

## PRIAPİZM: GÜNCELLEME

## PRIAPISM: UPDATE

## Priapizmin Patofizyolojisi

## Pathophysiology of Priapism

Mustafa K. Çalıřkan, Selahittin Çayan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Mersin

## Özet | Abstract

Priapizm tanım olarak cinsel istek, orgazm ve uyardan bağımsız yaklaşık 4-6 saat süren uzamış ereksiyon halidir. Priapizm, patofizyolojik olarak 3 grupta incelenmektedir: 1. Düşük akımlı, iskemik, anoksik veya veno-okluziv priapizm; 2. Yüksek akımlı, non-iskemik, iyi oksijenizasyonlu veya arteriyel priapizm; 3. Tekrarlayan, açılıp kapanan veya "stuttering" priapizm. İskemik priapizm kas kompartman sendromunun analogudur. Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa (>24 saat) kavernozaal düz kaslarda nekroz, geri dönüşümsüz korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelir. 48-72 saat arasındaki müdahalelerde ağrı palyasyonunun ve detümesansın sağlandığı fakat erektil fonksiyonun korunmasında çok az bir yarar sağlandığı gösterilmiştir. Ender görülen bir durum olan tekrarlayan priapizm istenmeyen ağrılı ereksiyon epizodları ile seyreden bir durumdur. Uzamış ereksiyon sıklıkla uykuda başlar ve uyandıktan sonra birkaç saat devam eder. İskemik priapizm gelişen her hasta tekrarlayan priapizm açısından risk altındadır. Yüksek akımlı priapizm düzensiz kavernozaal arter akımı girişi nedeniyle kalıcı bir ereksiyon durumudur. Yüksek akımlı priapizm tipik olarak travma nedenlidir. Neden ne olursa olsun genellikle anatomik olarak kavernozaal arter anatomisinin bozulduğu bir arteriosinüzoidal fistül oluşumu gösterilmektedir. Bu tip priapizm acil bir durum değildir. Moleküler düzeyde ise iskemik priapizm, en önemlisi, aralıklı priapizm (stuttering); PDE5 disregülasyonu, adozin aşırı üretimi ve azalmış Rho kinaz aktivitesi gibi anormal molekül sinyalizasyonunun neden olduğu artmış düz kas gevşemesi ve peniste azalmış vazokonstriksiyonla sonuçlanan direk olarak nitrik oksit imbalansına bağlı bir durumdur.

**Anahtar kelimeler:** Priapizm, patofizyoloji, iskemik, non-iskemik, aralıklı

Priapism is a full or partial erection that continues for more than 4-6 hours beyond sexual stimulation and orgasm or is unrelated to sexual stimulation. There are three pathophysiological types of priapism: 1-Ischemic priapism (veno-occlusive, low flow, low oxygenated), 2-Nonischemic priapism (arterial, high flow, high oxygenated), 3-"Stuttering" priapism (intermittent). In ischemic priapism, the condition is analogous to a muscle compartment syndrome. If not treated adequately, or treated late (>24 hours) cavernosal smooth muscle necrosis, irreversible corporal fibrosis and erectile dysfunction develop. Interventions beyond 48-72 hours of onset may help relieve erection and pain, but have little benefit in preserving potency. Ischemic priapism is an emergency. "Stuttering" priapism (intermittent) is characterized by a pattern of recurrence with pain. Patients typically awaken with an erection that persists for several hours. Unfortunately, any patient who has experienced an episode of ischemic priapism is also at risk for "stuttering" priapism. Nonischemic priapism (arterial, high flow) is a persistent erection caused by unregulated cavernosal arterial inflow. A history of blunt trauma to the penis is common. Whatever the mechanism of injury, the result is a disruption of the cavernous arterial anatomy, creating an arteriolar-sinusoidal fistula, but not an emergency situation. In the molecular basis of the priapism, taken together, the data suggest that ischemic priapism and, most importantly, "stuttering" priapism is a direct result of nitric oxide imbalance resulting in aberrant molecular signaling, PDE5 dysregulation, adenosine overproduction, and reductions in rho-kinase activity, translating into enhanced corporal smooth muscle relaxation and inhibition of vasoconstriction in the penis.

**Key words:** Priapism, pathophysiology, ischemic, non- ischemic, intermittent

## Giriř

Priapizm tanım olarak cinsel istek ve uyardan bağımsız yaklaşık 4-6 saat süren uzamış ereksiyon halidir. Bu süre sonunda kan gazlarında iskemik değişiklikler oluşmaktadır. Ereksiyon fizyolojisi ve erektil disfonksiyon patofizyolojisi incelendiğinde korpus kavernozaalardaki uzamış veno-okluzyonun kompartman sendromunun analogu olduğu erken varsayımını kanıtlamaktadır.(1) Priapizm, patofizyolojik olarak 3 grupta incelenmektedir:

1. Düşük akımlı, iskemik, anoksik veya veno-okluziv priapizm,
2. Yüksek akımlı, non-iskemik, iyi oksijenizasyonlu veya arteriyel priapizm,
3. Tekrarlayan, açılıp kapanan veya "stuttering" priapizm.

## İskemik Priapizm Patofizyolojisi:

Priapizm epizodlarının %95'ini oluşturmaktadır.(1) 4 saat ve üzeri süren priapizm olgularında medikal konsültasyon

önerilmektedir.(1) 1986 yılında Pohl ve arkadaşları 230 priapizm olgusunun etyolojisinde major olarak idiyopatik olmak üzere %21'inde alkol ve ilaç kullanımının, %12'sinde perineal travmanın ve %11'inde orak hücre anemisinin olduğunu göstermişlerdir.(2) Bu ve diğer raporlar orak hücreli anemi prevalansının priapizm etyolojisinde yerinin büyük olduğunu göstermektedir. Yaşam boyu orak hücre anemili bir erkekte priapizm gelişme olasılığı %29 ile %42 arasında değişmektedir.(3) İskemik priapizm etyolojisinde orak hücre anemisi baskın olmasına rağmen literatürde üriner retansiyondan önce isırmasına kadar olan çeşitlilik bulunmaktadır.(4) Orak hücre anemili (OHA) hastada oraklaşmış eritrositlerin korpus kavernoza sinüzoidlerinde yaptığı staza bağlı olarak venöz geri dönüşün engellenmesine sekonder oluşan fizyolojik ereksiyon görülmektedir.(5) Nelson ve Winter'in serilerinde, OHA'nın pediatrik olgularda etyolojinin %23'ünden ve erişkin vakalarda etyolojinin %63'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir.(6) Bununla birlikte, deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, hipoksi ve asidoz 4 saat sonra kavernoza fibrozise neden olmaktadır (>4 saat, Kompartman sendromu) ve bu süreden önce priapizmin tedavi edilmesi kavernoza fibrozisi önleyebilmektedir.

İskemik priapizm rijid ve ağrılı ereksiyon ile karakterizedir. Kavernoza kan koyu renklidir ve kan gazı analizleri sıklıkla hipoksi (PO<sub>2</sub><30 mmHg), hiperkapni (PCO<sub>2</sub>>60 mmHg) ve asidoz (pH<7.25) ile karakterizedir. Acil tedavi gerektirir ve non-iskemik priapizme göre prognozu iyi değildir. İskemik priapizmde, kavernoza düz kasta ultrastruktural değişiklikler 12 saat sonra interstisyel ödem olarak kendini gösterirken, 24 saate kadar sinüzoidal endotel hücre hasarı, bazal membran parçalanması ve trombosit adezyonu görülmektedir. 48 saat sonunda sinüzoidlerde trombüs gösterilirken, fibroblast benzeri hücrelerinde görülmesi düz kas nekrozunun başladığını göstermektedir. Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa (>24 saat) kavernoza düz kaslarda nekroz, irreversibl korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelir.(1)

Emond ve arkadaşlarının 1980 yılında yaptığı gözlemsel bir araştırmada ayaktan takip edilen 104 homozigot orak hücre anemili erkek hastanın %42'sinde priapizm geliştiğini göstermiştir.(3)

Dünya Sağlık Örgütü'nün OHA prevalans haritası Aliyu (2008) 20-25 milyon homozigot OHA'lı olduğunu tahmin etmektedir. Sadece 70.000 OHA'lı ABD'de yaşamaktadır.(7)

Çağdaş bilim, orak hücre anemisinin komplikasyonlarının ardındaki patofizyolojiyi tanımlamıştır. OHA hemoglobin alt zincirlerinden beta globindeki aminoasit substitusyonuna sekonder gelişen genetik mutasyon sonucu oluşan bir hastalıktır. Klinik homozigot OHA'lılarda kronik hemoliz vasküler tıkanıklık, doku iskemisi, end organ hasarı olarak ortaya çıkmaktadır. Hemoglobin S deoksijene ve polimerize olunca hasarlı üretilen eritrositler hemoliz kaskadını ve vazooklüzyonu tetiklemektedir. Eritrositlerdeki membran hasarı sonunda kendi aralarında, endotel hücrelerinde ve lökositler arasında adezyonlar olmaktadır. Daha sonrasında gelişen hemoliz sonucu plazmada ortaya çıkan hemoglobin, nitrik

oksit (NO) ile methemoglobin ve nitrat oluşturmak üzere tepkimeye girer. Bu çöpçü (atık) bir reaksiyondur. Burada vazodilatör nitrik oksit, etkisiz nitrate okside olur. Ayrıca orak eritrositler arjinaz-I enzimini de plazmaya salırlar. Bu enzim L- arjinininden ornitin oluşturur ki bu durum etkili olarak NO sentezindeki substrat olan L- arjinini ortadan kaldırmaktadır. Kombine olarak NO atıklaşması, arjinin katabolizması, NO rezistansı ve eksikliği hemolize bağlı endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.(7-10)

Hemoliz ve azalmış NO, pulmoner hipertansiyon, ayak ülserleri, priapizm ile serebrovasküler olaya neden olmaktadır. Artmış kan viskozitesi ağrı krizlerinden, osteonekrozdan ve akut göğüs sendromundan sorumludur.(11) Exchange transfüzyon yapılan hastalarda priapizm ve serebral vasküler olayların sıklığı artmıştır.(12) Orak hücre taşıyıcılığı daha benign bir durum olmasına rağmen iskemik priapizmle ilgili olarak olgular bildirilmiştir.(13, 14)

### **Yüksek Akımlı Priapizm Etiyoloji ve Patofizyolojisi**

Yüksek akımlı priapizm, düzensiz artmış kavernoza arter akımı nedeniyle kalıcı bir ereksiyon durumudur. İskemik olmayan priapizm ile ilgili epidemiyolojik verilere daha çok az sayıda vaka serileri ve tek tek olgu sunumlarından ulaşılmaktadır. İskemik olmayan priapizm iskemik priapizme göre çok daha nadirdir ve etyolojisi büyük ölçüde travmaya atfedilir. En sık bildirilen yaralanmalar kruslara veya korpusa olmaktadır. Yaralanmalar kavernoza arter veya korpus içinde dallarından birinin laserasyonuna neden olan künt veya penetran şekilde olabilir. Mekanizmalar bacak arasına travma, koital travma, pelvik kırıklar, penis veya perineye tekmeleme, yenidoğan doğum kanalı travması, iğne yaralanmaları, penil tanı yöntemi komplikasyonları, korpusdaki metastatik hastalığın vasküler erozyonuna bağlı olarak gelişmektedir. (15-19) Yüksek akımlı priapizmin etyolojisinde künt travma en sık bildirilen neden olmasına rağmen soğuk-bıçak üreterotomi, Nesbit ameliyatı, derin dorsal ven arterializasyonu gibi cerrahi müdahalede de priapizm bildirilmiştir.(20, 21) Herhangi bir mekanizma sonucu bir kavernoza arter veya arteriyol yırtılması kavernoza sinüslerde kan göllenmesine ve sonuç olarak ereksiyona neden olabilir.

Güncel raporlar agresif iskemik priapizm tedavisinde aspirasyon ve intrakavernöz alfa adrenerjik enjeksiyon veya cerrahi şant ile hızla yüksek akımlı priapizme dönüşebilen vakalar bildirmişlerdir. Yüksek akımlı priapizmin, düşük akımlı (iskemik) priapizmin tıbbi ve cerrahi tedavi yönetimi sonucunda oluşabildiği bildirilmiştir.(22-24) Bu gibi durumlarda renkli doppler ultrason ile tipik olarak bir arteriosinüsoidal fistül gösterilmesine rağmen daha az sıklıkla kavernoza arterlerde fistül olmadan da yüksek akım bildirilmiştir. Yüksek akımlı priapizmin bu alt tipinden hızlı nüks, kısmi penil sertlik ile kalıcı priapizm, ya da ağrı ile ilişkili olmayan "stuttering" priapizm durumlarında şüphe edilmesi önerilmiştir.

### **Tekrarlayan (Aralıklı) Priapizm Patofizyolojisi**

Ender görülen bir durum olan tekrarlayan priapizm istenmeyen ağrılı ereksiyon epizodları arasında detümesans

periyotları ile seyretmektedir. Sadece OHA'lı erkeklere özgü olmayıp patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. OHA'lı hastalarda genellikle priapizm tipi aralıktır. Dehidratasyon, ateş ve soğuğa maruziyet uzamış sabah ereksiyonuna (priapizm) neden olmaktadır.(26) Tekrarlayan priapizm çocuklarda sıklıkla hematolojik hastalıklar ile ilişkili iken, erişkinlerde ise genellikle idyopatiktir. Uzamış ereksiyon sıklıkla uykuda başlar ve detümesans uyanmakla hemen gerçekleşmez. Mekanizması net olarak anlaşılmısa da bu hastalarda anormal noktürenal penil tümesans paterni görülebilir. Hastalar remisyon öncesi birkaç saat tekrarlayan ağrılı ataklar yaşarlar. Et-kilenen genç hastalar utangaçlıktan, uyku düzensizliğinden ve performans anksiyetesinden yakınmaktadırlar.(25)

### İskemik ve "Stuttering" (Aralıklı) Priapizmin Moleküler Temelleri

Priapizmin moleküler temellerindeki gelişmeler anlamak anlamlı olarak deneysel *in vivo* ve *in vitro* hayvan kobay çalışmalarından elde edilmektedir. İskemik priapizm peniste hipoksi ve asidoza neden olan vazokonstrüktif ve vazodilatör mekanizmalar arasındaki dengesizliğe bağlı olarak meydana gelmektedir.(27-30)

*In vitro* çalışmalar korporal düz kasın çıkarılarak ayıkladıktan sonra hipoksik ortama maruz bırakıldığında anlamlı apoptozis sonuçlarının ortaya çıktığını ve alfa adrenerejik uyarının düz kas kasılmasını tetikleyemediğini göstermiştir.(27-30) Uzamış anoksi korporal düz kas kasılmasında anlamlı azalma, düz kas ölümüne ve korpus kavernozumda fibrozise neden olmaktadır. İskemik priapizmin deneysel hayvan modellerinde lipid peroksidasyonunun reaktif oksijen radikalleri tarafından verilen zararın belirleyicisi olduğu, iskemik priapizm süresince ve daha sonrasında hemoksijenaz üretimini artırdığını göstermişlerdir.(31, 32)

İskemi kaynaklı fibrozis progresyonunda ek patolojik mekanizmalar hipoksinin tetiklediği büyüme faktörü üretimini artırmıştır. Bunlara örnek olarak bir pleotrofik (çok yönlü etkili) molekül olan ve doku tamirinde hayati önem taşıyan transforming growth faktör beta (TGF-B) verilebilir. Hipoksi ve oksidatif stres sırasında oluşan aşırı miktardaki TGF-B üretimi doku hasarı ve nedbeleşmesini tetikleyebilir.(32, 33) Korporal dokuda fibrozis meydana gelmesinde TGF-B'nin gerekli olabileceği hipotezi öne sürülmüştür.(34, 35) Genetiği değiştirilmiş priapizm davranışını sergileyen birkaç hayvan modeli priapizme önemli ışık tutmuştur. Orak hücre anemili (OHA) priapizm sergileyen transgenik sıçan modellerinin çalışmalarda kullanımı insanda OHA ilişkili priapizmin patolojik mekanizmalarının açıklanmasına yardımcı olmaktadır.(36, 37) İskemik priapizmi açıklamada 2 majör moleküler mekanizma mevcuttur. Mi ve akadaşları transgenik OHA'lı sıçan korpus kavernozumunda elektriksel uyarı sonucu düz kas gevşemesinde artış saptamışlardır (Mi 2008).(38) Transgenik sıçanlar *in vivo* olarak suprafizyolojik ereksiyonlar ve spontan fazik priapik aktiviteler sergilemektedir.(39, 40) En son araştırmalar bu sıçanlardaki anormal

erektil cevap gözlemlerinde, OHA ile ilgili olan priapizmin mekanizmalarının regülasyonunda esas olarak penisteki anormal NO ve adenozinin yer aldığını kanıtlamışlardır.

Endotel hücreleri, mekanik güçlere ve nörohumoral mediatörlere karşı çeşitli kasılma ve gevşeme faktörleri salarak bazal vasküler tonus ve reaktivitesini düzenlemektedir. Peniste vasküler endotel, damarsal gevşeme faktörleri olan NO ve adenozinin olduğu kadar kasılma faktörleri olan RhoA/Rho-kinazın da kaynağıdır. Son kanıtlar iskemik priapizm esnasında anormal NO ve adenozin sinyalizasyonuna ek olarak adenozinle RhoA/Rho kinaz sinyalizasyonunda NO/sıklık gunaozin monofosfat (cGMP) döngüsünü düzenlemede ve patofizyolojide rolü olduğunu göstermiştir.(38, 41, 42)

eNOS-/-mutant sıçanlar kavernoza sinir stimülasyonuna erektil fonksiyonda priapizmle uyumlu fenotipik farklılıkların görüldüğü aşırı erektil cevap vermektedir.(42, 43) eNOS geni eksikliği olan sıçanlarda değişmiş endotelial NO/cGMP sinyalizasyonu sonucunda hatalı PDE5 düzenleyici fonksiyonuna sekonder priapizm fenotipi görülmektedir.(43, 44) Anoksik ve kronik hipoksik hücre kültürü koşullarında büyüyen korporal düz kas hücrelerinde PDE5 ekspresyonunun anlamlı olarak azalması bu varsayımı desteklemektedir.(44) eNOS-/-mutant sıçanların endotelindeki kronik NO eksikliği peniste anlamlı kasılma etkileri olduğu bilinen RhoA/Rho-kinaz sistemi üzerine etkili olmaktadır.(39) Priapizm bağlamında cGMP, priapizm ilişkili endotel hasarına bağlı olarak kararlı durumda düşük miktarlarda üretilmekte böylece endotelial NO aktivitesi azalmakta, cGMP'ye bağlı feedback kontrol mekanizmalarındaki değişikliğe bağlı olarak PDE5 kontrol mekanizmaları ayar noktasında down regülasyona neden olmaktadır.(42, 43, 45) Bu koşullar altında NO nöronal olarak elektrojenik stimulusa veya uyku ile ilişkili nöronal aktiviteye sekonder olarak üretildiğinde, cGMP artmış üretimi erektil dokunun aşırı gevşemesine yol açar çünkü ortamda sıklık nükleotidi indirgeyecek bazal olarak yetersiz fonksiyonel PDE5 mevcuttur. Ek olarak azalmış Rho kinaz aktivitesi PDE5 disregülasyonu ile birlikte korporal dokunun aşırı gevşemesine birbirinden farklı iki mekanizma şeklinde katkıda bulunmaktadır (inhibe edilemeyen cGMP ve daha az kasılma potansiyeli olan Rho-kinazda azalmanın neden olduğu artmış vazorelaksasyon). Transgenik orak hücreli sıçanlarda artmış erektil cevap ve tekrarlayan priapizm olanlarda, PDE5 üretim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak NO/ cGMP sinyalizasyonunda azalma ve RhoA-Rho kinaz aktivitelerinde de azalma izlenmiştir.(42) OHA ilişkili priapizmde artmış korporal düz kas gevşemesinde başka bir mekanizma da artmış adenozin düzeyleridir, böylece korpus kavernozum kronik olarak vazodilate halde kalmaktadır.(38)

Bütün bu bilgiler göstermektedir ki iskemik priapizm, en önemlisi, aralıklı priapizm (stuttering); PDE5 disregülasyonu, adenozine aşırı üretimi ve azalmış Rho kinaz aktivitesi gibi anormal molekül sinyalizasyonunun neden olduğu artmış düz kas gevşemesi ve peniste azalmış vazokonstrüksiyonla sonuçlanan direk olarak NO imbalansına bağlı bir durumdur.

## Kaynaklar

- Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500. [\[CrossRef\]](#)
- Pohl J, Pott B, Kleinhans G. Priapism: A threephase concept of management according to etiology and prognosis. *Br J Urol* 1986;58:113-8. [\[CrossRef\]](#)
- Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1980;140:1437-7. [\[CrossRef\]](#)
- Hoover NG, Fortenberry JD. Use of antivenin to treat priapism after a black widow spider bite. *Pediatrics* 2004;114:128-9. [\[CrossRef\]](#)
- Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi AR, Novick AC, eds. *Campbell's urology*. Philadelphia:W.B. Saunders;2002:1610-96.
- Nelson JH 3rd, Winter CC. Priapism: Evolution of management in 48 patients in a 22 years series. *J Urol* 1977;117:455-8.
- Aliyu ZY, Kato GJ, Taylor J, Babadoko A, Mamman AI, Gordeuk VR, et al. Sickle cell disease and pulmonary hypertension in Africa: A global perspective and review of epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Hematol* 2008;83:63-70. [\[CrossRef\]](#)
- Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 2005;294:81-90. [\[CrossRef\]](#)
- Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1652-62. [\[CrossRef\]](#)
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinber MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007;21:37-47 [\[CrossRef\]](#)
- Kato GJ, McGowan VR, Machado RF, Little JA, Taylor VJ, Morris CR. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patents with sickle cell disease. *Blood* 2006;107:2279-85. [\[CrossRef\]](#)
- Merritt AL, Haiman C, Henderson SD. Myth: Blood transfusion is effective for sickle cell anemia associated priapism. *CJEM* 2006;8:119-22.
- Birbaum BF, Pinzone JJ. Sickle cell trait and priapism: A case report and review of the literature. *Cases J* 2008;1:429. [\[CrossRef\]](#)
- Larocque MA, Cosgrove MD. Priapism: A review of 46 cases. *J Urol* 1974;112:770-3.
- de Jesus LE, Dekermacher S. Priapism in children: Review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:194-200.
- Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, Greenfield A, Krane RJ. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: The pathophysiology of nonischemic, high flow arterial priapism. *J Urol* 1990;143:129-32.
- Dubocq FM, Tefilli MV, Grignon DJ, Ponte JE, Dhabuwala CB. High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. *Urology* 1998;51:324-6. [\[CrossRef\]](#)
- Brock G, Breza J, Lue TF, Tanagho EA. High flow priapism: A spectrum of disease. *J Urol* 1993;150:969-71.
- Burgu B, Talas H, Erdeve O, Karagol BS, Fitoz S, Soygur TY. Approach to newborn priapism: A rare entity. *J Pediatr Urol* 2007;3:509-11. [\[CrossRef\]](#)
- Liguori G, Garaffa G, Trombetta C, Capone M, Bertolotto M, Pozzi-Mucelli F, et al. High-flow priapism (HFP) secondary to Nesbit operation: management by percutaneous embolization and colour Doppler-guided compression. *Int J Impot Res* 2005;17:304-6. [\[CrossRef\]](#)
- Wolf JS, Lue TF. High flow priapism and glans hypervascularization following deep dorsal vein arterialization for vasculogenic impotence. *Urol Int* 1992;49:227-9. [\[CrossRef\]](#)
- McMahon CG. High flow priapism due to an arterial-sinusoidal fistula complicating initial venoocclusive priapism. *Int J Impot Res* 2002;14:195-6. [\[CrossRef\]](#)
- Rodriguez J, Cuadrado JM, Frances A, Franco E. High flow priapism as a complication of venoocclusive priapism. Two case reports. *Int J Impot Res* 2006;18:215-7. [\[CrossRef\]](#)
- Bertolotto M, Ciampalini S, Martingano P, Mucelli FP. High flow priapism complicating ischemic priapism following iatrogenic laceration of the dorsal artery during a Winter procedure. *J Clin Ultrasound* 2009;37:61-4. [\[CrossRef\]](#)
- Aoyagi T, Hayakawa K, Miyaji K, Ishikawa H, Hata M. Sildenafil induced priapism. *Bull Tokyo Dent Coll* 1999;40:215-7. [\[CrossRef\]](#)
- Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle cell disease; incidence, risk factors and complications-An international multicentre study. *BJU Int* 2002;90:898-902. [\[CrossRef\]](#)
- 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.
- Broderick GA, Harkaway R. Pharmacologic erection: Time-dependent changes in the corporal environment. *Int J Impot Res* 1994;6:9-16.
- Muneer A, Cellek S, Dogan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res* 2005;17:10-8. [\[CrossRef\]](#)
- Saenz de Tejada I, Kim NN, Daley JT, Royai R, Hypolite J, Broderick GA, et al. Acidosis impairs rabbit trabecular smooth muscle contractility. *J Urol* 1997;157:722-6. [\[CrossRef\]](#)
- Munarriz R, Park K, Huang YH, Saenz de Tejada I, Moreland RB, Goldstein I, et al. Reperfusion of ischemic corporal tissue: Physiologic and biochemical changes in an animal model of ischemic priapism. *Urology* 2003;62:760-4. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995;153:826-34. [\[CrossRef\]](#)
- Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, Vohra Y, Sikka SC, Champion HC, et al. 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;163:1992-8. [\[CrossRef\]](#)
- Jeong WI, Do SH, Yun HS, Song BJ, Kim SJ, Kwak WJ, et al. Hypoxia potentiates transforming growth factor-beta expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Liver Int* 2004;24:658-68. [\[CrossRef\]](#)
- Beuzard Y. Transgenic mouse models of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 1996;3:150-5. [\[CrossRef\]](#)

37. Bivalacqua TJ, Musicki B, Champion HC, Burnett AL. Phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy for priapism. In: Carson CC III, Kirby RS, Goldstein I, Wyllie MG, eds. Textbook of erectile dysfunction. 2nd edition. New York: Informa Healthcare; 2009:428-33. [\[CrossRef\]](#)
38. 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. [\[CrossRef\]](#)
39. Bivalacqua TJ, Liu T, Musicki B, Champion HC, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase keeps erection regulatory function balance in the penis. *Eur Urol* 2007;51:1732-40. [\[CrossRef\]](#)
40. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mason W, Musicki B, Burnett AL. Long-term phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy reduces priapic activity in transgenic sickle cell mice. *J Urol* 2006;175:387.
41. Bivalacqua TJ, Musicki B, Hsu LL, Gladwin MT, Burnett AL, Champion HC. Establishment of a transgenic sickle cell mouse model to study the pathophysiology of priapism. *J Sex Med* 2009;6:2494-504. [\[CrossRef\]](#)
42. Champion HC, Bivalacqua TF, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1661-6. [\[CrossRef\]](#)
43. Bivalacqua TJ, Burnett AL. Priapism: New concepts in the pathophysiology and new treatment strategies. *Curr Urol Rep* 2006;7:497-502. [\[CrossRef\]](#)
44. Lin G, Xin ZC, Lue TF, Lin CS. Up and downregulation of phosphodiesterase-5 as related to tachyphylaxis and priapism. *J Urol* 2003;170:15-9. [\[CrossRef\]](#)
45. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: Current principles and practice. *Urol Clin North Am* 2007;34:631-42. [\[CrossRef\]](#)