeğin yaşamı süresince priapizm gelişme ihtimali %42 ve buna bağlı olarak erektil disfonksiyon gelişme riski de %30 olarak bildirilmiştir (5).

Gerek OHA ve gerekse idiyopatik olgularda tekrarlayan priapizm nöbetlerinin önlenmesine yönelik olarak randomize, kontrollü ve karşılaştırmalı ilaç çalışmaları devam etmektedir. Çocuk yaştaki olgular için oral alfa adrenerjik agonistler ve PDE-5 inhibitörleri ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Erişkin olgular için ise bu ilaçlara ek olarak, başta ketokonazol ve finasterid olmak üzere hormonal tedavi seçenekleri tekrarlayan ereksiyonların önlenmesinde etkin gözükmemektedir.

Medikal tedavi ile nükslerin önlemediği olgularda çeşitli şant yöntemleri, tıpkı klasik iskemik priapizm tedavisinde olduğu gibi, tekrarlayan priapizm olgularında da sona bırakılan bir tedavi seçeneğidir. Tedaviye yanıtız iskemik priapizm nedeni ile şant uygulanmış olgularda ereksiyonların önlenmesine yönelik olarak da, tekrarlayan priapizm tedavisinde kullanılan medikal ajanlar kullanılabilir (12)

## Kaynaklar

1. Tripe JW. Case of continued priapism. *Lancet* 1845;2:8.
2. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1980;58:113-8.
3. Broderick GA, Radioğlu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500 [CrossRef]
4. Yuan J, Desouza R, Westney OL, Wang R. Insights of priapism mechanism and rationale treatment for recurrent priapism. *Asian J Androl* 2008;10:88-101.
5. Gregory A, Broderick, MD. Priapism and sickle-cell anemia: Diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med* 2012;9:88-103.
6. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *J Sex Med* 2005;2:732-4.
7. Steinberg J, Eyre RC. Management of recurrent priapism with epinephrine self-injection and gonadotropin-releasing hormone analogue. *J Urol* 1995;153:152-3.
8. Dahm P, Rao DS, Donatucci CF. Antiandrogens in the treatment of priapism. *Urology* 2002;59:138.
9. Shamloul R, el Nashaar A. Idiopathic stuttering priapism treated successfully with low-dose ethinyl estradiol: A single case report. *J Sex Med* 2005;2:732-4.
10. Gbadae AD, Assimadi JK, Segbena YA. Short period of administration of diethylstilbestrol in stuttering priapism in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2002;69:297-8.
11. Abern MR, Levine LA. Ketoconazole and prednisone to prevent recurrent ischemic priapism. *J Urol* 2009;188:1401-6.
12. Michael P, Hoeh, MD and Laurence A. Levine, MD. Prevention of recurrent ischemic priapism with ketoconazole: evolution of a treatment protocol and patient outcomes. *J Sex Med* 2014;11:197-204.
13. Daibes Rachid-Filho, Andre G. Cavalcanti, Luciano A. Favorito, Waldemar S. Costa, and Francisco J. B. Sampaio. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: A new approach. *Urology* 2009;74(5):1054-57.
14. Ubirajara Baroso Jr., Thamy C.S. Marques, Hugo F.F. Novaes. Finasteride for recurrent priapism in children and adolescents: A report on 5 cases. *Int Braz J Urol* 2012;38:682-6.
15. Mocniak M, Durkin CM, Early K. The use of sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs* 2012;27:82-4.
16. Okpala I, westerdale N, Jegede T, Cheung B. Etilefrine fort he prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;188:918-21.
17. Lowe FC, Jarow JP. Re: Oral terbutaline fort he treatment of priapism. *J Urol* 1995;153:163-4
18. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res* 2004;16:424-6.
19. Gupta S, Salimpoor P, Saenz de Tejada I, et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *J Urol* 1998;159:1529-36.
20. Rourke KF, Fischler AH, Jordan GH. Treatment of recurrent idiopathic priapism with oral baclofen. *J Urol* 2002;168:2552-3.
21. D'Aleo G, Rifici C, Kofler M, Saltuari L, Bramanti P. Favorable response to intrathecal, but not oral, baclofen of priapism in a patient with spinal cord injury. *Spine* 2009;34:E127-9.
22. Perimenis P, Anhanasopoulos A, Paphathanasopoulos P, Barbaliias G. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *Int J Impot Res* 2004;16:84-5.
23. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of

- the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. J Sex Med 2006;3:1077-84.*
24. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology 2006;67:1043-8.*
  25. Tzortzis V, Mitrakas L, Gravas S, Mamoulakis C, Meissner A, Kyriakou D, Melekos MD. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors alleviate recurrent priapism complicating thalassemia intermedia: A case report. *J Sex Med 2009;6:2068-71.*
  26. Pryor JP, Hehir M. The management of priapism. *Br J Urol 1982;54:751-4.*