

## Derleme

# Priapizm Patofizyolojisinde Alternatif Yolaklar

Ahmet KARAKECİ<sup>a</sup>

Harput Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış istenmeyen ereksiyon halidir. Priapizmin penil arter kan akımına bağlı olarak iskemik, non iskemik ve tekrarlayan olmak üzere üç tipi vardır. İskemik priapizm hızlı ve doğru yaklaşım gerektiren gerçek ürolojik bir acildir. Son yıllarda özellikle adenozin 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:** İskemik priapizm, Kavernozaal düz kas, Eretil disfonksiyon.

### ABSTRACT

#### Alternative Pathways in the Pathophysiology of Priapism

Priapism is described as the extended unpreferred erection status without any sexual stimulus. There are three types of priapism which are classified as ischemic, non ischemic and recurrent priapism depending on the blood flow of the penile artery. Ischemic priapism is a real urological emergency which requires urgent and appropriate approach. Recently, it was shown in experimental priapism models that adenosine and hemoxxygenase-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:** Ischemic priapism, Cavemosal smooth muscle, Erectile dysfunction.

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış, istenmeyen ereksiyon halidir. İnsidansı erkeklerde sık olmamakla beraber (1.5/100.000), kadınlarda da çok ender olarak görülebilmektedir. Priapizm klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkmaktadır. İskemik priapizm en sık görülen şeklidir ve tedavi edilmediğinde kavernozaal dokular nekroza gitmekte, sonuçta kavernozaal fibrozis ve erektil disfonksiyon gelişmektedir. Bu durum kompartman sendromunun bir örneğidir ve acil tedavi gerektirmektedir (1). İskemik priapizm kavernozaal dokuda azalan pO<sub>2</sub>, pH ve artan pCO<sub>2</sub> değerlerine neden olmaktadır (2). Metabolik değerlerdeki bozulma kavernozaal dokuda oksidatif fosforilasyonu bozmakta ve sonuçta hücre içi adenozin trifosfat (ATP) miktarı hücrenin yaşamını devam ettirebileceği seviyenin altına düşmekte ve apoptotik süreç başlamaktadır (3). Kavernozaal düz kastaki ultrastrüktürel değişimler, priapizmi takip eden 12 saat içinde görülmektedir (4). Ayrıca iskemi süresi uzadıkça ereksiyon kaybı da artan oranlarda saptanmakta ve 36 saat iskemi sonrası hastaların hemen hemen tamamında erektil disfonksiyon belirlenebilmektedir (5).

### 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 ereksiyonda, 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 (6). Kavernozaal düz kaslarda relaksasyon sağlayan başlıca yolaklar; nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat (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. Priapizm etyopatogenezinde penis düz kas dokusunda kontraksiyonda

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Ahmet KARAKECİ, Harput Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

e-mail: halukselami@mynet.com

Geliş Tarihi/Received: 04.02.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 12.02.2014

etkin olan mekanizmalarda azalmış, relaksasyonda etkin olan mekanizmalarda ise artmış bir fonksiyon beklenmektedir (7-9).

### **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. Oksitosinin ratlarda paraventriküler nükleusa enjeksiyonu; ereksiyona neden olurken intrakavernozal enjeksiyonu hücre içi kalsiyumu arttırmak vasıtası ile miyozin hafif zincir kinaz enzimini fosforile ederek kontraksiyonu arttırır. Bu yönü ile oksitosin priapizmin etkin tedavisinde umut vaat etmektedir (10). Priapizm patofizyolojisinde, ereksiyondaki normal düz kas fonksiyonunu sağlayan NO-cGMP yolağının değişen etkinliğinin rol oynayabileceği bildirilmiştir (6). Uzamış istemsiz ereksiyon olarak tanımlanan priapizm patofizyolojisinde, ereksiyondaki normal düz kas fonksiyonunu sağlayan NO-cGMP yolağının değişen etkinliğinin rol oynayabileceği bildirilmiştir (11). Claudino ve ark. (12) orak hücre anemili fare korpus kavernozumlarının NO-cGMP'ye duyarlılığının artmış olduğunu belirlemiştir. Dolayısıyla tekrarlayan priapizm ataklarında fizyolojik sınırların üzerinde artmış olası bir NO-cGMP duyarlılığı rol oynayabilecektir.

**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 (13). Hipoksik ortamda, artan oksijen ihtiyacına bağlı olarak ekstrasellüler

ortamda ATP'den CD39 ve CD74 enzimleri ile adenozin ortaya çıkmaktadır. Yine hücre içinde de sitokrom 5'-nükleotidaz enzim katalizörlüğünde AMP'den adenozin sentezlenmektedir. İntrasellüler ve ekstrasellüler adenozin seviyesi equilibrative nükleotit transporter (ENT) ile dengelenmektedir (13).

Adenozin fizyolojik etkilerini A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> reseptörleri üzerinden yapmaktadır. A<sub>2</sub> reseptörü G5 proteinine bağlanarak adenilat siklazı (AC) aktive etmektedir. Sonuç olarak aktive adenilat siklaz ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü sağlayarak, A<sub>2</sub> reseptörü aracılığı ile düz kasta relaksasyon yapmaktadır. A<sub>1</sub> reseptörü G1 ve G0, A<sub>3</sub> 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 (14, 15). Adenozin fonksiyonunu tamamladıktan sonra hem ekstrasellüler hem de intrasellüler ortamda adenozin deaminaz (ADA) enzimi aracılığıyla inosine, ayrıca intrasellüler adenozin kinaz (ADK) enzim aracılığıyla AMP'ye ve s-adenozin-homosistein hidrolaz (SAHH) aracılığıyla da adenozin-homosisteine metabolize olmaktadır (13). Priapizm patofizyolojisinde iskemiye bağlı olarak adenozin sentezinde artış ve/veya yıkımında azalmanın olası etkenlerden biri olabileceği bildirilmektedir. İskemik priapizmde hipoksik kavernoza dokuda uzamış penil ereksiyon devamlılığını sağlayan lokal adenozin düzeyinde artış olduğu tesbit edilmiştir (16). Phatarpekar ve arkadaşları deneysel priapizm modellerinde adenozin deaminaz (ADA) enzim defektine bağlı olarak, adenozin seviyesinde artış olduğunu ve artan adenozin seviyesine bağlı olarak ta, A<sub>2B</sub> reseptörlerinin uyarılmasıyla priapizm ortaya çıktığını belirlemiştir. 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 (13). Orak hücre anemili sıçanlarda, ADA enzim bozukluğuna bağlı olarak adenozin seviyesi artmaktadır. Yükselen adenozin seviyesine bağlı olarak A<sub>2B</sub> reseptör aktivitesinde ve priapik aktivitede artış gözlenmiştir (17). Dai ve ark. (18) kavernoza dokularda artan oranlardaki Adenozin'in A<sub>2B</sub> reseptörü yolu ile ereksiyonu uzattığını bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada Adenozin'i yıkan ADA enziminin modifiye şekli PEG-ADA (polyethylene glycol-modified) tedavisi ile ereksiyonun sonlandığını bildirmişlerdir. Bu etkinin kavernoza dokularda Adenozin'in deaminaz enzimi tarafından yıkılmasıyla ortaya çıktığı saptanmıştır. Adenozine bağlı tümesans oluşturulan bir çalışmada adenozin reseptör antagonisti olan teofilin, adenozine bağlı penil tümesansı inhibe etmiştir (17). Teofilin uygulanan başka bir deneysel iskemik priapizm modelinde kavernoza düz kas hücrelerinde ADA düzeyi azalmış olarak saptanmış ve yine kavernoza düz kas hücrelerinde adenozine bağlı apoptozisin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu saptanmıştır (19). Bundan dolayı adenozin

deaminaz enzim aktivitesini arttıran veya adenozin seviyesini azaltacak manipülasyonlar, priapizm tedavisinde yeni araştırma konuları olacaktır.

### 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. Heme proteini, endotel ve düz kasta bulunan hemoksijenaz (HO) enzimi aracılığı ile yıkılmaktadır. Hemoksijenaz enziminin HO1, HO2 ve HO3 olmak üzere 3 izoformu bulunup, 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 (20). Oluşan CO, NO benzeri bir gazotransmitter olup bazı hücreler 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 arttırarak ya da sitokrom p450 monooksijenaz yolunu inhibe ederek düz kas relaksasyonuna neden olmaktadır (21). Ayrıca CO ile NO arasında da çeşitli feedback mekanizmalarıyla karşılıklı etkileşim söz konusudur (20).

Deneyisel priapizm modellerinde artmış HO1-CO etkinliğinin geç dönem priapizmde rol oynayabileceği bildirilmiştir (20). Jin ve ark. (21) özellikle ratlarda oluşturulan deneyel priapizm modellerinin 24 saatlik geç dönemlerinde kavernoza dokuda HO1 aktivitesini kontrol grubuna göre altı kat yüksek oranlarda belirlemişlerdir. Artmış olan bu HO1 aktivitesinde, kavernoza dokuda yüksek oranlarda ortaya çıkarttığı CO'nin, priapizmin geç dönemlerinde etkin olabileceğini bildirmişlerdir. 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 (21). Ma ve Qin'in (22) 2009 yılında yaptıkları çalışmada 45 micromol/kg/gün Zn-protoporfirin verilen ratlarda 7.gün sonunda penil dokudaki CO ve cGMP seviyelerinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Aziz ve Mostafa'nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada sadece sildenafil ve sildenafil ile birlikte Zn-protoporfirin verilen ratlarda HO-1 ve cGMP aktivitesi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sildenafil verilen ratlarda HO-1 ve cGMP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artarken, buna karşılık sildenafil ile birlikte Zn-protoporfirin verilen ratlarda HO-1 ve cGMP düze-

yinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu görülmüştür (23). Zn-protoporfirin uygulanan başka bir deneyel iskemik priapizm modelinde, kavernoza düz kas hücrelerinde HO-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olarak saptanmış ve yine kavernoza düz kas hücrelerinde HO-1'e bağlı apoptozisin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu saptanmıştır (19).

### Kavernoza düz kas kontraksiyonunda azalmaya yol açan mekanizmalar

**1. Endotelin etkinliği:** Endotelin-1 (ET-1), endotelin dönüştürücü enzim tarafından prepro ET-1'den sentezlenen 21 amino asitli bir peptiddir. Upregülasyonu, düz kas vazokonstriksiyonuna ve hipertrofisine ve ayrıca fibrozis ve inflamasyona katkıda bulunur (24, 25). ETA ve ETB olmak üzere iki farklı guanin nükleotid bağlayıcı (G) proteine bağlanan reseptörü vardır. Bu iki reseptörün yerleşim yerleri ve endotelin peptidleri bağlama affiniteleri değişiktir (25-27). ETA reseptörleri esasen damar düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstriksiyonu uyarır (24-29). ETB reseptörleri ise esasen endotelial hücrelerde bulunur ve NO ve PGI2 üretimini arttırmak yoluyla vazodilatasyona ve antiproliferatif etkilere yol açar (24, 29). 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. Flippi ve ark. (30) 24 saatlik hipoksi sonrası kavernoza dokuda endotelin B sensitivitesinin arttığını ve Endotelin-1'in kontraktilite etkisinin azaldığını bildirmişlerdir. Endotelin B'nin özellikle NO üzerinden bu relaksasyonu sağladığını belirlemişlerdir.

Bosentan, endotelin reseptörlerini bloke edip vazodilatasyon ve antiproliferatif etki gösteren nonselektif bir endotelin reseptör blokörüdür (31). Bosentan uygulanan bir çalışmada kavernoza düz kas hücrelerinde ET-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olarak saptanmış ve yine kavernoza düz kas hücrelerinde apoptozisin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu belirlenmiştir (19). Ünüş ve ark. (32) oluşturdukları deneyel priapizm modelinde, non-selektif endotelin reseptör blokleri olan Bosentan'ın artan dozlarda, artan oranlarda kavernoza düz kas kontraksiyonunu arttırdığını saptamışlardır. Artmış kavernoza düz kas kontraksiyonunun, ET1'in hipoksi nedeniyle ön planda uyardığı ETB reseptörlerinin bloke edilmesi sonucu ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

**2. Azalmış NE cevabı:** Penil arteriyel ve sinüzoidal düz kaslarda kontraksiyon yaparak tımesansı sonlandıran en önemli mediatör norepinefrindir (6). 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 (33). Norepinefrin, düz kas hücre zarındaki alfa 1 ve alfa 2 reseptörlerine bağlan-

rak 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 siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu azaltarak penil detümesans oluşumuna katkıda bulunmaktadır (34). Priapizm patogenezinde uzamış ereksiyona sebep olacak artmış düz kas relaksasyonu yanında detümesansı sağlayacak kontraksiyon mekanizmalarındaki azalmanın da etkin olabileceği bildirilmektedir. Muneer ve ark. (35) özellikle penil kavernoza düz kas hücrelerinin uzamış priapizm süresi ile orantılı olarak, NE'ye azalan oranlarda cevap verdiğini belirlemişlerdir. Kontrol grubunda artırılan fenilefrin dozlarına kontraksiyon yanıtının da artan oranlarda saptandığı, ancak priapizm süresine bağlı olarak fenilefrin doz artırımına, artan düz kas kontraksiyon cevabının saptanmadığını bildirmişlerdir.

**3. 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 (36). PDE5 sentez veya fonksiyonel disregülasyonlarının erektil disfonksiyon veya priapizmde etkin olabileceği bildirilmiştir (37). PDE5 enziminin fonksiyonel aktivasyonunda, PDE5 enziminin fosforilasyonu önemli rol oynamaktadır. Ayrıca cGMP'nin allosterik bölgeye bağlanmasının,

PDE5 katalitik etkinliğini on kat arttırdığı bildirilmiştir (37). Bunun yanında PDE5 enziminin deaktivasyonu, protein fosfataz 1 (PP1) enzimi tarafından defosforile edilerek ya da caspase 3 enzimi tarafından hidrolize edilerek gerçekleştirilmektedir. Priapizm etyopatogenesinde bu enzimin fonksiyonel regülasyon mekanizmalarındaki patolojilerin etkin olabileceği bildirilmiştir (37). 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 tümetans gibi fizyolojik süreçlerde kavernoza dokularında disreğüle 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 tekrarlayan priapizm ataklarını engellemede etkin olabilecektir (6).

Bialecki ve Bridges (38), 50 mg sildenafilin orak hücre anemili hastalarda tekrarlayan priapizm ataklarını önlediğini bildirmişlerdir. 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 (39). Yine testiküler nukleer reseptör 4 (TR4) ekspresyonunda bozukluk olan ratlarda gözlenen priapizmin, orak hücre anemili hastalarda olduğu gibi penil NO-cGMP yolağındaki disregülasyondan kaynaklandığı belirlenmiştir (40).

## KAYNAKLAR

1. Pryor J, Akkus E, Alter G, et al. Priapism. *J Sex Med* 2004; 1: 116-20.
2. Broderick GA, Harkaway R. Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. *Int J Impot Res* 1994; 6: 9-16.
3. Muneer A, Cellek S, Doğan A, et al. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res* 2005; 17: 10-8.
4. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986; 135: 142-7.
5. Cherian J, Rao AR, Thwaini A, et al. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J* 2006; 82: 89-94.
6. Ozan T, Firdolaş F, Orhan İ. Deneyisel Çalışmalarda Priapizm: Kliniğe Yansımalar. *Türk Urol Sem* 2011; 2: 281-7.
7. Ul-Hasan M, El-Sakka AI, Lee C, et al. Expression of TGF-beta 1 m-RNA and ultrastructural alterations in pharmacologically induced prolonged penile erection in a canine model. *J Urol* 1998; 160: 2263-6.
8. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, et al. TGF-beta1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *Int J Impot Res* 2004; 16: 492-7.
9. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003; 170: 1318-24.
10. Teng RB, Zhang XH. Oxytocin and male sexual function. *Zhonghua Nan Ke Zue* 2011; 17: 558-61.
11. Burnet A, Tillman SL, Chang TS, et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993; 150: 73-6.
12. Claudino MA, Franco-Penteado CF, Priviero FB, et al. Upregulation of gp91phox subunit of NAD(P)H oxidase contributes to erectile dysfunction caused by long-term nitric oxide inhibition in rats: reversion by regular physical training. *Urology* 2010; 75: 961-7.
13. Phatarpekar PV, Wen J, Xia Y. Role of adenosine signaling in penile erection and erectile disorders. *J Sex Med* 2010; 7: 3553-64.

14. Patole S, Lee J, Buettner P, et al. Improved oxygenation following adenosine infusion in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 1998; 74: 345-50.
15. Tiejuan Mi, Shahrzad Abbasi, Hong Zhang, et al. Excess adenosine in murine penile erectile tissues contributes to priapism via A2B adenosine receptor signaling. *J Clin Invest* 2008; 118: 1491-501.
16. Filippi S, Mancini M, Amerini S, et al. Functional adenosine receptors in human corpora cavernosa. *Int J Androl* 2000; 23: 210-7.
17. Chiang PH, Wu SN, Tsai EM, et al. Adenosine modulation of neurotransmission in penile erection. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 357-62.
18. Yingbo Dai, Yujin Zhang, Phatarpekar MS, et al. Adenosine Signaling, Priapism and Novel Therapies. *J Sex Med* 2009; 6: 292-301.
19. Karakeçi A, Firdolas F, Ozan T, et al. Second Pathways in the Pathophysiology of Ischemic Priapism and Treatment Alternatives. *Urology* 2013; 82: 625-9.
20. Shamloul R. The potential role of the heme oxygenase/carbon monoxide system in male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2009; 6: 324-33.
21. Jin YC, Gam SC, Jung JH, et al. Expression and activity of heme oxygenase-1 in artificially induced low-flow priapism in rat penile tissues. *J Sex Med* 2008; 5: 1876-82.
22. Ma HB, Qin WB, Gui SL. ZnPP IX and L-NAME reduce the cGMP content in the penile tissue of rats. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009; 15: 523-5.
23. Talaat M, Farid Al-Asmar M, Taymour M, et al. Assessment of heme oxygenase-1 (HO-1) activity in the cavernous tissues of sildenafil citrate-treated rats. *Asian J Androl* 2007; 9: 377-81.
24. Raja SG, Dreyfus GD. Current status of bosentan for treatment of pulmonary hypertension. *Ann Card Anaesth* 2008; 11: 6-14.
25. Gabbay E, Fraser J, McNeil K. Review of bosentan in the management of pulmonary arterial hypertension. *sc Health Risk Manag* 2007; 3: 887-900.
26. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 14-30.
27. Masaki T. The discovery of endothelins. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 530-3.
28. Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 173-202.
29. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999; 353: 133-8.
30. Filippi S, Marini M, Vannelli GB, et al. Effects of hypoxia on Endothelin-1 sensitivity in the Corpus cavernosum. *Molecul Hum Repro* 2003; 9: 765-74.
31. Hall SM, Davie N, Klein N, et al. Endothelin receptor expression in IPAH: effect of bosentan and epoprostenol treatment. *Eur Respir J* 2011.
32. Unus I, Karakeçi A, Firdolas F, et al. The use of Bosentan, Theophylline and Vardenafil in the treatment of priapism. *European Congress of Society for Sexual Medicine (ESSM) January 29-February 1, Istanbul, Turkey, 2014.*
33. Lin CS, Lin G, Lue TF. Cyclic nucleotide signaling in cavernous smooth muscle. *J Sex Med* 2005; 2: 478-91.
34. Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, et al. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. *J Urol* 1994; 151: 259-62.
35. Muneer A, Minhas S, Freeman A, et al. Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism. *J Sex Med* 2008; 5: 2152-9.
36. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, 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.
37. Lin CS. Phosphodiesterase type 5 regulation in the penile corpora cavernosa. *J Sex Med* 2009; 6: 203-9.
38. Bialecki ES, Bridges KR. Sildenafil relieves priapism in patients with sickle cell disease. *Am J Med* 2002; 113: 252.
39. Burnett AL, Bivalacqua TF, Champion HC, et al. Longterm oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006; 67: 1043-8.
40. Loretta L Collins, Yi-Fen Lee, Huei-Ju Ting et al. The roles of testicular nuclear receptor 4 (TR4) in male fertility-priapism and sexual behavior defects in TR4 knockout mice. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 138.