

Priapizm Olgularında Terbutalin Kullanımının Etkinliği

The Efficacy of Oral Terbutaline in Cases with Priapism

Sakıp Erturhan¹, İlker Seçkiner¹, Ömer Bayrak¹, Haluk Şen¹, Mehmet Solakhan¹,
Hanifi Özgül¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Özet

Priapizm olgularında erken ve geç dönemde oral terbutalin kullanımının etkinliğinin ortaya konması amaçlandı. İntrakavernozal vazoaaktif ilaç enjeksiyonu sonrası priapizm gelişen, yaş aralığı 28-56 (ortalama 38,4) yıl olan 73 hastaya ait sonuçlar retrospektif olarak incelendi. Hastalar intrakavernozal enjeksiyondan sonra ilk 8 saatte başvuranlar (Grup 1, n=25), 8-16. saatler arasında başvuranlar (Grup 2, n=29) ve daha sonra başvuranlar (Grup 3, n=19) olarak üç gruba ayrıldı. Tüm hastalara terbutaline 5 mg oral olarak verildi ve 1 saatlik bekleme süresini takiben sonuçlar değerlendirildi. Grup 1, 2 ve 3'deki hastalarda sırasıyla 14 (%56), 10 (%34.4) ve 1 (%5.2) hastada oral terbutalin kullanımı sonrasında detümesans oluştu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Priapizm olgularında oral terbutalin kullanımı, basit ve non-invaziv bir yöntem olup özellikle ilk 8 saat içerisinde uygulandığında tatminkar başarı oranları sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Medikal tedavi; priapizm; terbutalin

Abstract

The aim of this study was to evaluate the efficacy of oral terbutaline in the treatment of cases with early and late periods of priapism. Results belonging to 73 patients between the age of 28 and 56 (mean age 38.4), with priapism secondary by intracavernous injection of vasoactive agents, were evaluated retrospectively. Patients were divided into three groups as: applicants in the first 8 h (Group 1, n=25), applicants between 8 and 16 h (Group 2, n=29), and applicants later than 16 h (Group 3, n=19). Ten milligrams of terbutaline was given orally to all patients and the outcomes were evaluated following a 1-h waiting period. After the oral administration of terbutaline, penile detumescence were obtained 14 (56%), 10 (34.4%), and 1 (5.2%) patients in groups 1, 2, and 3, respectively. The differences between the groups were found to be statistically significant (p<0.05). Oral administration of terbutaline to patients with priapism is a simple and noninvasive method; satisfactory success results were obtained especially when applied during the first 8 h.

Keywords: Medical treatment; priapismus; terbutaline

Giriş

Priapizm; üroloji pratiğinde sık karşılaşılmayan acil durumlardan birisi olup seksüel istek ve ilişkiden bağımsız olarak uzamış ağrılı ereksiyon olarak tanımlanmaktadır (1). Persistan ereksiyonun nedeni, penil detümesans ve penil flastisite mekanizmasının bozukluğu olup kavernoöz sinüzoidlere sürekli kan birikimi ve bunun sonucunda ağrılı ereksiyon oluşmasıdır. Olay esnasında kavernoöz cisimler rijit ve ağrılı iken korpus spongiosum ve glans penis tutulmaz ve yumuşaktır (2).

Priapizm, etiyojisi bakımından primer (idiyopatik) ve bazı durum ve hastalıklara sekonder gelişenler olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu tanımlama daha çok klinik bir tanımlama olup esasen olayın fiyopatolojisine göre düşük akımlı ve yüksek akımlı olarak ikiye ayrılmaktadır. Düşük akımlı olgularda olayın nedeni venooklüzyon olup doku iskemisi ve düz kas hipoksisi sonucunda ağrılı uzamış ereksiyon oluşmaktadır. Başlıca nedenleri; erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (özellikle intrakavernozal vazoaaktif ilaç enjeksiyonları), hematolojik hastalıklar (hiperviskozite sendromu ile giden hemoglobinopatiler), nörolojik hastalıklar (lomber disk hastalıkları), post-travma neticesinde oluşan penil ödem ve hematom, kavernoöz cisme invazyon ya da metastaz yapmış malign tümörler, antikoagülan ilaç kullanımına bağlı gelişebilen rebaunt

hiperkoagülibilte ve bazı diğer ilaç (fenotiazinler, paroksetin, fluoksetin, trazodon) kullanımlarıdır (3). Yüksek akımlı priapizm ise daha nadir görülen bir durum olup genellikle penil, perineal ya da pelvik travma neticesinde oluşan arteryel anomalilere bağlı penil kan akımındaki artış neticesinde oluşmaktadır (4).

Priapizmin etiyojisi ne olursa olsun hızlı hareket ederek sinüzoidlere giren arteryel akım ile çıkan venöz akımın restorasyonu şarttır. Yirmidört ile kırksekiz saati geçen olgularda kavernoöz cisimde beslenme bozukluğuna bağlı nekroz ve geri dönüşümsüz fibrozis gelişmektedir (5). Süre konusunda yaygın olarak kabul edilen 6 saat olup bu süreyi aşan durumlarda hızlı müdahale gerekmektedir (3).

β_2 agonist ajan olan terbutalin potent bir düz kas relaksanı olup insanlarda intraoperatif penil ereksiyon oluşturmak amacıyla parenteral yoldan kullanılmaktadır (6). Bununla birlikte bu şekilde etkili bir ilacın priapizm tedavisinde nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemekte, ancak muhtemel α -adrenerejik agonist etki oluşturduğu ve bu sayede kavernoöz doku permabilitesini değiştirip sinüzoidlerden plazma akımını artırdığı varsayılmaktadır. Terbutalinin bu amaçla kullanımı ilk kez 1989'da Shantha ve ark. 0.25-0.5 mg intrakavernozal enjeksiyon şeklinde 4 hastada olmuştur (7). Takip eden çalışmalarda oral kullanıma ait başarılı sonuçlar da bildirilmiştir (8-10).

İletişim/Correspondence to: Sakıp Erturhan, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

Tel: +90 342 3606060/76224 mserturhan@yahoo.com

Geliş Tarihi: 13.09.2010 **Kabul Tarihi:** 29.11.2010

Received: 13.09.2010 **Accepted:** 29.11.2010

www.gantep.edu.tr/~tipdergi
ISSN 1300-0888

Çalışmamızda priapizm olgularında erken, orta ve geç dönemde oral terbutalin kullanımına ait klinik başarının ortaya konularak özellikle hangi zaman periyodunda kullanıldığında daha etkili olduğunun saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

1998-2009 tarihleri arasında yaş aralığı 28-56 (ortalama 38,4) yıl olan 73 hastaya ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tümü 6 saati aşkın süre ağırlı rijit ereksiyonu olan hastalar olup hepsinde de intrakavernozal vazodilatör ilaç enjeksiyonu (papaverin, 30-60 mg) öyküsü mevcuttu. Hastalar intrakavernozal enjeksiyondan sonra ilk 8 saatte başvuranlar (Grup 1, n=25), 8-16. saatler arasında başvuranlar (Grup 2, n=29) ve daha sonra başvuranlar (Grup 3, n=19) olarak üç gruba ayrıldı. Tüm hastalar acil servise başvurduktan itibaren tam kan sayımı, protrombin ve parsiyel tromboplastin düzeyi ölçümleri ve kavernoöz cisimden alınan kandan kan gazlarının ölçümleri yapıldı. Ayrıca ek ilaç kullanımı ve kronik hastalık (diabetes mellitus, hipertansiyon, kanama-pıhtılaşma bozukluğu ile giden hastalıklar) açısından ayrıntılı anamnez alındı. β_2 agonist ilaç kullanımı açısından riskli olan tirotoksikozlu, iskemik kalp hastalığı, taşiaritmisi veya ağır kalp yetmezliği olan hastalara uygulama yapılmadı. Acil servise başvuran tüm hastalardan, hastalığı ve verilecek tedavi hakkında bilgilendirilip "bilgilendirilmiş onam" formu alındı.

Uygulama, ilk başvuruda 2.5 mg'lık terbutalin tabletlerinden iki tane oral verilerek yapıldı. İlaç alımından itibaren 1 saatlik bekleme süresinde ilk yarım saat sonunda detümesans gelişmeyen hastalara 5mg ek doz uygulandı. Bir saatin sonunda detümesans gelişmeyen hastalar başarısız kabul edildi ve ek yöntemlere (intrakorporeal drenaj ve/veya intrakavernozal efedrin sülfat enjeksiyonu, intrakavernozal soğuk salin irrigasyonu) başvuruldu.

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi Fisher's exact testi ile yapıldı ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hastaların intrakavernozal enjeksiyondan sonra acil servise başvuru süreleri ve başarı oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre Grup 1 ile 2, 1 ile 3 ve 2 ile 3 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri sırasıyla; 0.042, 0.001 ve 0.011). Grup 1'de başarısız olunan 8 hastada intrakavernozal drenaj ile detümesans sağlandı, 3 hastada ek olarak intrakorporeal ephedrine sülfat enjeksiyonu uygulandı. Grup 2'de 11 hastada intrakavernozal drenaj, 7 hastada intrakorporeal efedrin sülfat enjeksiyonu ile detümesans sağlandı. Grup 3'de 13 hastada intrakorporeal efedrin sülfat enjeksiyonu ve soğuk serum fizyolojik ile irrigasyon yapılarak detümesans sağlandı. Grup 2'de 15. saate gelen 1 hastaya ve grup 3'de 32. saate, 48. saate, 51. saate ve 53. saate gelen toplam 5 hastaya intrakavernozal

girişimlerle başarı sağlanamaması üzerine korporo-spongial şant operasyonu ile detümesans sağlandı.

Tablo 1. Gruplara ait özellikler ve klinik başarı oranları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
N	25	29	19
Ortalama yaş (yıl)	32.5 (24-44)	35.7 (31-49)	39.4 (27-41)
Ortalama başvuru zamanı (saat)	6.8 (0-8)	12.2 (8-16)	21.4 (16-34)
Detumesans (%)	14 (%56)	10 (%34.4)	1 (%5.2)

Hastaların ilk başvuruda yapılan tam kan sayımı, protrombin ve parsiyel tromboplastin düzeyi ölçümleri ve kavernoöz cisimden alınan kandan kan gazlarının değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre tüm olgularda alınan kan gazlarındaki değerler düşük akımlı priapizmi desteklemekteydi. Gruplar arasında Hb, WBC, trombosit sayıları ile protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanları arasındaki farklar anlamlı değildi. Ancak PO_2 değerleri grup 3 hastalarında grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük izlendi ($p<0.001$).

Tablo 2. Laboratuvar değerlerinin gruplara göre dağılımı.

	Ortanca \pm SD		
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Hb (g/dL)	15.1 (13.3 \pm 2.1)	14.4 \pm 1.7	13.9 \pm 1.4
WBC (/ μ L)	6.2 \pm 1.3	7.7 \pm 1.6	10.3 \pm 2.2
Trombosit (/ μ L)	203 \pm 24.5	189 \pm 12.5	256 \pm 9.4
Protrombin zamanı (dakika)	12 \pm 0.8	13 \pm 1.1	14 \pm 1.0
Parsiyel tromboplastin zamanı (dakika)	28 \pm 1.5	30 \pm 1.4	34 \pm 1.5
PO_2	68 \pm 1.5	44 \pm 1.8	40 \pm 1.5
pH	7.0 \pm 0.8	6.9 \pm 0.2	6.8 \pm 0.3

Tartışma

Priapizm çok sık karşılaşılmayan ürolojik acillerden birisidir. İnsidansı konusunda çok kapsamlı bir çalışma yapılmamasına rağmen Eland ve ark. tüm erkeklerde 100.000 hasta yılında 1.5 oranında görülürken 40 yaşın üzerinde 2.9'a çıktığını göstermişlerdir (11). Kulmala ve ark. ise bu oranı 0.3-0.5 olarak bildirmişlerdir (12). Bununla birlikte son yıllarda erektil disfonksiyon tedavisinde gelişen yenilikler ve özellikle PDE5 (fosfodiesteraz-5) inhibitörlerinin yüksek başarı oranlarıyla kullanımının artmasına bağlı olarak intrakavernozal enjeksiyon ve buna bağlı gelişebilen priapizm oranlarında ciddi azalma olmuştur (13).

Priapizm tedavisinde geçmişten günümüze pek çok tedavi alternatifi geliştirilmiştir. Ancak hepsinin ana mantığı; sinüzoidler içerisinde biriken kanın uygun

drenajı ile birlikte arteryel-venöz akımı dengelemek suretiyle kavernoöz cisim içerisindeki basıncı düşürmeye dayanmaktadır. İntrakavernozal α -adrenerjikler ajanların (fenilefrin, norepinefrin, efedrin) enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Düz kaslarda kontraksiyon yapma mantığına dayanan bu ilaçlarda; ağrı, penil hematoma, infeksiyon ve fibrozis gelişimi görülmesi, hipertansiyon ve hatta serebral kanamaya varan sistemik komplikasyonların oluşabilmesi başlıca komplikasyonlardır (7,14). Bununla birlikte intrakavernozal fenilefrin enjeksiyonu ile %89-100 başarı bildiren yayınlar vardır (15,16).

Guanilat siklaz inhibitörü olan metilen mavisi, endotelial kaynaklı kavernoöz gevşemenin potansiyel inhibitörü olarak priapizm tedavisinde kullanılmaktadır. Portillo ve ark. 25 hastada intrakavernozal 5ml metilen mavisi enjeksiyonu ile 22 hastada başarılı sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir (17). Hubler ve ark. da 100 mg intrakavernozal metiltionin klor enjeksiyonu uyguladıkları 4 hastanın hepsinde de başarılı sonuç bildirmişlerdir (18).

Alfa adrenerjiklerle benzer şekilde düz kas spazmı yapma mantığına dayalı intrakavernozal soğuk serum fizyolojik irrigasyonu da enjeksiyona ait lokal komplikasyon risklerini taşımakla birlikte yüksek başarı oranları ile kullanılabilir. Ateyah ve ark.'nın çalışmasında intrakavernozal 10°C salin irrigasyonu ile %96 başarı bildirilirken 37°C'de salin ile %60 detümesans oluştuğunu bildirmişlerdir (19).

Terbutalinin priapizmdeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İlacın β_2 -agonist ve düz kas gevşeticisi olduğu ve parenteral kullanımda ereksiyona neden olduğu düşünüldüğünde bu bilinmezlik daha da karmaşık bir hal almaktadır. Ancak olay kavernoöz düz kasların fonksiyonunda düşümlenmektedir. Kavernoöz düz kaslar, kavernoöz cisme hızlı kan akışına bağlı gerilmekle kalmaz, kuvvetli kontraksiyon oluşturarak rijiditeye katkıda bulunurlar. Terbutalin, muhtemelen kavernoöz düz kas permabilitesini değiştirmekte ve korporeal drenaj venlerini genişletmekte ve bu da penil flastite ile sonuçlanmaktadır.

Oral terbutalin kullanımı priapizm tedavisinde basit uygulanabilir non-invaziv bir yöntem olup intrakavernozal enjeksiyona ait lokal komplikasyon risklerini taşımamaktadır. İntrakavernozal enjeksiyondaki sistemik komplikasyonlara benzer şekilde kalp hastalığı, taşiaritmisi veya ağır kalp yetmezliği olanlarda ve ilave olarak kontrol altında olmayan hipertiroidide ve serebrovasküler hastalık öyküsü olanlarda kullanımı kontrendikedir (20). Diabetes mellituslu hastalarda kullanımında da dikkatli olunması gerektiği önerilmekle birlikte bu dozlarda klinik olarak ciddi boyutlarda kan şekeri yüksekliği yaptığı bildirilmemiştir. Priyadarshi ve ark. plasebo kontrollü randomize çalışmalarında oral terbutalin ve plasebo kullanımına ait başarı oranlarını sırasıyla %42 ve %15 olarak bildirmişlerdir (10). Lowe ve ark. da plasebo kontrollü terbutalin ve pseudoefedrin

karşılaştırdıkları çalışmalarında terbutalin, pseudoefedrin ve plaseboya ait başarı oranlarını sırasıyla %36, %28 ve %12 olarak bildirmişler ve terbutalin kullanımının plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda detümesans sağladığını göstermişlerdir (9).

Çalışmamızda oral terbutalin kullanımının özellikle erken dönemde tatminkar başarı sağladığı görülmüştür ki ilk 8 saate başvuran hastalarda başarı oranımız %56 iken 16. saatten sonra başvuran hastalarda başarı %10.5'a düşmüştür (p<0.001). Terbutalinin geç dönemde başarı oranının azalmasının muhtemel birinci nedeni; süre uzadıkça venooklüzyonun şiddetlenmesi ve kavernoöz cisim içerisindeki basınç artışıdır. Çünkü erekte kavernoöz dokudaki basınç 90-100 mmHg'ya ulaştığı durumda kavernoöz cisimler içerisine minimal kan akımı olmaktadır. Süre uzadıkça bu basınç daha da artacağından oral kullanılan terbutalinin doku düzeyi düşecektir. İkinci olarak da, doku hipoksisine bağlı asidozun kullanılan ilacın etkisini düşürmesi ve iskemiyeye sekonder geri dönüşümsüz korporeal fibrozisin başlaması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; priapizm olgularında oral terbutalinin kontrendikasyon taşımayan hastalarda özellikle ilk 8 saatte kullanıldığında tatminkar başarı oranları sağladığı görülmüştür. Ek olarak ilaç kullanımının basit ve non-invaziv olması ve intrakavernozal enjeksiyonlarla karşılaştırıldığında lokal komplikasyonların olmaması diğer dezavantajlarıdır.

Priapizm tedavisinde oral terbutalin kullanımı, Üroloji literatürüne 1989'da Shantha ve ark.'nın makalesi ile girmiş ve o tarihten bu yana sınırlı sayıda ve tamamı klinik çalışma şeklindeki makaleler yayınlanmıştır. Bu konuda histopatolojik bulgularla karşılaştırmalı çalışma yapılmamış olması belki de en büyük eksikliklerdir. Çalışmamızda ilaca bağlı herhangi bir ciddi yan etki görülmemiştir ki bu konudaki sınırlı sayıdaki literatür verisinde de ciddi komplikasyona rastlandığı bildirilmemiştir.

Günümüz Üroloji pratiğinde her alanda daha az invaziv yaklaşımların önem kazandığı bir durumda priapizm tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon ve/veya dekompresyon tedavilerinin karşısında oral terbutalinin ilk 8 saate yüksek başarı oranıyla güvenle kullanılabilceği görülmüştür.

Kaynaklar

1. Wasmer JM, Carrion HM, Mekras G, Politano VA. Evaluation and treatment of priapism. J Urol 1981;125:204-7.
2. Van der Horst C, Stuebinger H, Seif C, Melchior D, Martinez-Portillo FJ, Juenemann KP. Priapism-etiology, pathophysiology and management. Int Braz J Urol 2003;29(5):391-400.
3. Keoghane SR, Sullivan ME, Miller MA. The aetiology, pathogenesis and management of priapism. BJU Int 2002;90(2):149-54.
4. Ciampalini S, Savoca G, Buttazzi L, Gattuccio I, Mucelli FP, Bertolotto M, et al. High-flow priapism: Treatment and long-term follow-up. Urology 2002;59(1):110-3.

5. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986;135:142-7.
6. Domer FR, Wessler G, Brown RL, Charles HC. Involvement of the sympathetic nervous system in the urinary bladder internal sphincter and in penile erection in the anesthetized cat. *Invest Urol* 1978;15(5):404-7.
7. Shantha TR, Finnerty DP, Rodriquez AP. Treatment of persistent penile erection and priapism using terbutaline. *J Urol* 1989;141(6):1427-9.
8. Govier FE, Jonsson E, Kramer-Levien D. Oral terbutaline for the treatment of priapism. *J Urol* 1994;151(4):878-9.
9. Lowe FC, Jarow JP. Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E₁-induced prolonged erections. *Urology* 1993;42(1):51-3.
10. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res* 2004;16(5):424-6.
11. Eland IA, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MJ. Incidence of priapism in the general population. *Urology* 2001;57(5):970-2.
12. Kulmala RV, Lehtonen TA, Tammela TL. Priapism, its incidence and seasonal distribution in Finland. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:93-6.
13. Pautler SE, Brock GB. Priapism. From priapus to the present time. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):391-403.
14. Rösener M, Wechsel HW, Dichgans J. Intrazerebrale Massenblutung nach intrakavernöser Metaraminol-Behandlung einer prolongierten erektion. *Akt Urol* 1995;26:427-30.
15. Muruve N, Hosking DH. Intracorporeal phenylephrine in the treatment of priapism. *J Urol* 1996;155(1):141-3.
16. Dittrich A, Albrecht K, Bar-Moshe O, Vandendris M. Treatment of pharmacological priapism with phenylephrine. *J Urol* 1991;146(2):323-4.
17. Martinez Portillo FJ, Fernandez Arancibia MI, Bach S, Alken P, Junemann KP. Methylene blue: an effective therapeutic alternative for priapism induced by intracavernous injection of vasoactive agents. *Arch Esp Urol* 2002;55(3):303-8.
18. Hubler J, Szanto A, Konyves K. Methylene blue as a means of treatment for priapism caused by intracavernous injection to combat erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol* 2003;35(4):519-21.
19. Teyah A, Rahman El-Nashar A, Zohdy W, Arafa M, Saad El-Den H. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. *J Sex Med* 2005;2(2):248-53.
20. Soni BM, Vaidyanathan S, Krishan KR. Management of pharmacologically induced prolonged penile erection with oral terbutaline in traumatic paraplegics. *Paraplegia* 1994;32:670-4.