

PRIAPİZM: GÜNCELLEME
PRIAPISM: UPDATE**DeneySEL Çalışmalarda Priapizm: Kliniğe Yansımalar**

Priapism in Experimental Studies: Reflections on the Practice

Tunç Ozan, Fatih Firdolaş, İrfan Orhan

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ

Özet | Abstract

Cinsel uyarı olmaksızın uzamış ereksiyon olarak tanımlanan priapizm, ürolojik acil bir patolojidir. Özellikle dört saatten önce tedavi edilmeyen iskemik priapizm, değişen oranlarda erektil disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır. İatrojenik sebepler dışında etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen priapizmde, kavernozaal düz kas tonusu etkin rol oynamaktadır. Dolayısıyla kavernozaal düz kas tonusuna etkin olan mekanizmalar, priapizm etyopatogenezi ve tedavisinde yeni araştırma konularıdır. Penil kavernozaal düz kaslarda relaksasyon mekanizmasındaki başlıca medyatör; nitrik oksit-siklik guanozinmonofosfat (NO-cGMP). Ayrıca adenosin ve hemoksijenaz 1-karbonmonoksit (HO1-CO), noradrenalin, endotelin-1 ve rho-kinaz gibi medyatörler de penil düz kas tonusunun regülasyonunda etkin rol oynamaktadır. Son yıllarda özellikle adenosin ve hemoksijenaz 1-karbonmonoksit'in tekrarlayan priapizm ataklarında etkin olduğu deneysel modellerde belirlenmiştir. Ayrıca priapizm patofizyolojisinde disregüle PDE5 aktivitesi, azalmış Norepinefrin cevabı ve endotelin-1'in değişen reseptör aktivitesinin de etkin olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada, priapizm patofizyolojisinde etkin rol oynayan yolaklarla ilgili deneysel veriler ve klinik yansımaları değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: Eretil disfonksiyon, kavernozaal düz kas, priapizm

Priapism, which is defined as prolonged erection in the absence of a sexual stimulus, is an urological emergency. Ischemic priapism which is not treated within 4 hours, is especially associated with different degrees of erectile dysfunction. Cavernosal smooth muscle tone plays an important role in the etiopathogenesis of priapism, otherwise the etiology is not well documented except for iatrogenic causes. Thus, the mechanisms effective on cavernosal smooth muscle tone are the primary research topics in the etiopathogenesis and treatment of priapism. The primary mediator of relaxation in penile cavernosal smooth muscle is nitric oxide cyclic guanosine monophosphate (NO-cGMP). In addition, mediators such as adenosine, hemoxygenase-1-carbonmonoxide (HO1-CO), noradrenaline, endothelin and rho-kinase also play major roles in the regulation of penile smooth muscle tone. Recently, it was shown in experimental priapism models that adenosine and hemoxygenase-1-carbonmonoxide (HO1-CO) are effective in the development of recurrent priapism attacks. Moreover, it was reported that dysregulated PDE-5 activity, decreased Norepinephrine response and altered endothelin receptor activity may be effective in the pathophysiology of priapism. In the present study, the experimental data related to the pathways that play an active role in the pathophysiology of priapism and its reflections on the practice were evaluated.

Key words: Cavernosal smooth muscle, erectile dysfunction, priapism

Giriş

Seksüel uyarı olmaksızın 4 saatten uzun süren istemsiz ereksiyon olarak tanımlanan priapizm, ürolojik acil bir patolojidir. Genel kabul olarak priapizm etyoloji ve klinik gidişine göre iskemik (veno-okluzif, düşük akımlı), non-iskemik (yüksek akımlı) ve tekrarlayan (intermittan) priapizm şeklinde sınıflandırılır.(1)

Özellikle düşük akımlı priapizm olarak tanımlanan iskemik priapizm, kavernozaal arterlerdeki kan akımının hemen hemen tamamen durması sonucu ağırlı bir ereksiyonla karakterizedir. Penil kan akımının özellikle kavernozaal dokunun bazal ihtiyacını karşılayacak seviyenin altında olması nedeniyle iskemik priapizm, kavernozaal dokularda nekroz ile sonuçlanabilmektedir. Kompartman sendromu olarak da tanımlanabilecek iskemik priapizmde, tedavinin 12 saat içinde yapılmaması sonucu peniste histolojik değişiklikler

ortaya çıkabilecektir.(1, 2) Ayrıca iskemi süresi uzadıkça ereksiyon kaybı da artan oranlarda saptanmakta ve 36 saat iskemi sonrası hastaların hemen hemen tamamında erektil disfonksiyon belirlenebilmektedir.(2) Bundan dolayı iskemik priapizmde penil kan akımının optimal şekilde sağlanması, acil tedavinin ana prensibi olmalıdır. Bu amaçla uygulanacak güncel medikal ve cerrahi tedaviler yanında, priapizm patofizyolojisinde etkin olan ikincil yolaklar üzerinden yeni tedavi modelleri güncel araştırma konularıdır.(2, 3)

İskemik Priapizm Patofizyolojisi

Vücuttaki tüm düz kaslar istirahatte relaksasyon, fonksiyonel durumda kontraksiyon halinde bulunurlar. Bu durumun tek istisnası penistir. Penil düz kaslar istirahat halinde yani günün yaklaşık 23 saatinde kontrakte şekilde bulunurlar. Ancak penisin fonksiyonel olarak aktif hali olan ereksi-

yonda, düz kaslar relaksasyona uğramaktadırlar. Dolayısıyla peniste gerek tümesans, gerekse detümesans oluşmasında penis düz kas fonksiyonu etkin rol oynamaktadır. Pek çok mekanizmalarla regüle edilen penil düz kas tonusunda, kontraksiyona eğilimin artması erektil disfonksiyonla, relaksasyona eğilimin artması priapizmle sonuçlanabilmektedir.

Kavernozal düz kaslarda relaksasyon sağlayan başlıca yollar; nitrik oksit-siklik guanozinmonofosfat (NO-cGMP) yolağı, adenozin yolağı ve hemoksijenaz 1-karbonmonoksit (HO1-CO) yolağıdır. Kontraksiyonu etkileyen olası mekanizmalar ise; fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzim aktivitesi, norepinefrin (NE), endotelin-1 (ET) ve Rho-kinaz cevabıdır. Penisin anatomik yapısı ve fonksiyonel özelliklerinin optimum olarak korunması için, düz kas tonusunun regülasyonunda etkili olan bu mekanizmaların dengeli bir şekilde fonksiyon göstermesi gerekmektedir. Dolayısıyla priapizm etyopatogenezinde penis düz kas dokusunda kontraksiyonda etkin olan mekanizmalar azalmış, relaksasyonda etkin olan mekanizmalarda ise artmış bir fonksiyon beklenmektedir.(4-6)

Kavernozal Düz Kas Relaksasyonunda Artışa Yol Açan Mekanizmalar

1. NO-cGMP yolağı: Ereksiyonda etkin olan en önemli mekanizma non-adrenerjik, non-kolinerjik NO-cGMP yolağıdır. Kavernozal düz kasın gevşemesi (tümesans) için asetilkolin, endotel ve sinir hücrelerinden nitrik oksit sentetaz (NOS) salınımını uyarır. NOS, nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS), endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve immün hücreler ve makrofajlardan salınan indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) olmak üzere üç formda bulunmaktadır. Korpus kavernozumda her üç tip de mevcut olmakla birlikte, nNOS ereksiyonun başlamasından, eNOS ise sürdürülmesinden sorumludur. Sentezlenen NO, düz kas hücresi içine diffüze olarak solubl guanilat siklazı (sGC) aktive etmektedir. sGC ereksiyon sırasında NO ile cGMP arasında bağlantı görevi yaparak, guanozin trifosfattan (GTP) cGMP oluşumunu sağlamaktadır. Oluşan cGMP, spesifik protein-kinaz G ile bir kompleks oluşturarak bir taraftan endoplazmik retikuluma kalsiyum sekestre ederken, diğer taraftan voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder. Aynı zamanda potasyum kanallarını açarak membran hiperpolarizasyonunu sağlar. Sonuç olarak hücre içi kalsiyumun düşmesiyle miyozin hafif zincir kinaz enziminin inhibisyonu, aktin üzerindeki miyozin köprülerini ayrıştırır, düz kas gevşeyerek tümesans ortaya çıkar. Uzamış istemsiz ereksiyon olarak tanımlanan priapizm patofizyolojisinde, ereksiyondaki normal düz kas fonksiyonunu sağlayan NO-cGMP yolağının değişen etkinliğinin rol oynayabileceği bildirilmiştir.(7) Claudino ve arkadaşları orak hücre anemili fare korpus kavernozumlarının NO-cGMP'ye duyarlılığının artmış olduğunu belirlemişlerdir. Dolayısıyla tekrarlayan priapizm ataklarında fizyolojik sınırların üzerinde artmış olası bir NO-cGMP duyarlılığı rol oynayabilecektir.(8)

2. Adenozin yolağı: Adenozin, ATP'den sentezlenen ve pek çok metabolik olayda etkin olan bir moleküldür. Özellikle hipoksi durumunda, artan oksijen ihtiyacına karşılık bir savunma mekanizması olarak vasküler dokularda kontraksiyon ya da relaksasyon yaparak etkin rol oynamaktadır. Dolayısıyla iskemik bir kompartman sendromu olan priapizmde, adenozinin de etkin olabileceği bildirilmiştir.(9) Hipoksik ortamda, artan oksijen ihtiyacına bağlı olarak ekstraselüller ortamda ATP'den CD39 ve CD74 enzimleri ile adenozin ortaya çıkmaktadır.

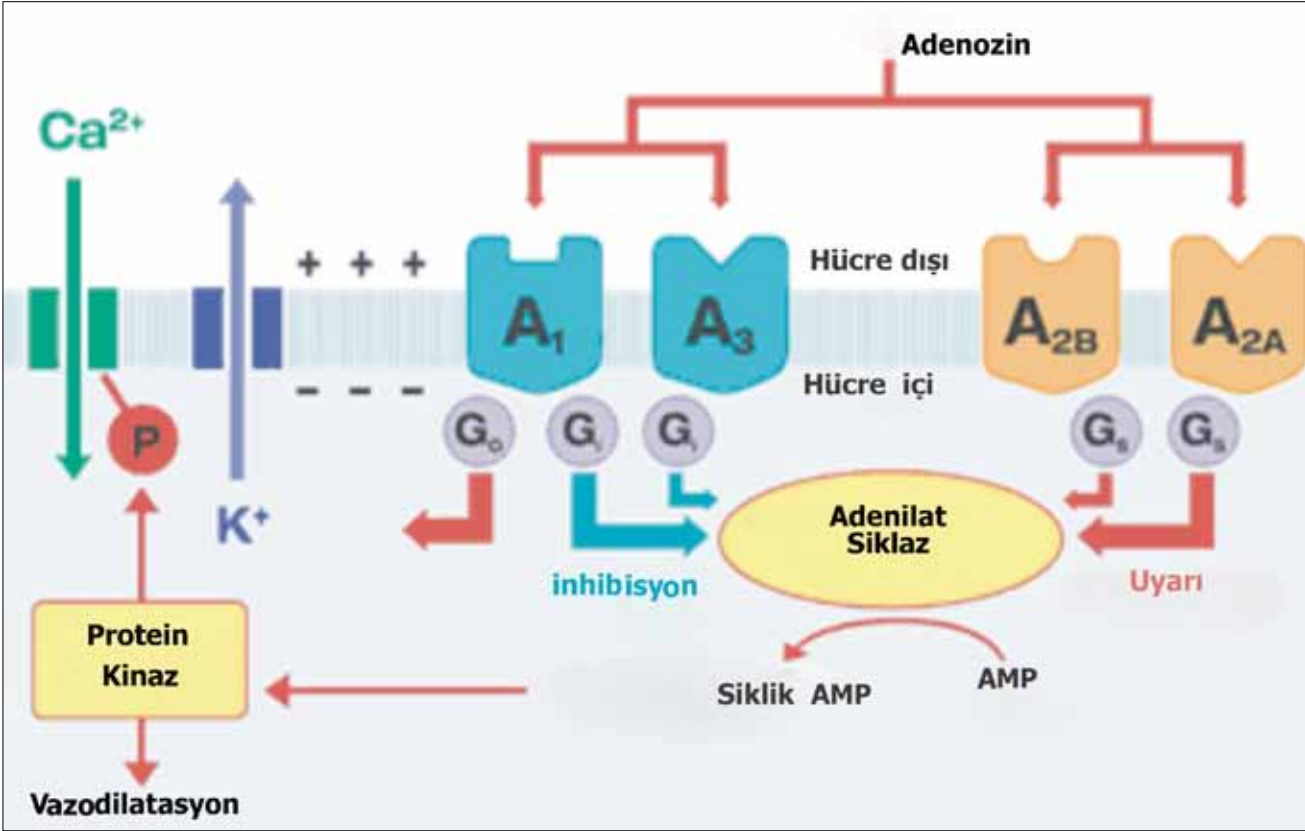
Yine hücre içinde de sitokrom 5'-nükleotidaz enzim katalizöründe AMP'den adenozin sentezlenmektedir. İntrasellüler ve ekstraselüller adenozin seviyesi equibrative nükleotit transporter (ENT) ile dengelenmektedir.(9)

Adenozin fizyolojik etkilerini A₁, A₂, A₃ reseptörleri üzerinden yapmaktadır. A₂ reseptörü G5 proteinine bağlanarak adenilat siklazı (AC) aktive etmektedir. Sonuç olarak aktive adenilat siklaz ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü sağlayarak, A₂ reseptörü aracılığı ile düz kasta relaksasyon yapmaktadır. A₁ reseptörü G1 ve G0, A₃ reseptörü ise G1 ve Gq proteinlerine bağlanarak, ATP'den cAMP oluşumunu aktive eden adenilat siklazı inhibe etmekte ve azalan cAMP düz kasta kontraksiyona eğilimi arttırmaktadır (10, 11) (Şekil 1).

Adenozin fonksiyonunu tamamladıktan sonra hem ekstraselüller hem de intraselüller ortamda adenozin deaminaz (ADA) enzimi aracılığıyla inosine, ayrıca intraselüller adenozin kinaz (ADK) enzim aracılığıyla AMP'ye ve s-adenozin-homosistein hidrolaz (SAHH) aracılığıyla da adenozin-homosisteine metabolize olmaktadır (9) (Şekil 2).

Priapizm patofizyolojisinde iskemiye bağlı olarak adenozin sentezinde artış ve/veya yıkımında azalmanın olası etkenlerden biri olabileceği bildirilmektedir. Wen ve arkadaşları deneysel priapizm modellerinde adenozin deaminaz (ADA) enzim defektine bağlı olarak, adenozin seviyesinde artış olduğunu ve artan adenozin seviyesine bağlı olarak, A_{2B} reseptörlerinin uyarılmasıyla priapizm ortaya çıktığını belirlemişlerdir. ADA enzim defekti olan orak hücre anemili ratlara, polyethylene glycol-modified adenozin deaminaz (PEG-ADA) uygulanması sonucunda, adenozin seviyesinin azalmasına bağlı olarak priapizm ataklarının engellenebileceği saptanmıştır (9) (Şekil 3). Bu deneysel veriler, kavernoza dokudaki artmış adenozin seviyesinin priapizmde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bundan dolayı adenozin deaminaz enzim aktivitesini arttıran veya adenozin seviyesini azaltacak manipülasyonlar, priapizm tedavisinde yeni araştırma konularıdır.

3. HO1-CO yolağı: Heme proteini, demir ve protoporfirin-IX kompleksinden oluşan ve canlı hücrelerde çok önemli fonksiyonları olan hemoproteinlerin yapısında yer almaktadır. Başlıca hemoproteinler; oksijen taşınmasında rol alan hemoglobin, oksijen metabolizmasında rol oynayan oksidaz, peroksidaz, katalaz, elektron transportunda rol oynayan sitokromdur.(12) Heme proteini, endotel ve düz kasta bulunan hemoksijenaz (HO) enzimi aracılığı ile yıkılmaktadır.



Şekil 1. Adenozinin, adenozin reseptörleri üzerinden etkinliği

A1: Adenozin A1 reseptörü, A2A: Adenozin A2A reseptörü, A2B: Adenozin A2B reseptörü, A3: Adenozin A3 reseptörü (9)

Hemoksijenaz enzimi HO1, HO2 ve HO3 olmak üzere 3 izoformunda bulunmakla birlikte insanlardaki en önemli izoform HO1'dir. Hipoksi, stres ve reaktif oksijen ürünlerinin varlığında HO1 düzeyi artmakta ve HO1 heme proteinini yıkarak CO, Fe(II) ve biliverdinin açığa çıkmasına neden olmaktadır (12) (Şekil 4).

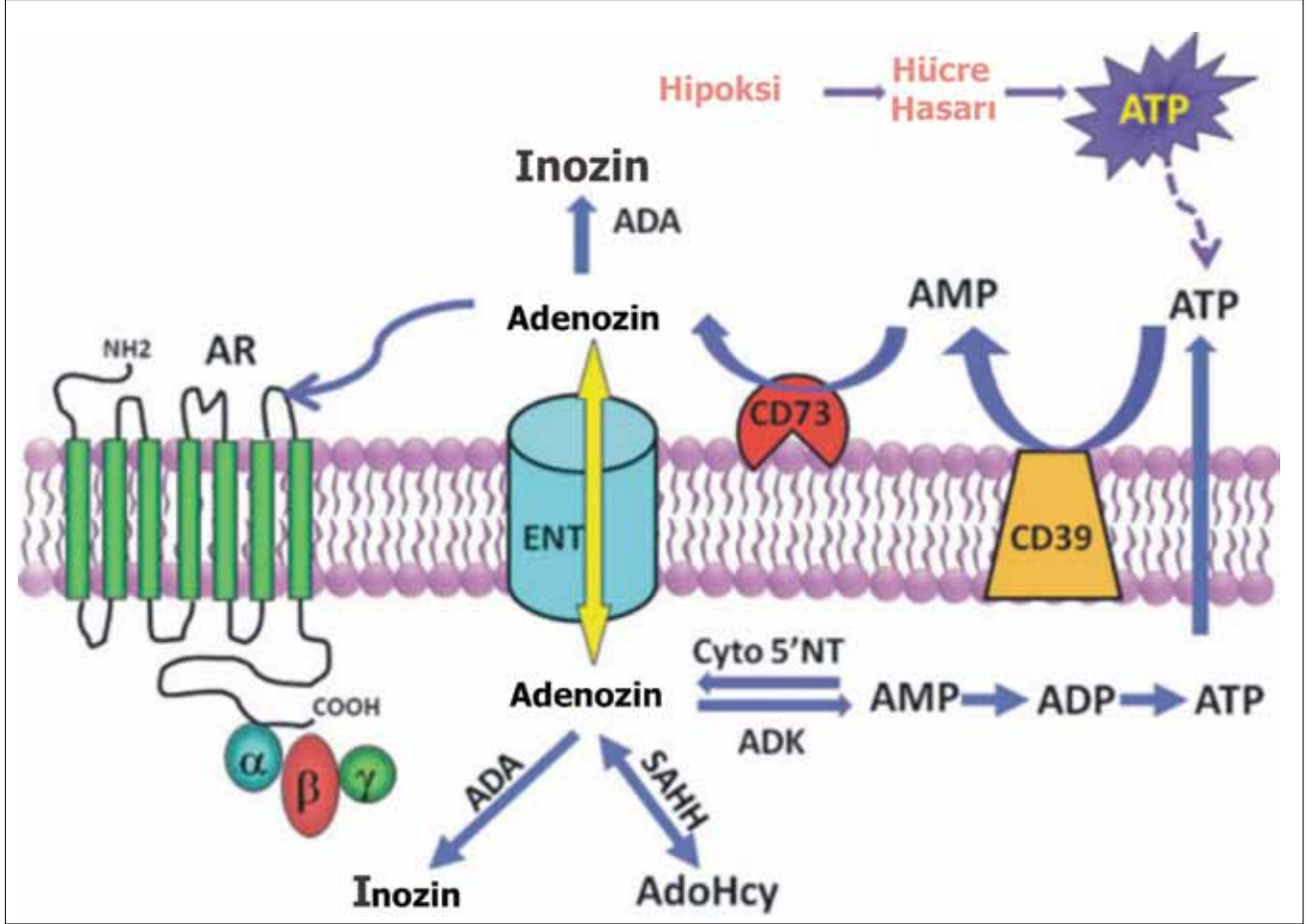
Oluşan CO, NO benzeri bir gazotransmitter olup bazı hüresel fonksiyonları regüle etmektedir. Ancak CO yarı ömrü NO'ye oranla oldukça kısadır. İskemi sonucu artan HO1 aktivitesi ile ortaya çıkan CO, guanilat siklazı aktive ederek c-GMP artışına yol açıp, K kanal aktivitesini artırarak ya da sitokrom p450 monooksijenaz yolunu inhibe ederek düz kas relaksasyonuna neden olmaktadır.(13) Ayrıca CO ile NO arasında da çeşitli feedback mekanizmalarıyla karşılıklı etkileşim söz konusudur (12) (Şekil 5).

Deneyisel priapizm modellerinde artmış HO1-CO etkinliğinin geç dönem priapizmde rol oynayabileceği bildirilmiştir.(12) Jin YC ve arkadaşları özellikle ratlarda oluşturulan deneyel priapizm modellerinin 24 saatlik geç dönemlerinde kavernoza dokuda HO1 aktivitesini kontrol grubuna göre altı kat yüksek oranlarda belirlemişlerdir.(13) Artmış olan bu HO1 aktivitesinde, kavernoza dokuda yüksek oranlarda ortaya çıkarttığı CO'in, priapizmin geç dönemlerinde etkin olabileceğini bildirmişlerdir.(13) Bu deneyel çalışmalar esas teşkil etmek üzere geç dönem priapizmde, bir savunma mekanizması olarak

ortaya çıkmış olan HO1-CO yolağının bloke edilmesinin tedavide kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Özellikle HO1'in, tin-protoporfirin ve Zn-protoporfirin gibi klasik metalloporfirinlerle non-selektif olarak, imidazol-dioksolonaz gibi yeni grup kimyasal bileşiklerle selektif olarak inhibe edildiği ve bunların priapizmde koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir.(13) Ünüş ve arkadaşları deneyel priapizm modellerinde, Zn-protoporfirin'in kavernoza düz kas kontraksiyonunu arttırdığını belirlemişlerdir.(14) Dolayısıyla bu geç dönem priapizm tedavisinde HO1 inhibitörlerinin kullanılması açısından umut vericidir.

Kavernoza düz kas kontraksiyonunda azalmaya yol açan mekanizmalar

1. Konvansiyonel PDE5 yolunda disregülasyon: Penil düz kas relaksasyonu ve dolayısıyla ereksiyonda en etkin rol oynayan cGMP, fosfodiesteraz enzimi (PDE) tarafından hidrolize edilerek inaktif form olan GMP'ye yıkılmaktadır. Vücuttaki pek çok organ doku sisteminde toplam 11 PDE izoenzimi bulunmaktadır. Peniste daha ziyade etkin olan izoenzim PDE5'tir. Dolayısıyla penil düz kas relaksasyon ve kontraksiyon regülasyonunda cGMP kadar PDE5 enzimi de etkin rol oynamaktadır.(15) PDE5 sentez veya fonksiyonel disregülasyonlarının erektil disfonksiyon veya priapizmde etkin olabileceği bildirilmiştir.(16)



Şekil 2. İntrasellüler ve ekstrasellüler adenosin metabolizması

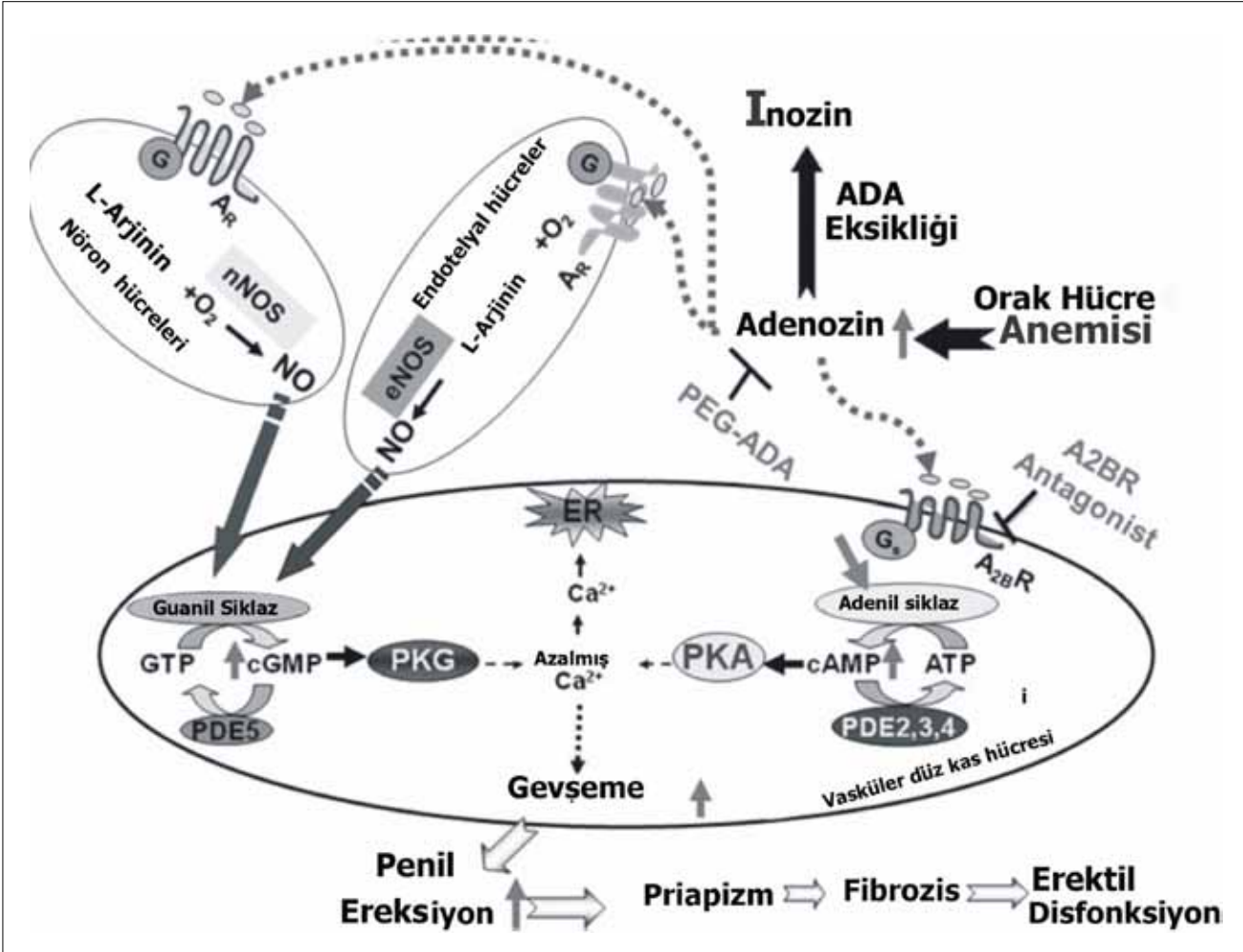
ADA: Adenosin deaminaz SAHH: s-adenosyl-homocysteine hydrolase, AdoHcy: s-adenosyl-homocysteine, ADK: adenosine kinase, Cyto 5'NT: intracellular 5'-nucleotidase, AR: anchored G-protein coupled receptors, ENT: equilibrative nucleoside transporters (9)

PDE5 enziminin fonksiyonel aktivasyonunda, PDE5 enziminin fosforilasyonu önemli rol oynamaktadır. Ayrıca cGMP'nin allosterik bölgeye bağlanması, PDE5 katalitik etkinliğini on kat arttırdığı bildirilmiştir.(16) Bunun yanında PDE5 enziminin deaktivasyonu, protein fosfat 1 (PP1) enzimi tarafından defosforile edilerek ya da caspase 3 enzimi tarafından hidrolize edilerek gerçekleştirilmektedir.(16)

Priapizm etyopatogenezinde bu enzimin fonksiyonel regülasyon mekanizmalarındaki patolojilerin etkin olabileceği bildirilmiştir.(16) Özellikle orak hücre anemili hastalarda penil NO-cGMP yolağında disregülasyon olduğu belirlenmiştir. Bazal cGMP oluşumu normal sınırlarda olmayan orak hücre anemili hastalarda, orantısız cGMP sentezine bağımlı olarak, PDE5'te bir disregülasyon ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla bazal seviyenin üzerinde cGMP salınımına sebep olabilecek, nokturnal penil tımesans gibi fizyolojik süreçlerde kavernoza dokularda disregüle halde bulunan PDE5 tam etkinlik gösterememekte ve artmış bir vazodilatasyon sonucu uzamış ereksiyon ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla çeşitli yollarla cGMP-PDE5 regülasyonunun optimum şartlarda sağlanması, özellikle orak hücre anemili hastalarda tekrarla-

yan priapizm ataklarını engellemede etkin olabilecektir. Bialecki ve Bridges, 50 mg sildenafilin orak hücre anemili hastalarda tekrarlayan priapizm ataklarını önlediğini bildirmişlerdir.(17) Burnett ve arkadaşları da günlük 25 veya 50 mg sildenafil veya haftada 3 defa 5 mg tadalafil tedavisi ile 3-11 ay takip sonucunda, orak hücre anemili hastalarda priapizm nüksünde belirgin azalma görüldüğünü rapor etmişlerdir.(18)

2. Azalmış NE cevabı: Penil arteriyel ve sinüzoidal düz kaslarda kontraksiyon yaparak tımesansı sonlandıran önemli mediatör norepinefrindir. Penil arteriyel düz kaslarda hem alfa hem de beta adrenerjik lifler ve reseptörler bulunmakla birlikte alfa reseptörlerinin beta reseptörlerinden on kat daha yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir.(19) Norepinefrin, düz kas hücre zarındaki alfa 1 ve alfa 2 reseptörlerine bağlanarak etkinlik göstermektedir. Alfa 1 reseptörlerin uyarılması ile G-proteine bağlı fosfolipaz C aktivasyonu sağlanmakta ve bu da 1, 4, 5-inositol trifosfat oluşumunu uyararak hücre içi depolardan kalsiyum iyonu salınması sonucu vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Ayrıca alfa 2 reseptör uyarımı adenilat siklaz enzimini inhibe ederek



Şekil 3. Priapizm patofizyolojisinde adenozinin etki mekanizması

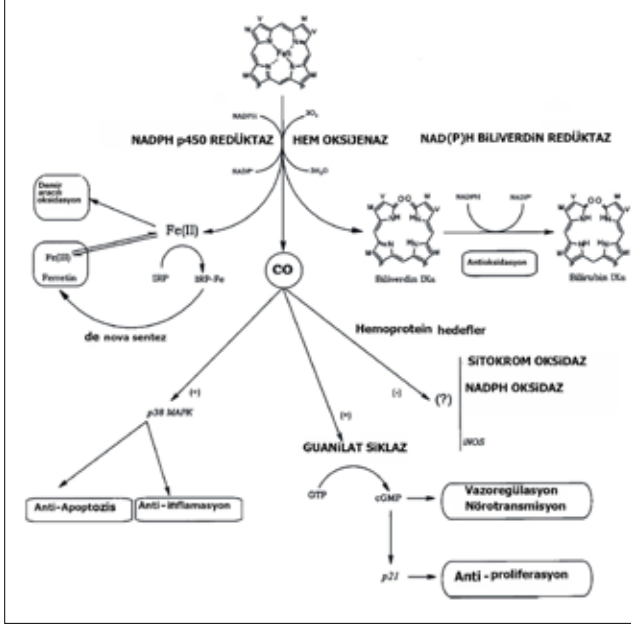
PKA: protein kinase A, PKG: protein kinase G, PDE: Phosphodiesterase, ER: Endoplazmik retikulum, PEG-ADA: polyethylene glycol modified ADA (9)

siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu azaltarak penil detümesans oluşumuna katkıda bulunmaktadır.(20) Priapizm patogeneğinde uzamış ereksiyona sebep olacak artmış düz kas relaksasyonu yanında detümesansı sağlayacak kontraksiyon mekanizmalarındaki azalmanın da etkin olabileceği bildirilmektedir. Muneer ve arkadaşları özellikle penil kavernoza düz kas hücrelerinin uzamış priapizm süresi ile orantılı olarak, NE'ye azalan oranlarda cevap verdiğini belirlemişlerdir.(21) Kontrol grubunda arttırılan fenilefrin dozlarına kontraksiyon yanıtının da artan oranlarda saptandığı, ancak priapizm süresine bağlı olarak fenilefrin doz artırımına, artan düz kas kontraksiyon cevabının saptanmadığını bildirmişlerdir (Şekil 6).(21)

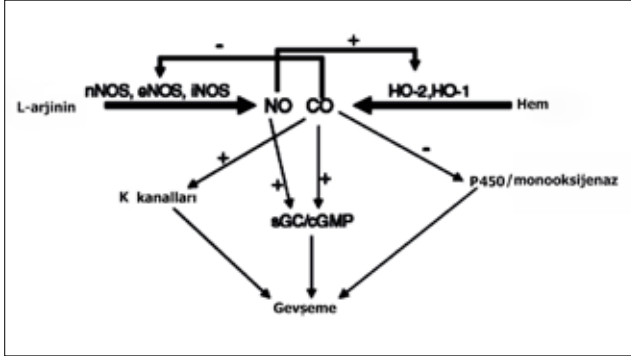
3. Endotelin etkinliği: Endotelin, endotel hücrelerinden salgılanan vücudun en güçlü vazokonstriktör maddelerinden biri olup, endotelin dönüştürücü enzim tarafından pre-pro ET-1'den sentezlenen 21 amino asitli bir peptiddir. Artmış endotelin seviyesi, düz kas vazokonstriksiyon ve hipertrofinine ayrıca fibrozis ve inflamasyona neden olmaktadır. Endotelin

guanin nükleotid bağlayıcı (G) proteine bağlanan ETA ve ETB olmak üzere iki farklı reseptör üzerinden etkinlik göstermektedir. Bu iki reseptörün yerleşim yerleri ve endotelin peptidleri bağlama affiniteleri farklıdır. ETA reseptörleri esasen damar düz kas hücrelerinde bulunup vazokonstriksiyonu uyarmaktadırlar. Bu vazokonstriktör cevap G-proteine bağlı fosfolipaz C aktivasyonu aracılığıyla 1, 4, 5-inositol trifosfat oluşumu ve ardından hücre içi depolardan kalsiyum iyonu serbestleşmesi ile meydana gelmektedir. ETB reseptörleri ise endotelial hücrelerde bulunur ve NO, PGI2 üretimini artırmak yoluyla vazodilatasyona ve antiproliferatif etkilere yol açar.(22-24)

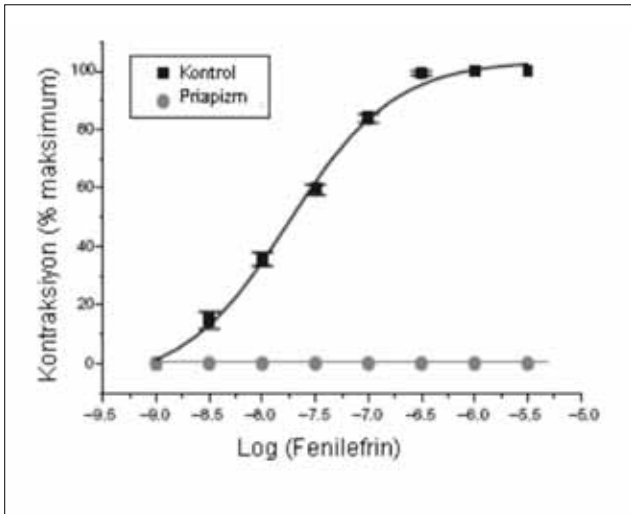
Normal organ sistemlerde ET1, ETA reseptörleri üzerinden vazokonstriktör etki meydana getirmektedir. Ancak hipoksi gibi patolojik durumlarda ET-1 bir savunma mekanizması rolü üstlenerek, ETB reseptörü üzerinden vazodilatasyon ortaya çıkartmaktadır. Priapik kavernoza düz kaslarda oluşan iskemi neticesinde ET1'in ETB reseptörleri üzerinden düz kas relaksasyonu yapması, ereksiyonun uzamasında etkin olmaktadır.(25)



Şekil 4. Heme protein yıkımı ve metabolitlerinin etkileri (12)



Şekil 5. NO ve CO karşılıklı etkileşimleri (12)



Şekil 6. İskemik priapizm ve kontrol grubunun fenilefrine verdikleri kontraksiyon yanıtları (21)

Ünüş ve arkadaşları oluşturdukları deneysel priapizm modelinde, non-selektif endotelin reseptör blokleri olan Bosentan'ın artan dozlarda, artan oranlarda kavernozaal düz kas kontraksiyonunu arttırdığını saptamışlardır.(14) Artmış kavernozaal düz kas kontraksiyonunun, ET1'in hipoksi nedeniyle ön planda uyardığı ETB reseptörlerinin bloke edilmesi sonucu ortaya çıktığını bildirmişlerdir.(14) Dolayısıyla iskemik priapizmde selektif ETB reseptör blokörlerinin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar olası yeni medikal tedavi modellerinin gelişmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Leuret T, Levine L, et al. Priapism. J Sex Med 2004;1:116-20. [CrossRef]
2. Cherian J, Rao AR, Thwaini A, Kapasi F, Shergill IS, Samman R. Medical and surgical management of priapism. Postgrad Med J 2006;82:89-94. [CrossRef]
3. Berger R, Billups K, Brock G, Broderick GA, Dhabu-wala CB, Goldstein I, et al. Report of the AFUD Tho-ught Leader Panel for evaluation and treatment of pria-pism. Int J Impot Res 2001;13:39-43.
4. Ul-Hasan M, El-Sakka AI, Lee C, Yen TS, Dahiya R, Lue TF. Expression of TGF-beta 1 m-RNA and ultrastructural alterati- ons in pharmacologically indu- ced prolonged penile erection in a canine model. J Urol 1998;160:2263-6. [CrossRef]
5. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, Ozerman B, Ahme-dov I, Solakoglu S, et al. TGF-beta1 neutralizing antibodies decrea- se the fibrotic effects of ischemic priapism. Int J Impot Res 2004;16:492-7. [CrossRef]
6. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. J Urol 2003;170:1318-24. [CrossRef]
7. Burnet A, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol 1993;150:73-6.
8. Claudino MA, Franco-Penteado CF, Priviero FB, Camargo EA, Teixeira SA, Muscará MN, et al. Upregulation of gp91phox subunit of NAD(P)H oxidase contributes to erectile dysfuncti- on following adenosine infusion in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Biol Neonate 1998;74:345-50. [CrossRef]
9. Phatarpekar PV, Wen J, Xia Y. Role of adenosine signaling in penile erection and erectile disorders. J Sex Med 2010; 7:3553-64. [CrossRef]
10. Patole S, Lee J, Buettner P, Whitehall J. Improved oxygenati- on following adenosine infusion in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Biol Neonate 1998;74:345-50. [CrossRef]
11. Mi T, Abbasi S, Zhang H, Uray K, Chunn JL, Xia LW, et al. Excess adenosine in murine penile erectile tissues contributes to priapism via A2B adenosine receptor signaling. J Clin Invest 2008;118:1491-501. [CrossRef]
12. Shamloul R. The potential role of the heme oxygenase/carbon monoxide system in male sexual dysfunctions. J Sex Med 2009;6:324-33. [CrossRef]
13. Jin YC, Gam SC, Jung JH, Hyun JS, Chang KC, Hyun JS. Expression and activity of heme oxygenase-1 in artificially induced low-flow priapism in rat penile tissues. J Sex Med 2008;5:1876-82. [CrossRef]

14. Ünüş İ, Fırdolaş F, Özcan M, Karakeçi A, Onur R, Orhan İ. Bosentan, Teofilin ve Vardenafil'in priapizm tedavisinde kullanımı. 9.Ulusal Androloji Kongresi.1-4 Haziran 2011;92.
15. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, et al. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003;61:8-14. [\[CrossRef\]](#)
16. Lin CS. Phosphodiesterase type 5 regulation in the penile corpora cavernosa. *J Sex Med* 2009;6:203-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Bialecki ES, Bridges KR. Sildenafil relieves priapism in patients with sickle cell disease. *Am J Med* 2002;113:252. [\[CrossRef\]](#)
18. Burnett AL, Bivalacqua TF, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006;67:1043-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Lin CS, Lin G, Lue TF. Cyclic nucleotide signaling in cavernous smooth muscle. *J Sex Med* 2005;2:478-91. [\[CrossRef\]](#)
20. Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction:a model for ischemic priapism. *J Urol* 1994;151:259-62.
21. Muneer A, Minhas S, Freeman A, Kumar P, Ralph DJ. Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism. *J Sex Med* 2008;5:2152-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Raja SG, Dreyfus GD. Current status of bosentan for treatment of pulmonary hypertension. *Ann Card Anaesth* 2008;11:6-14. [\[CrossRef\]](#)
23. Gabbay E, Fraser J, McNeil K. Review of bosentan in the management of pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:887-900.
24. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-8. [\[CrossRef\]](#)
25. 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. [\[CrossRef\]](#)