

PRIAPISM ASSOCIATED WITH PSYCHOPHARMACOLOGICAL THERAPY

ÖZÇUBUKÇUOĞLU, A*, ÇETİN, M.*, ALBAYRAK, S**, EVREN, C*, IŞIKLI, H***, SEMİZ, Ü. B*.

ÖZET

Seksüel uyarılardan bağımsız olarak ortaya çıkan genellikle 4 saati aşan, uzamış ağrılı ereksiyon olarak tanımlanan priapizm, ürolojik aciller içerisinde kabul edilir. Klinik tablo, psikofarmakolojik tedavi esnasında, ilaç yan etkisi olarak gelişebildiğinden, psikiyatrinin de gündeminde yer almaktadır.

Bu olgu sunumunda klorpromazin, trazodon, klozapine bağlı geliştiği düşünülen üç priapizm olgusu literatür ışığında tartışılmıştır.

ABSTRACT

Priapism described a persistent painful erection which usually lasts more than 4 hours and is not related to sexual arousal, is accepted in urologic as emergency. Clinical picture also arouses interest in psychiatry, since it can happen as a drug side effect while psychopharmacological treatment. In this paper three priapism cases are discussed in the light of literature associated clozapine, chlorpromazine, trazodone.

ANAHTAR KELİMELER: Psikofarmakolojik tedavi, klorpromazin, trazodon, klozapin, ilaç yan etkisi, priapizm

KEY WORDS: Psychopharmacological treatment, clozapine, chlorpromazine, trazodone, drug side effect, priapism.

*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, İstanbul

**GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi, İstanbul.

***Kasımpaşa Deniz Hastanesi Psikiyatri Servisi, İstanbul

GİRİŞ

Priapizm, seksüel uyarılardan bağımsız olarak ortaya çıkan genellikle 4 saati aşan, uzamış ağrılı ereksiyon olarak tanımlanır.^{1,2,3} Ürolojik aciller içerisinde kabul edilen klinik tablo, psikofarmakolojik tedavi esnasında, ilaç yan etkisi olarak gelişebildiğinden, psikiyatrinin de gündeminde yer almaktadır.

Psikiyatri profesyonelleri, psikiyatrik bozukluk nedeniyle tedavi gören olgularda, bazı ilaçlara bağlı yan etkisi olarak gözlemlenen priapizm kliniğini tanımanın ve olgulara acil müdahale etmenin penil doku iskemisini azaltacağını, penil gevşekliğin en az girişimle restore edilebileceğini ve priapizm sonrası erektil disfonksiyonunun en aza indirgeneceğini bilmek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak zorundadırlar.

Son yıllardaki ilerlemelerle, penil ereksiyon fizyolojisine ve erektil bozukluk patofizyolojisine ait bilgilerin artması ile priapizm klinik sorunu aydınlanmaya başlamıştır. İn vivo ve invitro araştırmalar, penisin hemodinamik durumunun saptanmasında, korporal düz kas tonusunun kritik rolü olduğunu ve korpus düz kas tonusunun intrakavernöz farmakolojik manüplasyonda da rol oynadığını belirtmektedir.^{1,2,3,4,5}

Penisin hemodinamik durumunu değerlendiren dinamik infüzyon kavernozeometri, kavernozeografi ve selektif internal pudental arteriografi, doppler ultrasonografinin priapizm hastalarında kullanılmaya başlamasından beri, bu teknikler, arteriyel ve veno-oklusiv priapizm ayırımına izin vererek priapizm patofizyolojisine yeni bulgular eklemiştir.^{3,4,5,16}

Hastalığın patofizyolojisini temel alan priapizm sınıflaması Tablo-1'de yer aldığı gibidir.¹

Tablo-1'deki sınıflama psikofarmakolojik te-

Tablo 1. Priapizmin etyolojik sınıflaması

Arteriyel	Veno-oklusiv
-Travma	-Ekstravasküler
-İntrakavernöz	
injeksiyon	.Farmakolojik
-Cerrahi	.Nörojenik
-İdiopatik	-İntravasküler
	. Hemotolojik bozukluk
	. İntravenöz yağ emülsiyonu
	-İdiopatik

daviye bağlı priapizmi veno-oklusiv grupta değerlendirmektedir.^{1,18}

Veno-oklusiv priapizm laküner kanın sistemik dolaşıma geçememesi sonucu oluşmaktadır. Boşalmanın aşırı azaldığı ya da yok olduğu andan itibaren arteriyel kan akımının bozulduğu, bunda kanın göllenmesine, pıhtılaşmasına, iskemiye, son olarak da doku fibrozisine ve erektil disfonksiyona neden olduğu belirtilmektedir. Korporal düz kas relaksasyonuna neden olan ilaçların sistemik ya da intrakavernöz verilmesinin, subtunikal venüllerin ekstravasküler kompresyonuna yol açması, ilaca bağlı priapizm patofizyolojisini oluşturmaktadır. Psikofarmakolojik ilaçların, korporal düz kas relaksasyonuna periferik ya da merkezi α -adrenajik reseptörler aracılığıyla neden olduğu bildirilmektedir.^{8,9,12,13,25,27,29,33,38} Tablo-II'de priapizme neden olabilecek farmakolojik ajanlar gösterilmiştir.^{6,7}

Tablo2. Priapizme neden olabilecek farmakolojik ajanlar

İntrakavernöz	Sistemik
-Papaverin	-Tiyoridazin
-Teofilin	-Klorpromazin
-Prostaglandin E.1	-Haloperidol
-Nitrogliserin	-Mezoridazin
-Naftidrafuryl	-Kannabis
-Vasoaktif İntestinal Peptid	-Tiyotiksen
-Verapamil	-Trazodon
-Tümoksamin	-Klozapin
-İmipramin	-Tolbutomid
	-Fuanetidid
	-Yohimbın
	-Testosteron
	-Alkol
	-Amfetamin
	-Kurşun
	-Fenoksibenzamin
	-Heparin
	-Tetenoz antitoksini
	-Prazosin
	-Striknin
	-Turpentin

Psikotrop ilaçlardan klorpromazin, haloperidol, tiyoridazin ve trazodon'un değişik derecelerde erektil cevap oluşturduğu iyi bilinen bir klinik bulgudur.^{10,11,15,17,19,21,22,39,43,44}

Klasik nöroleptiklerden haloperidol, klorpromazin, tiyoridazinin, atipik nöroleptik klozapinin ve antidepresif trazodon'un merkezi α -adrenerjik reseptörleri direkt olarak etkilemesi ve ayrıca lokal α -adrenerjik reseptör bloke edici etkisiyle erektil penisin detümesansına engel olduğu, uzamış ereksiyona ve priapizme neden olduğu bildirilmiştir.^{22,23,28,30,31,32,34,35,47,48}

Psikofarmakolojik tedaviye yan etki olarak görülen, acil ürolojik girişim gerektiren priapizm kliniğini ve patofizyolojik mekanizmasını tartışmak amacıyla bu olgu sunumuzda klorpromazin, trazodon ve klozapine bağlı geliştiği düşünülen üç priapizm olgusu sunulmuştur. Üç olgunun da tedavi öncesi ve sonrası yapılan sistemik ve laboratuvar incelemelerinde patoloji saptanmamıştır. Bu olgularda priapizm tedavisi bilinen algoritmaya göre uygulanmıştır.^{2,4,6,7,14,35,47,48} 4 saati aşan ereksiyonlar priapizm olarak kabul edilmiştir. Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, hematolojik hastalığı bulunmadığı belirlenen olgulara, priapizm tedavisinde öncelikle % 0,001 adrenalin solüsyonu intrakavernöz 5-10 cc uygulanır. Tedavi yanıtı alınamayan ve priapizmi 8 saati geçen olgulara aspirasyon-irrigasyon uygulanır. Uzun sürmüş priapizm olgularında, intrakavernöz dilüe adrenalin injeksiyonuna yanıt alınsa bile, hipoksik, visközitesi artmış kanın boşaltılması ve serum fizyolojikle irrigasyon işlemi doku iskemisini azaltmak için yapılır. Bu işlemde yanıt alınamayan olgulara hasta ve hasta yakınının rızası alındıktan sonra kaverno-spongioz şant operasyonu uygulamak gereklidir.

Olgu-1: 27 yaşında, erkek, lise mezunu, bekar hasta 10 yıldır Şizofreni, Paranoid tip tanısıyla antipsikotik tedavi altındaydı. Hastalığın başlangıcından itibaren haloperidol, klorpromazin, tiyoridazin, pimozid, flufenazin dekoneat, trifluoperazinin değişik süre ve dozda kullanan hastaya, klasik nöroleptiklere yanıt vermemesi nedeniyle klozapin başlandı. 25 mg/gün ile başlanan tedavi gerekli ve yeterli sürede 300 mg/gün olarak artırıldı. Kullanım süresince tedaviye yanıt alan hastada, aylık Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) skorlarında %20 azalma saptandı. Ancak klozapin tedavisinin 162'inci gününde hasta 10 saatlik uzamış ve ağrılı ereksiyon ile acil servise başvurdu. Klozapin kesildi. Boşaltma işlemi uygulandı. 18 saat sonra priapizm tekrarladı. Boşaltma işlemi yinelenildi. Priapizm tekrarladı. Hastaya üroloji kliniğince şant operasyonu uygulandı.

Olgu-2: 29 yaşında, erkek, ortaokul mezunu, evli hasta, depresif bozukluk tanısıyla Trazodon tedavisine alındı. Tedavinin 5. gününde 100 mg/gün Trazodon almakta iken 7 saatlik uzamış ve ağrılı ereksiyon ile başvurdu. Trazodon kesildi. Üroloji konsültasyonu alındı. Hastaya üroloji kliniğince boşaltma işlemi yapıldı. Diğer bir gruptan antidepresif tedaviye alınan hastada priapizm yakınıması tekrarlamadı.

Olgu-3: 48 yaşında, erkek, evli, lise mezunu hasta, 10 yıldır delüzyonel bozukluk, jaluzik tip tanısıyla tedavi altındaydı. Pimozid 8 mg/gün, klorpromazin 100 mg/gün ile tedaviye alınan hasta remisyona girdi. Tedavinin 7. ayında Pimozid 4 mg/gün klorpromazin 25 mg/gün alırken priapizm oluşan hastada, boşaltma işlemi ile kalıcı gevşeme sağlandı.

Şikayetlerinin tekrar eskisi gibi olmaya başladığını, "aklına eşiyile ilgili bazı şüpheler gelmeye başladığını" uykusuzluğu olduğunu ifade eden ajite hastaya sedasyon için klorpromazin 25 mg/gün ile tedavi başlandı. Tedavinin ikinci gününde, hasta 9 saatlik uzamış ağrılı ereksiyon ile müraacaat etti. Hastanın ilacı kesildi, benzodiazepin ile sedatize edildi. Boşaltma işlemi uygulandı. 18 saat sonra tekrar priapizm oluşması üzerine boşaltma işlemi tekrarlandı. Irrigasyon yapıldı. Sonrasında klinik stabil seyir izledi.

Üç olgunun da tedavi öncesi ve sonrası yapılan sistemik ve laboratuvar incelemelerinde patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA:

Psikotrop ilaçlara bağlı priapizm, ayaktan ya da yatarak tedavi edilen psikiyatri hastalarında da görülmektedir. Ürolojik acil klinik içerisinde sayılan, seksüel uyarana bağlı olmayan uzamış ereksiyon, akut distoni, akatizi, tardiv diskinezi gibi ilaca bağlı gelişen psikiyatrik aciller içerisinde değerlendirilmesi gereken klinik bir tablo olarak görülmektedir.

Psikotrop ilaçlardan klorpromazin ve trazodona bağlı ortaya çıkan priapizm çok sayıda vaka sunumu ile duyurulmuştur.^{36,37,40,41,42,45} Atipik nöroleptik klozapine bağlı gelişen priapizm olgusu ise çok az sayıda sunumla bildirilmiştir.^{20,46,47,48} Psikofarmakolojik tedavide kullanılan ilaçların serotoninerjik, antikolinergik, antihistaminik etkilerinin yanında az da olsa α -adrenerjik reseptör bloke edici etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Bu

etki ile korpus kavernozumdaki sinüzoidal düz kaslar gevşek kalır ve bu bölgede kan akımı artar. Subtunikal venlerin kompresyonuyla rijidite gelişir. Psicotrop ilaçlara bağlı yan etki, bu rijiditenin çözülmesine engel olur ve priapizm oluşur. Patofizyolojide priapizm oluşumunda merkezi ya da periferik α -adrenerjik reseptörlerin rol oynadığı bildirilmektedir. Klozapin, trazadon ve klorpromazinin α -adrenerjik etkilerinin olduğu, merkezi yada periferik etkileşim sonrasında düz kas kontraksiyonunun gerçekleşmediği belirtilmektedir^{1,2,3,4,5,46,47,48}.

Müdahalenin geciktiği olgularda, ortaya çıkan iskemi ve doku fibrozisinin erektil bozukluğa neden olabileceği bildirilmekte ve acil girişimin hastaların yaşam kalitesini yükseltmek için gerekli olduğu vurgulanmaktadır².

İlaça bağlı gelişen priapizmin idaresinde; hastayı yada yakınlarını ilaca bağlı gelişebilecek her türlü yan etki için bilgilendirmek büyük önem taşımaktadır. Priapizm oluştuğunda öncelikle kullanılan ilaç kesilir. Hasta benzodiazepinlerle sedatize edilir. Doppler ultrasonografi ya da korporal kan gazı analizi ile kavernöz arterdeki kan akım durumu ve iskemi düzeyi belirlenir. Araştırmalar kavernöz arter akım yokluğunun saptanması halinde acil girişim gerektiğini belirtmektedir^{1,2}. Müdahalelerin temelinde, semptomimetik ajan enjeksiyonuyla ve/veya korporal aspirasyon ile arteryel kan girişinin yeniden tesis edilmesi amaçlanır. Konservatif tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda formal cerrahi şant prosedürlerinin gözden geçirilmesinin gerekli olduğu belirtilmektedir¹⁴.

Sonuç olarak priapizmin psikofarmakolojik tedavi esnasında da, ortaya çıkabilen bir klinik acil tablo olması, hastaların bilgilendirilmesini gerekli kılmaktadır. Priapizmin uzun sürmesi, doku iskemisinin artmasına, doku fibrozisine ve erektil bozukluğa neden olacağından, hastanın ilaç yan etkisine bağlı empotanstan bilgilendirme ile korunması gereklidir. Ayrıca klasik nöroleptiklerde ve trazadon'da ilaç yan etkisi olarak gözlenen priapizmin, klozapin'de de gözlenmesi bu ilacın kullanımını esnasında oluşan hipotansiyon, hipersalivasyon, sedasyon, agranülositoz gibi yan etkilerinin yanında priapizm oluşturma riskinin de olduğunu bilinmesi ve gözardı edilmemesi gerektiğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- 1) Witt, M. A., Goldstein, I., Saenz de Tejada, I., Greenfield, A.I and Krane, R. J.: Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. *J. Urol.*, 143: 129, 1990
- 2) Chester, C.W.: Priapism. Chp. 78. *Urologic Surgery*. Ed. F. Gleen, Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1983.
- 3) Mitchell, J. E. and Popkin, M. K.: Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Amer. J. Psychiat.*, 139: 633, 1982
- 4) Sidi, A.A., Cameron, J.S., Duffy, L.M and Lange, P.H.: Intracavernous drug-induced erections in the management of male erectile dysfunction: experience with 100 patients. *J. Urol.*, 135: 704, 1986
- 5) Gold, D.D. Jr. and Justino, J.D.: 'Bicycle kickstand' phenomenon: prolonged erections associated with antipsychotic agents. *South. Med. J.*, 81: 792, 1988
- 6) Sidi, A.A.: Vasoactive intracavernous pharmacotherapy. *Urol. Clin. North Am.* 15:1-95, 1988
- 7) Wein, A.J., Van Arsdalen, K.N.: Drug-induced male sexual dysfunction. *Urol. Clin. North Am.* 15:1-23, 1988.
- 8) Jackson, SC; Walker, JS: Self administered intraurethral chlorpromazine: an unusual cause of priapism. *Am J Emerg Med.* (2) 171-175, 1991.
- 9) Chey, EY, Lee, AS: Neuroleptic-induced priapism, hepatotoxicity and subsequent impotence in a patient with depressive psychosis - *Br J Psychiatry* (157): 759-762, 1990.
- 10) Abber, JC, Lue, TF, Luo, JA, Juennemann, KP, Tanagho, EA.: Priapism induced by chlorpromazine and trazadone: mechanism of action. *J. Urol.* (137): 1039-1042, 1987.
- 11) Balon, R; Berchou, R; Han, H.: Priapism associated with thiothixene, chlorpromazine and thioridazine. *J Clin Psychiatry.* (48): 216, 1987.
- 12) Kogeorgos, J; de Alwis, C.: Priapism and psychotropic medication. *Br J Psychiatry.* (149): 241-243, 1986.
- 13) Griffith, S.R, Zil, J.S.: Priapism in a patient receiving antipsychotic therapy. *Psychosomatics* (25): 629-631, 1984
- 14) Reddy, M.J.; Bhat, V.N.; Rao, K.M.; Vaidyanathan, S.; Rao, M.S.; Gupta, C.L.; Bapna, B.C.: Urethra-cavernocutaneous fistula with distal urethral stricture and aberrant voiding into corpora cavernosa: *Urology* (15): 593-5, 1980
- 15) Gottlieb, Lustberg, T.: Phenothiazine-induced priapism: A case report. *Am J Psychiatry* (134): 1445-6, 1997
- 16) Moloney, P.J.; Elliot, G.B.; Johnson, H.W.: Experience with priapism. *J. Urol.* (144): 72-6, 1995
- 17) Bastecky, J.; Gregova, L.: Priapism as a possible complication of the chlorpromazine treatment. *Acta Nerv Super.* (16): 175, 1874
- 18) Karayalcin, G.; Imran, M.; Rosner, F.: Priapism in sickle cell disease: report of five cases-*Am J Med Sci.* (264): 289-93, 1972
- 19) Bourgeois, M.: Priapismes sous neuroleptiques. *Nouv Presse Med.* (17): 1161, 1972.
- 20) Barbieri, N.B.; Dube, J.M.: Clozapine et priapism: une association a considerer. *Can. J. Psychiatry* (39): 128, 1994.
- 21) Morera, A.; Estrada, A.G.; Valenciano, R.: Priapism and neuroleptics: a case report-*Acta Psychiatr Scand.* (77): 111-2, 1988.
- 22) Gomez, E.A.: Neuroleptic-induced priapism. *Tex. Med.* (81): 47-8, 1985
- 23) Hyttel, J., Larsen, J., Christensen, A. V. and Arnt, J.:

- Research and Treatment. Edited by D. E. Casey, T. N. Chase, A. V. Christensen and J. Gerlach. New York: Springer-Verlag, 9-18, 1985.
- 24) **Ereshefsky, L., Watanabe, M. D. and Tran-Johnson, T. K.:** Clozapine: an atypical antipsychotic agent. *Clin. Pharm.,* (8): 691, 1989
 - 25) **Richelson, E.:** Neuroleptics and neurotransmitter receptors. *Psychiat. Ann.,* (10): 459, 1980.
 - 26) **Kogeorgos, J. and de Alwis, C.:** Priapism and psychotropic medication. *Brit. J. Psychiat.,* (149) 241, 1986.
 - 27) **Matz, R., Rick, W., Thompson, H., Oh, D. and Gershon, S.:** Clozapine a potential antipsychotic agent without extrapyramidal manifestations. *Curr. Ther. Res.,* (16): 687, 1974.
 - 28) **Shopsin, B., Klien, Hi, Aaronson, M. and Collora, M.:** Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: a controlled, double-blind comparison. *Arch. Gen. Psych.,* (36): 657, 1979.
 - 29) **Lee, T. and Tang, S.W.:** Loxapine and clozapine decrease serotonin (52) but do not elevate dopamine (D2) receptor numbers in the rat brain. *Psych. Res.,* (12): 277, 1984.
 - 30) **Small, J. G., Milstein, V., Marhenke, J. D., Hall, D.D. and Kellams, J. J.:** Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. *J. Clin. Psychiat.,* (48):263, 1987.
 - 31) **Lieberman, J. A., Kane, J. M. and Johns, C. A., Clozapine:** guidelines for clinical management. *J. Clin. Psychiat.,* (50): 329, 1989.
 - 32) **Saenz de Tejada, I., Ware, J.C., Blanco, R., Pittard, J.T., Nading, P.W., Azodzo, K.M., Krane, R.J. and Goldstein, II.:** pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. *J. Urol.,* (145): 60, 1991.
 - 33) **Siegel, S., Stroom, S.B. and Steinmuller, D.R.:** Prazosin-induced priapism: pathogenic and therapeutic implications. *Brit. J. Urol.,* (61): 165, 1988.
 - 34) **Sidi, A.A., Cameron, J.S., Duffy, L.M and Lange, P.H.:** Intracavernous drug-induced erections in the management of male erectile dysfunction: experience with 100 patients. *J. Urol.,* (135): 704, 1986.
 - 35) **Levine, F.J., Saenz de Tejada, I., Paytron, T.R. and Goldstein, I.:** Recurrent prolonged erections and priapism as a sequela of priapism: pathophysiology and management. *J. Urol.,* (145): 764, 1991.
 - 36) **Dorman, B.W. and Schmidt, J.D.:** Association of priapism in phenothiazine therapy. *J. Urol.,* (116) 51, 1976.
 - 37) **Gottlieb, J.I. and Lustberg, T.:** Phenothiazine-induced priapism: a case report. *Amer. J. Psychiat.,* (134): 1445, 1997.
 - 38) **Griffith, S.R. and Zil, J.S.:** Priapism in a patient receiving antipsychotic therapy. *Psychosomatics,* (25): 629, 1984.
 - 39) **Kogeorgos, J. and de Alwis, C.:** Priapism and psychotropic medication. *Brit. J. Psychiat.,* (149): 241, 1986.
 - 40) **Abber, J.C., Lue, T.F., Luo, J.-A., Juenemann, K.P. and Tanagho, A.E.:** Priapism induced by chlorpromazine and trazodone: mechanism of action. *J. Urol.,* (137): 1039, 1987.
 - 41) **Carson, C.C., III and Mino, R.D.:** Priapism associated with trazodone therapy. *J. Urol.,* (139): 369, 1988.
 - 42) **Hanno, P.M., Lopez, R. and Wien, A. J.:** Trazodone-induced priapism. *Brit. J. Urol.,* (61): 94, 1988.
 - 43) **Segraves, R.T.:** Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch. Gen. Psychiat.,* (46): 275, 1989.
 - 44) **Greenberg, W.:** Mechanism of neuroleptic-associated priapism. *Amer. J. Psychiat.,* (145): 393, 1988.
 - 45) **Fishbain, D.A.:** Priapism associated with trazodone therapy. Letter to the Editor. *J. Urol.,* (142) 831, 1989.
 - 46) **Ereshefsky, L., Watanabe, M. D. and Tran-Johnson, T.K.:** Clozapine: an atypical antipsychotic agent. *Clin. Pharm.,* (8): 691, 1989.
 - 47) **Seftel A.D., Tejada I S, Szetela B., Colle J., Goldstein I.:** Clozapine associated priapism: A case report. *J. Urol.* (147): 146-148, 1992.
 - 48) **Rosen, S.I, Hanno, P.M.:** Clozapine induced priapism. *J. Urol.* (147): 876-877, 1992.