T.C.

SAĞLIKBAKANLIĞI

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÜROLOJİ KLİNİĞİ

PEYRONİE HASTALIĞI'NIN GREFT İLE CERRAHİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN GREFTLERİN KISA VE UZUN DÖNEM SEKSÜEL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Türker SOYDAŞ

ANKARA, 2021

T.C.
SAĞLIKBAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÜROLOJİ KLİNİĞİ

PEYRONİE HASTALIĞI'NIN GREFT İLE CERRAHİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN GREFTLERİN KISA VE UZUN DÖNEM SEKSÜEL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Türker SOYDAŞ

TezDanışmanı
Prof.Dr.Önder KAYIGİL

ANKARA, 2021

ÖNSÖZ

Asistanlıkeğitimimboyuncabilgi,deneyimvedesteğiniesirgemeyen,cerrahieğitimintemelilkeleriniöğrendiğimvehalenasistanlarıolmaktanonurduyduğumdeğerlihocalarımProf.Dr.ÖnderKayıgil,Prof.Dr.ArslanArdıçoğlu,Prof.Dr.MustafaAldemir, Doç.Dr. Asım Özayar, Doç.Dr.EmrahOkulu'ya;

AsistanlıksürecindeberaberçalışmafırsatıbulduğumhocalarımProf.Dr.SerkanAltınova,Prof.Dr.AliFuatAtmaca,Prof.Dr.A.ErdemCanda,Prof.Dr.KorayAğras'a,

AsistanlıksüresinceçalışmafırsatıbulduğumveçokşeyöğrendiğimDoç.Dr.Kemal Ener,Doç.Dr.MuhammetFuatÖzcan,Op.Dr.EremAsil,Doç.Dr.BahriGök,Op.Dr.MuhammedErsagunArslan,Doç.Dr.MuratKeske,Doç. Dr. ErdemKoç,Op.Dr.MehmetYıldızhan,Dr.ÖğretimÜyesiMusabAliKutluhan'a,

Birlikteasistanlıkyapmafırsatıbulduğum,asistanlıksürecindeüzerimdeçokemekleriolandeğerlikıdemlilerimOp.Dr.ÖzerUralÇakıcı,Op.Dr.SerdarÇakmak,Op. Dr.DavutKamacı,Op. Dr. Uygar Miçooğulları, Op. Dr. AmjadS.R.Alijla, Op. Dr. Halil Uzundal'a,

BirlikteçalışmaktanmutlulukveonurduyduğumasistanarkadaşlarımDr.SelmanÜnal,Dr.SaitAygün,Dr.ÖmerFurkanErbay,Dr.FurkanUmutKılıç,Dr.EgemenÖztürk,Dr. AhmetÖzdemir,Dr.OkanKaramustafa,Dr.OnurEnes Tunç,Dr. Mevlüt Berk Çeri'ye, Dr. Parviz Mammadov'a,

Asistanlıkhayatımdaçalışmafırsatıbulduğum,yardımlarınıesirgemeyerekhayatımınenmeşakkatlisürecindebanadestekolantümameliyathaneveservishemşirelerimize,klinik sekreterlerimizevepersonellerimize,

Evlatlarıolmaktanonurduyduğum,bugünekadarhiçbirzamanbendensevgisivedesteğiniesirgemeyencanımannevebabamMeriyeve Mustafa Soydaş'a;en yakın dostum ve ağabeyim Mehmet Caner Soydaş'a,

Hayatımınherdönemindeolduğugibiasistanlıksürecindededaimayanımdaolan,sevgivedesteğinihiçesirgemeyensevgilieşimŞule Selin Soydaş'a eniçten teşekkürlerimisunarım.

Dr. Türker SOYDAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ÖZET ..... **v**
ABSTRACT ..... **vii**
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ..... **ix**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xi**
RESİMLER DİZİNİ ..... **xii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xiii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Hastalığın Doğal Seyri 11
2.2. Epidemiyoloji 12
2.3. Peyroni Hastalığı ile İlişkili Durumlar 13
2.3.1. Yaşlanma 13
2.3.2. Diabetes Mellitus 14
2.3.3. Erektil Disfonksiyon 15
2.3.4. Psikolojik Etkiler 15
2.3.5. Radikal Prostatektomi 16
2.3.6. Hipogonadizm 17
2.3.7. Kollajen Doku Bozuklukları 18
2.4. Penil Anatomi ve Peyronie Hastalığı 18
2.5. Yara İyileşmesinin Peyronie Hastalığı Gelişimi Üzerindeki Etkisi 19
2.6. Peyronie Hastalığı'nın Etiyolojisi 21
2.6.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stresin Rölü 22
2.6.2. Nitrik Oksitin Peyronie Hastalığındaki Rolü 22
2.6.3. Miyofibroblastların Peyronie Hastalığındaki Rolü 23
2.6.4. TGF-β1'in Peyronie Hastalığındaki Rolü 24
2.6.5. Peyronie Hastalığında Fibrotik Gen Ekspresyonu 24
2.7. Semptomlar 26
2.8. Hastanın Değerlendirilmesi 27
2.9. Tedavi Protokolleri 29

2.9.1. Oral Tedaviler 30
2.9.1.1. Potaba 30
2.9.1.2. Vitamin E 30
2.9.1.3. Tamoksifen 31
2.9.1.4. Kolşisin 31
2.9.1.5. Karnitin 32
2.9.1.6. Pentoksifilin 32
2.9.1.7. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri 33
2.9.2. İntralezyonal Enjeksiyon 34
2.9.2.1. 2.9.2.1. Verapamil 34
2.9.2.2. Nikardipin 34
2.9.2.3. Interferon Alfa-2b 35
2.9.2.4. Kollajenaz Clostridium Histolyticum 36
2.9.3. Topikal İlaç Uygulaması 38
2.9.4. Elektromotor Tedaviler 39
2.9.4.1. Penil Traksiyon 39
2.9.4.2. Vakum Tedavisi 40
2.9.5. Kombinasyon Tedavisi 40
2.9.6. Radyoterapi 41
2.9.7. Cerrahi Tedavi 41
2.9.7.1. Endikasyonlar 41
2.9.7.2. Plikasyon Teknikleri 43
2.9.7.3. Greft Teknikleri 45
2.9.7.3.1. Greft Materyalleri 46
2.9.7.4. Kombine Teknikler (Greft + Plikasyon) 51
2.9.7.5. Korporeal İmbrikasyon 52
2.9.7.6. Penil Protez İmplantasyonu 52
2.9.8. Postoperatif Yönetim 56
3. GEREÇ VE YÖNTEM 58
3.1. Araştırma Popülasyonu 58
3.2. Veri Toplanması 59
3.3. İstatistiksel Analiz 61
3.4. Etik Kurul Onayı 61
4. BULGULAR 62

5. TARTIŞMA 75
6. SONUÇ 81
7. KAYNAKÇA 82

ÖZET

Peyronie Hastalığı'nın Greft ile Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Greftlerin Kısa ve Uzun Dönem Seksüel Sonuçlarının Karşılaştırılması

Amaç: Çalışmamızda Peyronie Hastalığı'nın greft ile cerrahi tedavisinde otolog venöz greft, domuz perikard ekstraselüler matrix grefti, domuz intestinal submukozal esktraselüler kollajen matrix grefti ve sığır perikard ekstraselüler matriks greftin kullanımının kısa ve uzun dönem seksüel sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ekim 2014–Şubat 2020 tarihleri arasında penil kurvatür nedeniyle üroloji polikliniğine başvuran, Peyronie Hastalığı izlenen 40 dereceden fazla penil kurvatür bulunan ve/veya kompleks penil deformitesi (kum saati deformitesi, menteşe etkisi, penetrasyonu engelleyecek ventral kurvatür) bulunan, eşlik eden erektil disfonksiyon şikayeti bulunmayan, yapılan kavernözometri ve penil renkli doppler ultrasonografi tetkiklerinde arteryel ya da venöz yetmezlik bulunmaksızın Peyronie plağı izlenmesi nedeniyle Peyronie Hastalığı'nın greft ile cerrahi tedavisi uygulanan hastaların retrospektif olarak değerlendirilerek, kullanılan greft materyallerine göre postoperatif sonuçların karşılaştırılması planlanmıştır. Hastalar uygulanan greft materyaline göre: otolog venöz greft, domuz perikard ekstraselüler matriks grefti, domuz intestinal submukozal ekstraselüler kollajen grefti ve sığır perikard ekstraselüler maktriks grefti olarak gruplandırıldı. Elde edilen gruplar preop komorbid hastalıkların cerrahi başarıya etkisi, operasyon süresi, postop kısa ve uzun dönem İİEF-5 skorları; ve postop kurvatür gelişmesi, yara yeri enfeksiyonu, hematom, insizyon kontraktürü, kavernöz kaçak, balonlaşma, kasık bölgesinde hipoestezi gelişmesi, ağrılı plikasyon sütürü, palpabl sütür, his kaybı ve penil uzunluk kaybı açısından karşılaştırılarak greft materyallerinin sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı.

Bulgular: Kliniğimizde Ekim 2014 - Şubat 2020 tarihleri arasında Peyronie Hastalığı' nın greft ile cerrahi tedavisi uygulanan 155 hasta saptandı. Gruplar arası dağılımına bakıldığında otolog venöz greft uygulanan 36, domuz perikard

ekstraselüler matrix grefti uygulanan 40, domuz intestinal submukozal ekstraselüler kollajen matrix grefti uygulanan 36 ve sığır perikard ekstraselüler matriks greft uygulanan 43 hasta olduğu değerlendirildi. Karşılaştırılan parametreler açısından otolog venöz greft kullanılan hastaların operasyon süresi anlamlı olarak diğer greft gruplarından uzun izlendi ($p<0.05$). Kurvatür derecesi arttıkça, istatistiksel olarak anlamlı olarak his kaybının arttığı ve penil kısalmanın arttığı saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Penil kurvatür derecesi ile his kaybı ve penil kurvatür derecesi ile penil kısalma açısından ve greft materyalleri arasında operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ekstraselüler matriks greftlerinin arasında seçim sebebi olacak belirgin fark izlenmemiş olup, daha geniş hasta grupları ile prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

AnahtarKelimeler: Peyronie Hastalığı, greft ile cerrahi onarım

ABSTRACT

Comparison of Short- and Long-Term Sexual Results of Grafts Used in the Surgical Treatment of Peyronie's Disease Grafting Procedures

Aim: In our study, it was aimed to compare the short and long term sexual results of the use of autologous venous graft, porcine pericardial extracellular matrix graft, porcine intestinal submucosal extracellular collagen matrix graft and bovine pericardial extracellular matrix graft in the surgical treatment of Peyronie's Disease.

Materials and Methods: In our study, a complaint of concomitant erectile dysfunction with penile curvature greater than 40 degrees and/or complex penile deformity (hourglass deformity, hinge effect, ventral curvature to prevent penetration) was admitted to the urology outpatient clinic due to penile curvature between October 2014 and February 2020. In this study, it was planned to retrospectively evaluate the patients who underwent surgical treatment of Peyronie's Disease with a graft due to the presence of Peyronie's plaque without arterial or venous insufficiency in the cavernosometry and penile color Doppler ultrasonography examinations, and to compare the postoperative results according to the graft materials used. The patients were grouped according to the graft material applied: autologous venous graft, porcine pericardial extracellular matrix graft, porcine intestinal submucosal extracellular collagen graft, and bovine pericardial extracellular matrix graft. The obtained groups were determined by the effects of preoperative comorbid diseases on surgical success, operation time, postoperative short and long term IIEF-5 scores; It was planned to retrospectively evaluate the results of the graft materials by comparing them in terms of development of postoperative curvature, wound infection, hematoma, incision contracture, cavernous leak, ballooning, hypoesthesia in the inguinal region, painful plication suture, palpable suture, loss of sensation and penile length loss.

Results: In our clinic, 155 patients who underwent surgical treatment of Peyronie's Disease with graft between October 2014 and February 2020 were detected. Considering the distribution between the groups, it was evaluated that there were 36

patients with autologous venous grafts, 40 with porcine pericardial extracellular matrix graft, 36 with porcine intestinal submucosal extracellular collagen matrix graft, and 43 with bovine pericardial extracellular matrix graft. In terms of the compared parameters, the operation time of the patients who used autologous venous grafts was significantly longer than the other graft groups ($p<0.05$). As the degree of curvature increased, it was found that loss of sensation and penile shortening increased statistically significantly ($p<0.05$).

Conclusion: A statistically significant difference was found between the degree of penile curvature and loss of sensation, and between the degree of penile curvature in terms of penile shortening and graft materials in terms of operation time. No significant difference was observed between the extracellular matrix grafts, which would be a reason for selection, and prospective randomized controlled studies with larger patient groups are needed.

Keywords: Peyronie's Disease, surgical repair with graft

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ASMA : Alfa Düz Kas Aktin

AUA : Amerika Üroloji Derneği

cGMP : *Cyclic Guanosine Monophosphate*

CCH : Kollajenaz *Clostridium Histolyticum*

DH : *Dupuytren* Hastalığı

DHP : Dihidropiridin

DM : Diyabetes Mellitus

EAU : Avrupa Üroloji Birliği

ECM : Ekstraselüler matriks

ED : Erektil disfonksiyon

ESWT : Ekstrakoporeal Şok Dalga Tedavisi

FDA: : Gıda ve İlaç Dairesi

FGF : *Fibroblast Growth Factor*

GDF : *Growth Derivating Factors*

HT : Hipertansiyon

HL : Hiperlipidemi

HSP : *Heat Shock Protein*

IL : İnterlökin

İİEF : International Index of Erectile Function

İMPRESS : Maksimal Peyronie'nin Azaltma Etkinliği ve Güvenlik Çalışmaları için Araştırma

iNOS : *Inducible Nitric Oxide Synthases*

lrhSOD : Lipozomal Rekombinant İnsan Süperoksit Dismutaz

MDP : Matriks metalloproteinaz

MoST : Modifiye Sliding Tekniği

MuST : Multiple Slit Tekniği

NF-κB : *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B cells*

NO : Nitrik Oksit

PAİ : *Plasminogen activator inhibitör*

PDE 5 **:** Fosfodiesteraz Tip 5

PDGF **:** International Index of Erectile Function

PDQ **:** Peyronie Disease Questionnaire

PEG **:** Plak Eksizyonu ve Greftleme

PH **:** Peyronie Hastalığı

PIG **:** Plak İnsizyonu ve Greftleme

PPİ **:** Penil Protez İmplantasyonu

ROS **:** Reactive Oxygen Species

SPSS **:** Statistical Package for Social Sciences

TA **:** Tunica Albuginea

TGF-β **:** *Transforming Growth Factor Beta*

TNF **:** Tumour Necrosis Factor

TIMPs **:** *Tissue Inhitors of Metalloproteinases*

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hasta yönetim algoritması 56
Şekil 4.1. Greft materyaline göre operasyon sürelerinin çoklu grup karşılaştırılması 67
Şekil 4.2. Greft materyaline göre his kaybının çoklu grup karşılaştırması 72
Şekil 4.3. Greft materyaline göre penil uzunluk kaybının çoklu grup karşılaştırması 73

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Penisin yüzeyel arter ve venleri 6
Resim 2.2. Penisin arterleri 6
Resim 2.3. Penisin arter ve venleri 7
Resim 2.4. Penisin venöz drenaj sistemi (yüzeyel, orta ve derin venler) 8
Resim 2.5. Penisin somatik innervasyonu 9
Resim 2.6. Penisin otonom innervasyonu 9
Resim 2.7. Essed-Schroeder tekniği ile Peyronie onarımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır) 44
Resim 2.8. Artifisyel ereksiyon sonrası elde edilen menteşe etkisi (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır) 46
Resim 2.9. Otolog safen ven grefti ile Peyronie onarımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır) 48
Resim 2.10. Domuz perikard ekstraselüler matriks grefti ile Peyronie onarımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)..... 49
Resim 2.11. Penis sağ lateralinde yer alan 4cm boyutundaki Peyronie plak eksizyonu sonrası oluşan defektin sığır perikard ekstraselüler matriks grefti ile onarımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)..... 50
Resim 2.12. Kompleks penil kurvatürde plikasyon ve greftleme tekniklerinin kombine kullanımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)..... 51
Resim 2.13. Kavernöz sakkülasyon ve imbrikasyon sutürü (Kayıgil tekniği) (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır) 52
Resim 2.14. Penil Protez İmplantasyonu (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)..... 53
Resim 2.15. Peyronie onarımı + Penil revaskularizasyon operasyonu (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır) 54
Resim 2.16. Modifiye Sliding Teknik (MoST) (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır) 54
Resim 2.17. Penil dissasembly tekniği (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)..... 55
Resim 3.1. Ventral plak olan hastada üretra diseksiyonu (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır) 60

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Peyronie onarımında kullanılan greft materyalleri..... 47
Tablo 2.2. Avrupa Üroloji Derneği Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu Önerileri [204]..... 55
Tablo 4.1. Gruplara göre demografik veriler..... 63
Tablo 4.2.Eşlik eden hastalık ve komorbiditeler..... 64
Tablo 4.3. Preoparatif ve postoperatif İİEF-5 skorları, greft boyutu (milimetre kare), operasyon süresi (dakika)..... 67
Tablo 4.4. Peroperatif değerlendirme ve teknikler..... 69
Tablo 4.5. Postoperatif komplikasyonlar..... 71
Tablo 4.6. Gruplara göre postoperatif his kaybı (gün) ve penil uzunluk kaybı (mm)..... 72
Tablo 4.7. Penil kurvatür derecesi ile his kaybı (gün) ve penil uzunluk kaybı (mm) ilişkisi..... 74

1. GİRİŞ

Peyronie Hastalığı (PH), penis ağrısı, peniste eğrilik ve cinsel işlev bozukluğu ile karakterize bir yara iyileşme bozukluğu olarak bilinmektedir. İlk olarak Francois Gigot de la Peyronie 1743 yılında tedavisi üzerinden tanımlanmıştır. PH'de temel sorun tunika albuginea ilişkili travma sonucunda gelişen anormal yara iyileşmesi olarak tanımlanmıştır. PH'deki yara iyileşmesi bozukluğun en önemli özelliklerinden birisi, hasar oluştuktan sonra normal yeniden yapılanma/iyileşme sürecinin gerçekleşmemesi nedeniyle hasar devam ederek kalıcı deformite oluşmasıdır. PH'de skar gelişimi, PH' nin temel mekanizmalarının yanı sıra miyofibroblast aktivitesinin ve doku inhibitörlerinin düzenlenmesindeki bozukluklar nedeniyle anormal hücre dışı matris üretiminden kaynaklanmaktadır. Kişisel farklılıklar, ailede PH öyküsü olması ve *Dupuytren* kontraktürleri arasında genetik yatkınlığı düşündüren bir bağlantı bulunmaktadır.

Peyronie Hastalığı'nın evreleri genel olarak aktif (akut) faz ve stabil (kronik) faz olarak ikiye ayrılmaktadır. Aktif faz, değişken penil ağrı ve ilerleyici penil deformite ile karakterize iken kronik faz genellikle deformitenin stabilizasyonu ve ağrılı ereksiyonun ortadan kalkması ile karakterizedir. Günümüzde kronik PH'ye geçişi karakterize eden kesin olarak üzerinde anlaşmaya varılmış kriterler bulunmamaktadır. Pek çok hekim, PH'nin en az 12 ay boyunca mevcut olduğunu ve 3-6 aylık devamlılık ile stabil olduğunu düşünmektedir ancak şiddetli ağrı nadiren akut evreden sonra da devam etmektedir.

Peyronie Hastalığı, herhangi bir yaşta ortaya çıkabileceği gibi, tipik olarak yaşamın beşinci ile altıncı on yılında ortaya çıkmaktadır. Yapılan popülasyon temelli çalışmalarda insidansının %9 kadar yükselebileceğini ve diyabetes mellitus öyküsü olan veya radikal prostatektomi uygulanan hastalarda sıklığının anlamlı ölçüde artabileceği bildirilmiştir.

Peyronie Hastalığı'nın, cinsel işlev bozukluğuna ek olarak, erkek ve cinsel partneri için yaşam kalitesi ve psikolojik iyilik üzerinde de önemli bir etkisi bulunmaktadır.

PH'nin patofizyolojisinin yeterince anlaşılamaması nedeniyle hastalığın başlaması ve ilerlemesini önlenmeye yönelik tedavi seçeneklerinde yeterince yol alınamamıştır. Skar oluşum sürecini tersine çevirmek için bilinen güvenilir bir tedavi seçeneği olmadığı gerçeği ile birlikte, PH tedavi etmek için zorlu bir yara iyileşme süreci bozukluğudur. Günümüzde PH'ye yönelik hekimler arasında artan farkındalık ve tedavi seçeneklerinin mevcudiyetinin bir sonucu olarak üroloji poliklinik pratiklerinde PH ile sıklıkla karşılaşılmaktadır ve cerrahi tedavi seçeneklerinin uygulanması ile elde edilen başarılı sonuçlar ile tedaviye başvuran hasta sayısının muhtemelen artacağı öngörülmektedir.

Peyronie Hastalığı ile ilişkili deformiteyi en hızlı ve güvenilir şekilde düzeltmek için cerrahi altın standart tedavi olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda Peyronie Hastalığı'nın greft ile cerrahi tedavisinde otolog venöz greft, domuz perikard ekstraselüler matrix grefti, domuz intestinal submukozal esktraselüler kollajen matrix grefti ve sığır perikard ekstraselüler matriks greftin kullanımının kısa ve uzun dönem seksüel sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Penis iki korpus kavernosum, bir korpus spongiosum ve bir üretradan oluşmaktadır. Dıştan içe doğru penis üzerindeki tabakalar deri, Dartos fasyası, Buck fasyası ve tunika albuginea olarak sıralanmaktadır. Penis derisi, koyu renkli, salgı bezi ve kıl kökü içermeyen elastik yapılı bir dokudur; yalnızca korona tabanında içerisinde smegma bulunan salgı bezleri bulunmaktadır. Penis derisi distalde korona seviyesinden itibaren glans penisin üzerine sarılarak prepisyumu oluşturmaktadır. Penis derisinin damarları eksternal pudental arterden kaynaklanan yüzeyel penil arter (ventrolateral ve dorsolateral dallar) ve safen vene dökülen yüzeyel penil venden (ventrolateral ve dorsolateral dallar) oluşmaktadır. Bu damarlar, Dartos tabakası üzerinde longitudinal olarak uzanmakta ve kendi aralarında çok sayıda anastomoz yapmaktadırlar. Penis derisi hareketli olmasından dolayı vasküler pedikül üzerinde kolayca yer değiştirbilme olanağı sağlamakta ve üretra cerrahisinde bazı cerrahlar tarafından flep olarak kullanılmaktadır. Glans penis derisi altındaki tunikaya sıkıca bağlı olduğundan hareket etmemektedir. Cilt altında Dartos fasyasının Buck fasyası ile zayıf bağlantısı bulunmakta ve bu zayıf bağlantılar cinsel ilişki sırasında Dartos fasyasının, Buck fasyası üzerinden kaymasına izin vermektedir.

Buck fasyası dorsalde her iki korpus kavernosumu, ventralde ise korpus spongiosumu sarmaktadır. Buck fasyasının proksimal lifleri rektus kası kılıfının lifleri ile birleşerek fundiform ligamenti, distal lifleri pubisten gelen lifler ile birleşerek suspansor ligamaneti oluşturmaktadır. Penis distalinde koronada glans penisin tabanı ile birleşen Buck fasyası travma sonrası oluşan korpus kavernosum yırtıklarında hematomu penis şaftında lokalize etmektedir [1].

Tunika albuginea, ağırlıklı olarak kollajenden oluşan, penise elastikiyet, sertlik, güç ve dayanıklılık sağlayan bir bağ dokusudur. Tunika albuginea, iç yapısı sirküler, dış yapısı longitudinal lifler olmak üzere kollajen ve elastin lifler içeren iki tabakadan oluşmaktadır [2, 3]. Tunika albugenia düzensiz yapıda bulunan kollajen ve elastin lifler içermektedir [4]. İçerisindeki kollajen ve elastin lifler kılıfın güçlü ve elastik yapısını sağlamaktadır. İç tabaka daha ince ve sirküler yerleşimli kollajen liflerden oluşmaktadır. İç tabakadaki kollajen lifler kavernozal cisimleri

sarmalayarak her iki kavernozal cisim arasında kalınlaşarak birleşmekte ve median septumu oluşturmaktadır. Dış tabaka daha kalın ve longitudinal yerleşimli kollajen liflerden oluşmaktadır. Dış tabakadaki kollajen lifler, glans penisten proksimal krusa kadar uzanarak saat 5 ve 7 hizaları dışında inferior pubik ramusa yapışmaktadır. Bu nedenle de komplet bir tabaka oluşturamamaktadır. Tunika albugineanın dayanıklılığı ve kalınlığı lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Tunika albugineanın kalınlığı saat 5 ve 7 hizasında 0.8 mm, saat 3 ve 9 hizasında 1.2 mm iken saat 11 ve 1 hizasında 2.2 mm'dir. İki tabakalı yapı dorsal ve lateralde daha belirgindir. Ventralde özellikle longitudinal liflerin azalmasına bağlı olarak, tek tabakalı yapıya dönüşmektedir. Saat 5 ve 7 arasında yer alan ventral bölge tunika albugineanın en dayanıksız bölgesini oluşturmaktadır. Ventral bölgede yer alan korpus spongiozum, spongioz erektil dokuların bulunduğu korpus kavernozuma benzer bir histolojik yapıdan oluşmaktadır, fakat bu erektil doku ereksiyona destek sağlamamaktadır. Korpus spongozumdaki basınçlar, korpus kavernozumdakinin 1/2 veya 1/3'ü kadardır ve basıncın korpus kavernosuma göre düşük olması ejakülasyon sırasında üretral obstrüksiyon gelişimini engellemektedir [5].

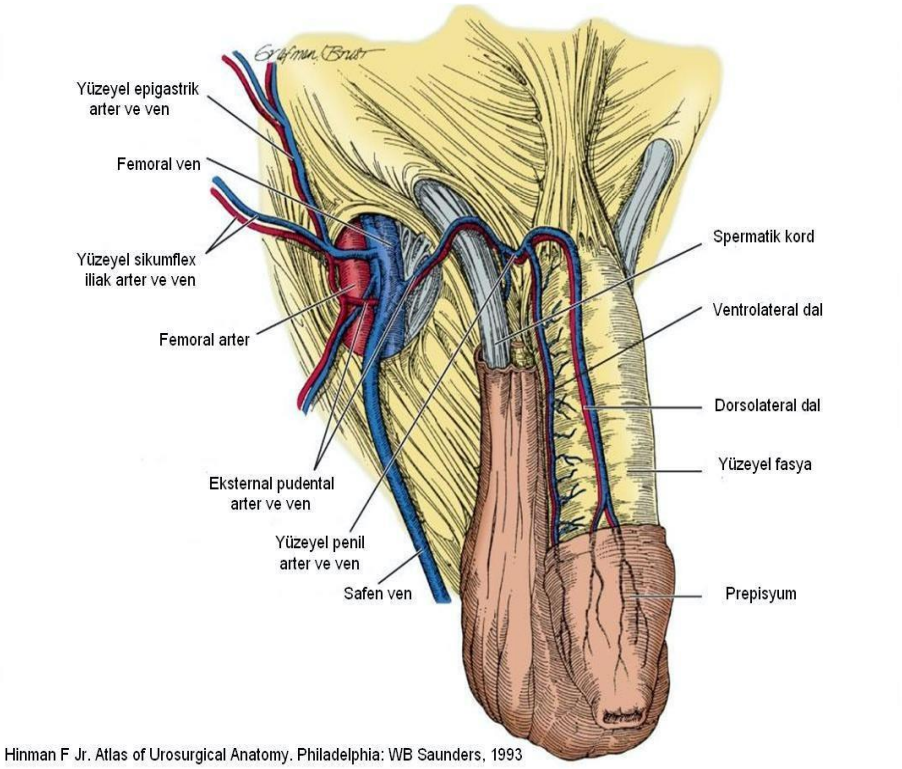
Tunika albugineanın ikinci temel yapısı olan elastik lifler, kollajen liflerin üzerine oturacağı düzensiz kafesler oluşturmaktadır. Elastik lifler ışık mikroskobunda tipik ondülan görüntü vermektedir. Elastik lifler boylarının %150'sine kadar uzayabilme özellikleri sayesinde tunika albugineanın kompliyansını sağlamaktadırlar [6]. Tunika albugineanın yapısında bulunan elastin liflerin azalması ya da yapısının bozulması, sirküler ya da longitüdinal tabakaların yapısal düzensizliklerine neden olarak ereksiyon sırasında meydana gelebilecek penil deformitelere ve erektil disfonksiyona yol açabilmektedir. Ayrıca, tunika albugineanın hasarı, bölgesel deformitelere neden olmasının yanı sıra subtunikal venüllerden kaçak oluşmasına da neden olabilmektedir [7].

Korpus kavernosumlar proksimalde iskiopubik ramusun altında ayrı olarak bulunur ve penil hilum seviyesinde birleşerek penil şaftı oluşturmaktadır. Korpus kavernozumlar bir septumla birbirinden ayrılmaktadırlar. Septumun distal bölgedeki gevşek yapısı nedeniyle her iki korpus kavernozum içerisindeki vasküler yapılar birbirleri ile sürekli temas halindedirler. Korpus kavernosum tunika albugineadan

uzanan sütun şeklindeki lifler, kavernozal fibröz ağ, periarterial ve perinöral fibröz kılıflardan oluşan fibröz bir iskelet yapısına sahiptir [8].

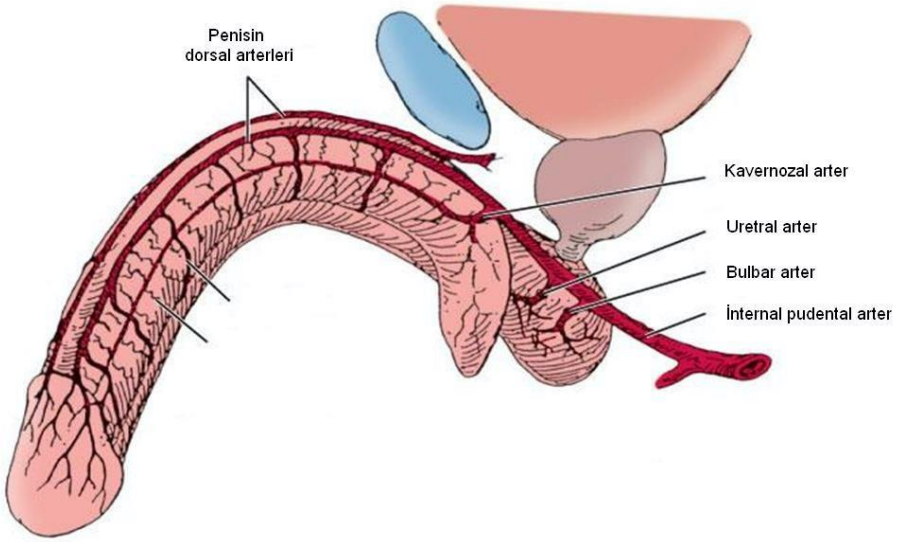
Penisin arteriyel sistemi yüzeyel ve derin arterler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Eksternal pudental arter, dorsolateral ve ventrolateral penil arter olmak üzere iki dala ayrılarak penis cildini beslemektedir. (Resim 2.1) İnternal pudental arter, hipogastrik arterden ayrılarak penisin ana arterini oluşturmaktadır. Nadiren obturator arter ya da diğer pelvik arterlerden kaynaklanan aksesuar pudental arter de penisi beslemektedir. İnternal pudental arter, sakrospinal ligament altından geçtikten sonra perineal ve penil dal olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Penil arter, Alcock kanalında seyrettikten sonra perineal membranın üzerinden bulboüretral arter, kavernozal arter ve dorsal arter olmak üç dala ayrılmaktadır [9]. (Resim 2.2)

Bulboüretral arterler perineal membranı geçerek korpus spongiozuma posterolateral kenardan girerek korpus spongiozum, üretra, ve glansı beslemektedir. Kavernozal arterler iki kruranın birleştiği noktadan korpus kavernozuma girerek proksimale doğru ilerledikçe korporal yapıların medialine doğru uzanarak seyrettiği bölgeyi beslerken distalde helisin arterlere dönüşerek trabekülaları beslemektedir. Dorsal penil arter pubis ve penisin krusları arasından geçerek Buck fasyası içinde ikiye dallanıp peniste saat 11 ve 1 pozisyonunda dorsal sinirlerin mediali boyunca yayılmakta ve sirkumfleks arteri oluşturarak penisin yüzeyel yapılarını ve korpus kavernozumu beslemektedir. Nadiren dorsal penil arter normalin dışında penil şaft boyunca kavernozal dokuları çoklu dallarla beslemektedir. Aynı zamanda pelvik bölge arterleri arasında çok sayıda damar anastamozları bulunabilir ve normalden farklı olarak her iki korporeal yapı tek taraftan beslenebilir [10].



Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia: WB Saunders, 1993

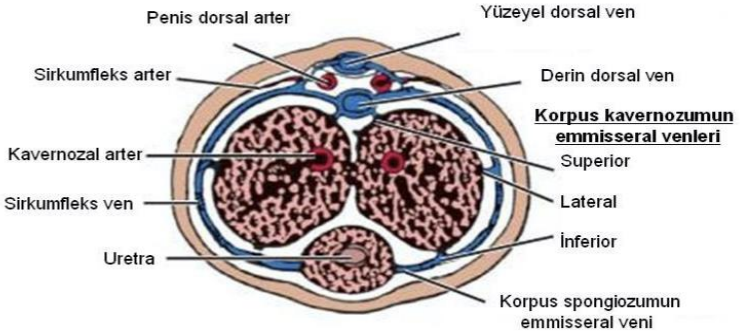
Resim 2.1. Penisin yüzeyel arter ve venleri



Redman JF. Anatomy of the genitourinary system. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds). Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1991, pp. 3-62

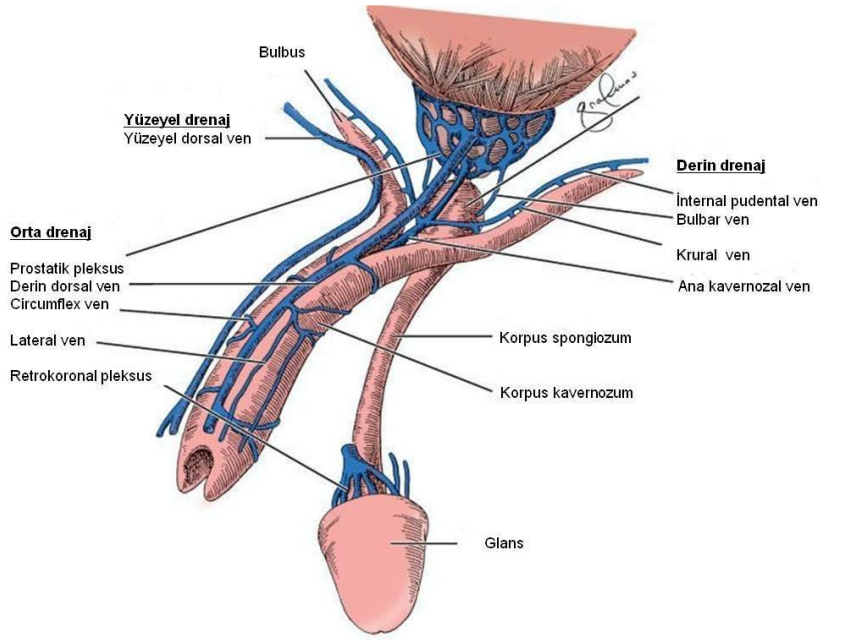
Resim 2.2. Penisin arterleri

Hinman tarafından tariflenen penis venöz drenajı yüzeyel, orta ve derin olmak üzere üç seviyede gerçekleşmektedir. Buck fasyasının hemen üzerinde uzanan yüzeyel venöz sistem genel olarak penis derisinin venöz drenajını sağlamakta ve buna ek olarak derin dorsal venle de anastomoz yapabilmektedir. Yüzeyel venöz sistem safen vene dökülürken, derin dorsal ve sirkumfleks venler intermediate sistemi oluşturmaktadır. (Resim 2.1) Kavernozal trabeküller, korpus kavernozum dış yüzeyinden ve tunika albugineanın hemen altından bağlantılarla subtunikal venüllere drene olmaktadır. Bu venüller, tunika albugineayı enine çaprazlayan ve tunika albugineanın dış yüzeyindeki sirkümfleks venlere drene olan emisser venleri oluşturmaktadırlar. (Resim 2.3) Sirkümfleks venler, penis şaftında Buck fasyası altında penil dorsal arterin lateral komşuluğunda ilerleyerek derin dorsal vende sonlanmaktadır. Infrapubik bölgede derin dorsal ven genellikle pelvik preprostatik venöz pleksusa veya nadiren internal pudendal vene drene olan tek bir daldan oluşmaktadır. Derin penil drenaj sistemi kavernöz dokunun daha derindeki tabakalarını drene eden kavernozal, bulbar ve krural venlerden oluşmaktadır. Kavernozal venler, derin infrapubik bölgede direk olarak pelvik pleksusa veya derin dorsal vene drene olan, infrapubik kavernoz dokudan köken alan emisser venlerden oluşmaktadır. Krural venler, genellikle internal pudendal ven veya pelvik pleksusa drene olan kavernoz doku kruslarının ön-arka lateral yüzlerinden köken alan emisser venlerden oluşmaktadır. (Resim 2.4) [11]



Redman JF. Anatomy of the genitourinary system. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds). Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1991, pp. 3-62

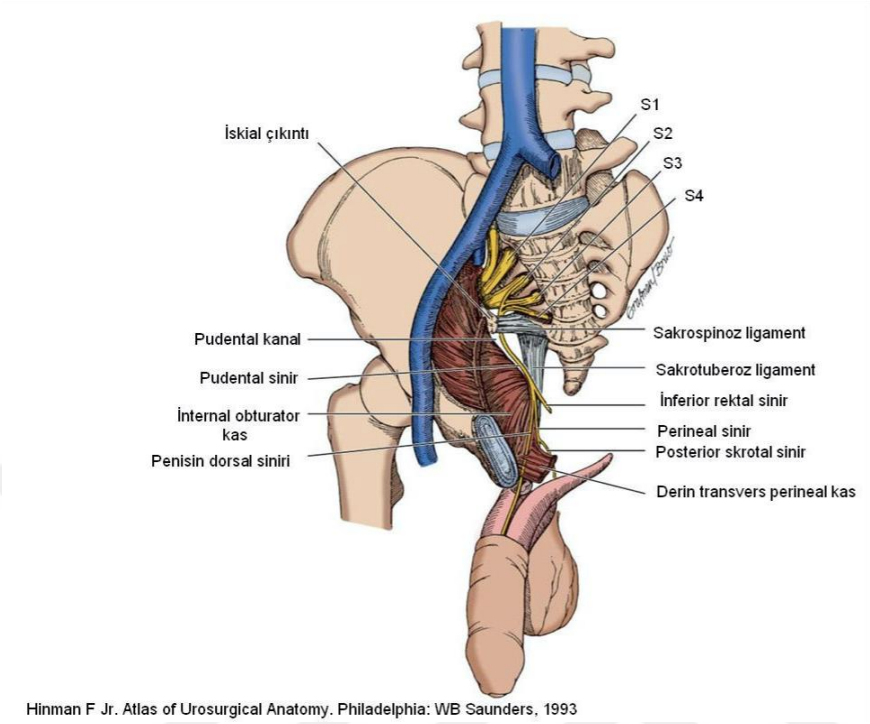
Resim 2.3. Penisin arter ve venleri



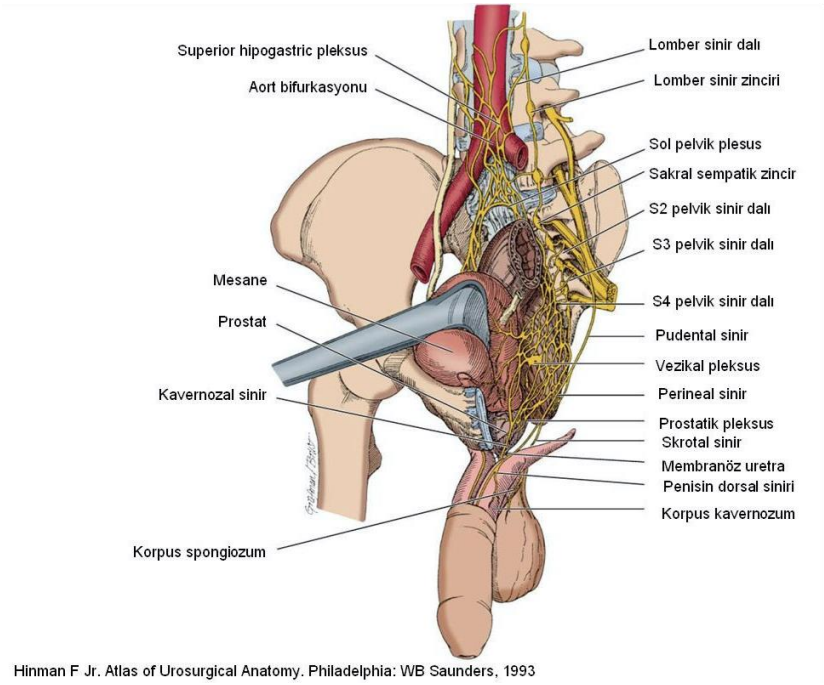
Resim 2.4. Penisin venöz drenaj sistemi (yüzeyel, orta ve derin venler)

Penisin innervasyonu hem otonom hem de somatik sinir sistemi aracılığı ile gerçekleşmektedir. Pudental sinir, S2-4 duysal nükleuslardan çıkan somotosensoriyal liflerden kaynaklanır ve penisin dorsal siniri, perineal sinir ve inferior rektal sinir olmak üzere üç dala ayrılmaktadır. (Resim 2.5) Penisin dorsal siniri, penisin dorsal yüzü ve glansı innerve etmekte ve penisin duysal innervasyonunu sağlamaktadır. Perineal sinir, penisin ventral yüzü ve glansı innerve etmektedir. İlioinguinal sinir ise penis kökünün cildini innerve etmektedir. Pudental sinirin somatik lifleri yanı sıra otonom lifleri de bulunmaktadır. Pudental sinirin otonom lifleri tarafından İskiokavernozal kaslar ve bulbospongioz kaslar innerve edilmektedir. Otonom lifler sempatik ve parasempatik lifler olarak ikiye ayrılmaktadır. Sempatik sinirler L1-2 seviyesinden çıkıp, retroperitoneal alanda ilerledikten sonra aort bifurkasyonun civarında yoğunlaşarak superior hipogastrik pleksusu oluşturmaktadır. Hipogastrik pleksustan itibaren sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılmakta, pelvise doğru ilerleyen sempatik dallar, rektum kenarında pelvik pleksusu (inferior hipogastrik pleksus) meydana getirmektedir. S2-4'den çıkan sempatik ve parasempatik lifler de pelvik pleksusa dal vermektedirler. Pelvik pleksusun devamı olan prostatik pleksustan çıkan lifler ise kavernozal sinir adını almaktadır. (Resim 2.6) Üretra ve rektum arasında seyreden kavernozal sinir, ürogenital diyaframı üretral sfinkterin 4-7

mm uzağından delerek penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernosumların dorsomedialinden kavernoz doku içerisine girmektedirler [11].



Resim 2.5. Penisin somatik innervasyonu



Resim 2.6. Penisin otonom innervasyonu

Peyronie Hastalığı (PH) önceleri induratio penis plastica olarak bilinmekteyken ilk olarak 1743 yılında Francois Gigot de la Peyronie tarafından yayınlanan hastalığı tanımlayarak tedavi sunan bir makale sonrasında Francois Gigot de la Peyronie adıyla anılmaya başlanmıştır [12]. Ancak bu tarihten daha önce 13. Yüzyılda Guilielmus de Saliceto ve 15. Yüzyılda Gabriele Falloppio tarafından penisteki bu anormallik rapor edilmiştir [13]. PH günümüzde cinsel aktivite sonrası tunika albuginea da gelişen bir hasarlanma sonrası meydana gelen anormal yara iyileşmesi sonucunda oluşan skar dokusu olarak kabul edilmektedir [14, 15]. Ortaya çıkan skar dokusu veya plak elastik olmadığından kurvatür, indentasyon, hinge, penil kısalma, kum saati deformitesi gibi penis deformiteleri ile sonuçlanmakta ve sıklıkla erektil disfonksiyon (ED) penil deformitelere eşlik etmektedir. PH'deki yara iyileşmesi bozukluğun en önemli özelliklerinden birisi, hasar oluştuktan sonra normal yeniden yapılanma/iyileşme sürecinin gerçekleşmemesi nedeniyle hasar devam ederek kalıcı deformite oluşmasıdır [16]. PH'nin patofizyolojisinin yeterince anlaşılamaması nedeniyle hastalığın başlaması ve ilerlemesini önlenmeye yönelik tedavi seçeneklerinde yeterince yol alınamamıştır. Skar oluşum sürecini tersine çevirmek için bilinen güvenilir bir tedavi seçeneği olmadığı gerçeği ile birlikte, PH tedavi etmek için zorlu bir yara iyileşme süreci bozukluğudur.

Peyronie Hastalığı hakkında oluşturulmuş birden fazla yanlış kavram bulunmaktadır. Bu kavram yanılgılarının birçoğu PH'li erkeklerin uygun değerlendirmesini ve erken tedavisini tehlikeye atmaktadır. [17]. Ortaya atılan yanlış kavramlar PH'nin nadir bir hastalık olduğunu göstermektedir ancak belirtilenin tam tersine, PH prevalansının %3 ile %20 arasında olduğu bilinmekte; diabetes mellitus ve erektil disfonksiyonu olan hasta popülasyonlarında prevalansı daha da yüksek olarak izlenmektedir [18]. Bir diğer yanlış kanı da PH'nin kendiliğinden düzelme ihtimalinin mümkün olması düşüncesidir. Yanlış kavramlar neticesinde hastalara, genellikle hekimleri tarafından, hastalığın akut fazında hiçbir şey yapılamayacağı ve tedaviye başlanmadan önce 6 ay ile 1 yıl süresince beklemenin gerekli olduğu, çünkü hastalık sürecinin gerilemesi için bir şans olduğu söylenilmektedir. Hastalığın doğal seyrini inceleyen birden fazla çalışmada tam spontan gerileme son derece nadirdir ve hastalığın başlangıcından sonraki ilk 12 ile 18 ay içerisinde tedavi yapılmazsa hastaların %50'sinde deformitenin kötüleşeceği gösterilmiştir [19]. Bir diğer yanlış kanı da PH'nin yalnız orta yaş erkeklerin hastalığı olduğu düşüncesidir. PH'nin genç

yaşladan 70'li yaşların sonlarına kadar tüm yaş gruplarında olabileceği bir çok çalışmada gösterilmiştir [20]. Hastalık sürecinin orta yaşlı erkeklerde neden daha sık gerçekleştiği bilinmemekle birlikte mevcut teoriler yaşlanan tunika albugineanın hastalığa duyarlı erkeklerde hasarlanmaya daha yatkın olduğunu ve anormal yara iyileşme sürecini aktive ettiğini düşündürmektedir [14, 21].

Peyronie Hastalığı, skar dokusunun büyüyebildiği, ilerleyici deformite ve ağrı ile sonuçlanan aktif evrelerden geçerek oluşan bir hastalık gibi görünmektedir; ancak PH bir kez stabilize olduktan sonra, genellikle daha fazla ilerleme olmamaktadır.

2.1. Hastalığın Doğal Seyri

Peyronie Hastalığı'nın doğal seyrinin anlaşılması hastalara danışmanlık ve tedavi seçeneklerini doğru bir şekilde sunmak için oldukça önemlidir. PH'nin iki fazı vardır. Genellikle ağrılı ereksiyon ve değişken penis deformitesi ile ilişkili aktif (akut) faz ve deformitenin stabilizasyonu ve ağrılı ereksiyonun ortadan kalkması ile karakterize, aktif (akut) fazı takip eden stabil (kronik) fazdır [12]. Skar oluşum süreci başladıktan sonra, deformitenin gittikçe artacağı düşünülebilir; ancak hastaların %20 kadarında 90 dereceye kadar çıkabilen ani bir deformite başlangıcı yaşayacağı belirtilmiştir [13].

Peyronie Hastalığı'nın bazı hastalarda tamamen spontan gerileyebileceği bildirilmiştir, ancak muhtemelen yanlış bir kanıdır. Penil travma sonrasında bazı hastaların lokal inflamatuar sürece sekonder kalıcı eğrilik geliştirmeleri daha olası bir durumdur. Bu hastaların bir kısmında skar oluşmadan inflamasyonun gerilemesiyle PH gelişmeyebilir ancak yavaş yara iyileşmesi süreci nedeniyle yeniden yapılanma normal yara iyileşme sürecinden daha uzun zaman almaktadır [13]. Hastalığın spontan gerilemesi çeşitli, çağdaş, doğal seyir çalışmaları ile incelenmiştir. Yapılan çalışmalar, hastaların en fazla %13'ünün tedavi edilmediğinde, hastalık sürecinin başlangıcından sonraki ilk 12 ile 18 ay içerisinde, deformitelerinde bir iyileşme olmayacağını göstermektedir [14]. Doğal hastalık seyrini inceleyen bir anket çalışmasında ise tek bir kurumda PH için enjeksiyon dışı ve cerrahi olmayan tedavileri alan 126 erkek hastanın %18' inin penil ağrılarının düzeldiğini, %64' ünün penil ağrılarının azaldığını ancak sadece %16' sının eğriliklerinin düzeldiğini

belirttiği bildirimiştir [15]. Hatırlanması gereken kilit nokta, PH'nin tamamen kendiliğinden çözülmesinin nadir görülen bir durum olduğudur.

2.2. Epidemiyoloji

Peyronie Hastalığı insidansı, taranmış nüfusa bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir ve en güncel çalışmalar hastalık insidansının %3 ile %9 arasında olduğunu belirtmektedir. PH'nın başlangıç pik yaşı 50' li yaşların başı olarak bilinmektedir [16]. PH önceleri kuzey Avrupa kökenli beyaz erkeklerin hastalığı olarak düşünülmüş olsa da günümüzde her kökenden erkekte PH gelişebileceği kabul edilmektedir. PH konusunda uzman hekimlerin bulunup/bulunmamasından ve hekimlerin PH hakkında değişken bilgi düzeylerinden; erkeklerin cinsel işlevlerindeki değişiklikler hakkında bir sağlık kuruluşuyla bilgi paylaşmalarının az/çok olmasından ve cinsel işlevdeki kültürel farklılıklardan kaynaklanaklandığı düşünülen, popülasyonlar arasında hastalığın tanınması ve raporlanmasında farklılıklar görülebilmektedir [17, 18]. Japonya'da yapılan rutin bir sağlık kontrolü geçiren 1090 erkek ile yapılan bir çalışmada sağlıklı erkeklerde PH insidansı % 0.6, bildirilen insidansa göre oldukça düşük olduğu değerlendirilmiştir [19]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde yapılan web tabanlı, 18 yaşından büyük 16.000 rastgele seçilmiş erkek ile yapılan, PH'nin semptomları, tanı veya tedavisini bildirdikleri geniş bir anket çalışmasında, katılımcıların sadece % 0,5 ile % 0,8' inin PH tanısı aldığı ve/veya tedavi edildiği ancak % 13' ünün penis deformitesi veya palpabl plak gibi PH semptomlarının olduğunu saptanmıştır [20]. ABD' de 7711 erkek ile yapılan, popülasyon temelli, farklı bir çalışmada da benzer şekilde, PH tanısı alan erkeklerin % 0.7 oranında olduğu ancak katılımcıların % 11'inde muhtemelen bir doktor tarafından tanı almamasına rağmen PH kaynaklı semptomların saptandığı bildirilmiştir [16]. Popülasyon temelli çalışmaların her ikisinde de PH ilişkili semptomlar insidansın üstünde saptanmasına rağmen erkeklerin sadece küçük bir kısmının tıbbi tanısının olduğu gösterilmektedir. Hastaların PH semptomlarını önemli bir şikayet olarak görmemesi ve/veya PH bulgu ve belirtilerini hekim ile paylaşmaktan utanç duyması nedeniyle tanı almalarının zorlaşmış olduğu düşünülmektedir. PH prevalansı, diyabetes mellitus ve ürolitiyazis gibi toplumlarda sık görülen hastalıklardan daha fazla olmasa da, her ikisinin de

genel popülasyonun %3 ile %4' ünde mevcut olduğunu gösteren eşdeğer çalışmalar bulunmaktadır [21]. Semptomatik PH insidansının tıbbi yardım alma eğiliminin artması, internette bilgi arayan kişilerin farkındalığının artması veya ED için farmakolojik tedavilerin (örn. fosfodiesteraz inhibitörleri, intrakavernosal enjektabl ajanlar) kullanımının artması ile yükselebileceği düşünülmektedir [22]. diyabetes mellitus gibi ED'ye neden olabilecek sebepler nedeniyle fark edilmeyen deformiteler, fosfodiesteraz inhibitörü kullanımı sonrasında kişinin fark edebileceği duruma gelebilmektedir. Günümüz bilgileri ile fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri kullanımının PH gelişimine doğrudan katkı sağladığı veya mevcut PH'yi kötüleştirdiğine yönelik herhangi bir görüş bulunmamaktadır ek olarak in vitro ve hayvan modeli çalışmalarında PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile artan nitrik oksit (NO) seviyelerinin antifibrotik etkisinin PH hastaları için faydalı olabileceği ileri sürülmektedir [23-25]. ED tedavisinde kullanılan intrakavernosal enjeksiyon tedavisi ve vakum cihazları da bir PH nedeni olarak belirtilse de [26, 27], bu tedaviler cinsel ilişki için yeterli ereksiyonu sağlamaya yardımcı olduğundan cinsel ilişki esnasında rijid penisin PH sürecini aktive edebilecek travmaları yaşama olasılığını artırması ile daha ilişkili olabileceği düşünülmektedir.Ayrıca önceden de belirtildiği gibi, ED tedavileri peniste yeterli rijidite sağlanamadığı için tanınamayan PH'nin fark edilebilir olmasını sağlayabilmektedir. Bugüne kadar, beta-blokerler veya fenitoin gibi herhangi bir ilacın PH'ye neden olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

2.3. Peyroni Hastalığı ile İlişkili Durumlar

2.3.1. Yaşlanma

Peyronie Hastalığı en sık yaşamın beşinci dekadında teşhis edilmektedir. Görülme sıklığı 30-49 yaş arası doğrusal bir şekilde artarken, 50 yaş ve sonrasında katlanarak artmaktadır [21]. Prostat kanseri taraması yapılan, ortalama yaşın 68 olduğu bir popülasyon tabanlı çalışmada PH prevalansının %8,9 oranında arttığı gösterilmiştir [28]. PH genç erkeklerde de görülebilmektedir, 40 yaşından önce PH akut evrede ortaya çıkabilmekte ve hızlı başlangıçlı penil deformite ve ağrılı

ereksiyon gelişebilmektedir [29]. Yapılan çalışmalarda, PH' li erkeklerin yaklaşık %10'unun 40 yaşından küçük olduğu gösterilmiştir [30]. Ortalama yaşın 18 olduğu, 10 yıllık takip sonrası PH tanısı alan, 32 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %16' sında öncül travma olduğu, %37'sinda izlemde ED geliştiği, %94' ünde yüksek düzeyde strese sahip olduğu ve %34' ünün anksiyete veya duygudurum bozukluğu için tedavi aldığı bildirilmiştir [31]. Yaşla birlikte, PH'de artan sıklık, yine yaşla birlikte artan hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus ve düşük testosteron gibi ED gelişimine katkıda bulunan komorbid koşulların da artması sonucunda ortaya çıkan zayıflamış erektil durum ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hipotez olarak yaşlanma nedeniyle dokuların elastikiyetini kaybetmesi ve komorbid nedenlerle zayıflamış erektil durumun penisin travmalardan hasar görme riskini arttırdığı öne sürülmektedir.

2.3.2. Diabetes Mellitus

Günümüzde güncelliğini koruyan çalışmalarda diyabetes mellitus ve PH'nin birlikte görülme sıklığının arttığı gösterilmiş, PH'li erkeklerde diyabetes mellitus prevalansının genel popülasyona göre çok daha yüksek oranda olduğu ve %33,2'ye kadar arttığı bildirilmiştir [26, 32]. Ayrıca, diyabetes mellitus hastaları içerisinde de PH prevalansının genel nüfusa göre arttığı, taranmakta olan özel popülasyona bağlı olarak %8,1 ile %20,3 arasında olduğu gösterilmiştir [17, 33, 34]. Bu durum seçilen popülasyon, etnik köken ve referans değerlerin farklılığından kaynaklanabileceği gibi hekimlerin tecrübe farklılığından da kaynaklanabilmektedir. diyabetes mellitus ve kötü glikoz kontrolünün uzun sürede PH sürecini, deformite ve eğrilik gelişimini hızlandırarak, erektil fonksiyon süresini kısaltarak PH şiddetini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir [33, 35]. Yapılan küçük bir retrospektif çalışmada, altta yatan diyabetes mellitus tedavi edildikçe plak boyutunun ve ağrının azalabileceği ileri sürülmüştür [36].

Peyronie Hastalığı ve diyabetes mellitus arasındaki belirgin ilişkiye yönelik diğer bir teori de, diyabetes mellitus hastası erkeklerin ED için daha yüksek risk altında olduğudur; yeterince rijid olamayan penis ileri geri eğilerek, potansiyel olarak doku-yorgunluk tipi hasarlanma ile sonuçlanmakta ve skar oluşumunu aktive ederek

cinsel ilişki sırasında yaralanmaya yatkınlık yaratmaktadır [37]. Ortaya atıan farklı bir teori ise diyabetes mellitusa sekonder gelişen, yara iyileşmesinde normal remodellinge daha az eğilimli hale getiren kollajen çapraz bağlanmasının artması nedeniyle doku esneklik ve uyumunun azalmasıdır [38].

2.3.3. Erektil Disfonksiyon

Erektil disfonksiyon genel popülasyona göre PH'li erkeklerde daha yaygın görülmektedir [39]. PH'li erkeklerde ED prevalansının %37 ile %58 arasında olduğu bildirilmiştir [40]. PH ve ED'li 76 erkek ile yapılan dupleks ultrason çalışmasında %36 hastada penil arteriyel yetmezlik olduğu ve %59 hastada ED nedeni olarak veno-oklüzif hastalığın sorumlu olduğu bildirilmiştir [40, 41]. İlişkili komorbidite prevalansının da PH'li ve ED'li hastalarda, PH'li ve ED'siz hastalara nazaran daha yüksek olduğu ve hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve hiperlipideminin PH patogenezinden daha fazla ED ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir [42].

2.3.4. Psikolojik Etkiler

Peyronie Hastalığı sadece fiziksel olarak bir deformite değil, aynı zamanda psikolojik olarak da yıkıcı bir hastalıktır. Birden fazla çalışmada PH olan erkeklerde azalmış benlik saygısı, utanç, kendinden iğrenme, anksiyete, cinsel güven kaybı ve depresyon da dahil olmak üzere psikolojik sorunların sık olduğu gösterilmiştir, psikolojik etkilerin hepsi evde, iş yerinde ve yatak odasında erkeğin ilişkilerini tehlikeye atmaktadır [43, 44]. Penil kısalma ve cinsel ilişkiye girememe, PH ile ilişkili duygusal sıkıntı ve ilişki sorunları için en sık görülen ve tutarlı iki risk faktörü olarak bildirilmiştir [44].

Peyronie Hastalığı olan erkeklerin %77 ile %94'ünde psikolojik stres bulunduğu bildirilmiştir [45]. Doğrulanmış bir depresyon ölçütü (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) kullanılarak yapılan güncel çalışmalarda, PH hastalarının %48'inde orta veya şiddetli depresyon olduğunu bildirilmiştir ve

bildirilen yüzdelerin genellikle PH süresi ile birlikte arttığı saptanmıştır [46]. PH ayrıca hastanın cinsel partnerini de sıklıkla etkilemektedir, cinsel ilişki sırasında travmanın neden olduğu PH için çaresizlik ve kişisel sorumluluk duygularına neden olur ve yakınlık kaybından üzüntü duyar [43].

Peyronie Hastalığı'nın psikososyal ve cinsel sonuçlarını değerlendirmek için geçerli bir sonuç ölçümü geliştirmek amacıyla 28 PH hastası olan bir dizi odak grubundan oluşan ve ortak kaygıları tespit etmeye yönelik yürütülen bir çalışmada hastaların endişeleri (1) fiziksel görünüm ve benlik imajı, (2) cinsel işlev ve performans, (3) PH ile ilgili ağrı ve rahatsızlık ve (4) sosyal damgalama ve izolasyon olmak üzere dört temel etki alanı olarak gruplandırılmış; sonuçları ile doğrulanmış bir Peyronie Hastalığı Anketi (*Peyronie Desease Questinnaire* - PDQ) geliştirilmiş; hasta tarafından bildirilen (nesnesel penil eğrilik ölçümlerinden bağımsız) penil eğrilik şiddeti tahminlerinin PDQ alanlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır [43]. Bazı hastalar için, daha düşük derecede bir eğrilik bile son derece rahatsız edici veya stres oluşumuna neden olabilmektedir [47]. Bu durum, PH'li erkeklerde penis eğriliğinin kendi tahminlerinin objektif ölçülerden ortalama 20 derece farklı olduğu ve hastaların %54'ünün eğriliklerini abarttığı gerçeğini de kanıtlamaktadır [48]. Hastanın tekrar cinsel olarak işlevsel olmasına izin veren "başarılı tedaviye" rağmen, hastanın PH tedavisi sonrası penis görünümüyle ilgili oluşan muhtemel memnuniyetsizliğinin çoğu zaman kalıcı psikolojik stress olarak devam ettiğini unutmamak gerekmektedir [49]. Hekim için bu psikolojik etkileri tanımak sadece hasta ve hekim arasındaki güveni artırmak için değil, aynı zamanda depresyonun belirtilerininin daha iyi değerlendirilebilmesi için seks terapisti, psikolog veya psikiyatrist görüşü alınması gerekliliğinin değerlendirilmesi için de son derece önemlidir [50].

2.3.5. Radikal Prostatektomi

Erkeklerde hem prostat kanseri ve hem de PH'nin sıklığı yaşamın beşinci dekadından sonra belirgin olarak artmaktadır. Radikal prostatektomi ve PH arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Radikal prostatektomi uygulanan 1011 hasta ile yapılan bir çalışmada, operasyon sonrası

ortalama 13,9 aylık izlem süresinde %15,9 hastada PH geliştiği saptanmıştır [51]. Aynı çalışmada postoperatif erektil fonksiyon PH gelişiminin bir belirleyicisi olmamasına rağmen, beyaz ırk ve genç yaşta radikal prostatektomi operasyonu geçirmek PH gelişimi için birer risk faktörü olarak bildirilmiş; radikal prostatektomi opereasyonu sonrası PH insidansını belirlemek ve radikal prostatektomi operasyonunun PH patogenezinde nedensel bir rol oynayıp oynamadığını belirlemek için prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır [51].

Radikal prostatektomi operasyonunun penil fibrozis ve cinsel işlev bozukluğu üzerine etkilerini inceleyen farklı bir çalışmada; radikal prostatektomi operasyonu uygulanan hastaların %11'inde peniste fibrotik değişiklikler geliştiği; gelişen fibrozisin hastaların %93'ünde penis eğriliğine, %24'ünde "kemer" deformitesine ve %69'ında palpe edilebilen plaklara yol açtığı bildirilmiştir. Bu nedenle, açık veya robotik bir yaklaşımla radikal prostatektomi operasyonu uygulanan erkeklerde PH gelişme riski genel popülasyona göre daha yüksek olarak değerlendirilmiştir. Radikal prostatektomi operasyonu uygulanan hastalarda artan PH sıklığının sorumlusu net olarak bilinmemekle birlikte perioperatif penis travması, nörojenik hasar veya PH'ye duyarlı erkeklerde anormal yara iyileşme sürecini aktive eden sitokinlerin lokal salınımı ile ilişkili olabileceği hipotezleri sunulmuştur [52].

2.3.6. Hipogonadizm

Düşük serum testosteron düzeyinin PH ile ilişkili olma olasılığı da araştırılmıştır. Literatürde eğrilik şiddetinin düşük serbest ve total testosteron düzeyine sahip erkeklerde daha kötü olduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır [53] ancak bu ilişkiyi desteklemeyen, serum androjen düzeyleri ve cinsel işlev bozukluğunun PH ile bir ilişkisi olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır [54].

Bir diğer hipotez PH hastalarında hipogonadizm varlığının PH şiddetini arttırmasına yönelik olarak ileri sürülmüştür. PH'li 106 hasta ile yapılan bir çalışmada testosteron seviyesi düşük olan hastalarda penis eğriliği, plak boyutu, ED ve tıbbi tedaviye daha kötü yanıtlı PH seyri olduğu ortaya konulmuştur [55]. Farklı bir çalışmada ise PH'li hipogonadizmi olan erkeklerde testosteron replasman

tedavilerinin intralezyonel verapamil enjeksiyonu tedavisi ile birbirlerini etkileyip etkilemeyeceği araştırılmış, PH'li hipogonadizmi olan erkeklerin plak alanı ve penil eğrilik şiddetinin daha yüksek olduğu ve testosteron replasman tedavisi alan hastalarda almayanlara göre intralezyonel verapamil etkinliğinin arttığı gösterilmiştir [56].

2.3.7. Kollajen Doku Bozuklukları

Dupuytren hastalığı (DH), plantar fasya kontraktürü (Ledderhose hastalığı) ve timpanoskleroz gibi faklı bir çok kollajen bozuklukları ile PH arasında bir ilişki olduğu tahmin edilmektedir. Ailesel DH otozomal dominant kalıtılmakta, sıklığı farklı coğrafyalarda değişken olmakla birlikte %0.2 ile %56 arasında değişmekte ve değişken sıklığın genetik veya çevresel faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. PH'li hastalarda birlikte DH görülme sıklığı literatürde %0.01 ile %58.8 arasında değişken yüzdelerde bildirilmiştir [57]. PH'de olduğu gibi, DH prevalansı yaşla birlikte artarak 45-49 yaş grubundaki erkeklerde %7,2 prevalansında görülürken 70-74 yaş grubunda %39,5 prevalansında görüldüğü bildirilmiştir [58].

2.4. Penil Anatomi ve Peyronie Hastalığı

Korpus kavernosum, tunika albuginea ile çevrili, kan ile dolarak sertleşip penise erektil özellik kazandıran ana yapıdır. Tunica albuginea ise kısmen bir septumla ayrılmış elastin lifler ve içte sirküler ve dışta longitudinal yerleşen tip-1 kollajen liflerinden oluşan çok katmanlı bir yapıdır [59]. Yapısındaki septum iç sirküler tabakaya adeta çapalamıştır ve tunikanın yapısal bütünlüğünün anahtarıdır; septumun olmadığı bilgisayar modelleri incelendiğinde tam bir ereksiyon halinde oluşturulan basıncın tunika albugineanın yırtılması için yeterli olacağı gösterilmiştir [60]. Çapalanma bölgeleri mikrovasküler travma ya da tunikal delaminasyona yatkındır, bunun da PH'ye yol açan tetikleyicilerden biri olabileceği düşünülmektedir [61]. Yapı, tunika albugineadan korpus kavernosum içersine uzanan pililer ile saat 2 ile 6 ve 10 ile 6 pozisyonlarında, saat 5 ile 7 pozisyonlarında ise daha ince sütunlarla çapa gibi yerleşmiş olan intrakavernöz yapılarla daha da güçlendirilmiştir [4].

Plakların %60 ile %70'inin penisin dorsalinde yer aldığı ve genellikle septum ile ilişkili olduğu bilinmektedir [62]. Cinsel ilişki sırasında penis üzerindeki basıncın iki tabaka arasında bir delaminasyona neden olması, anormal yara iyileşme sürecini aktive ederek tunika içinde sıkışıp kalan ilerleyici bir skar oluşumuna sebep olabileceği düşünülmektedir.

Tunika albugineanın uzunlamasına olan tabakası korporaya göre saat 3 ve 9 pozisyonlarında en incedir; saat 5 ve 7 pozisyonları arasında ise tamamen yoktur [4]. Bu durumun penisin dorsale doğru daha kolay eğilmesine katkı sağlayabileceği ve çoğu PH hastasında dorsal bölgede eğrilik bulunmasına neden olabileceği düşünülmektedir [12]. Normal tunikal dokuda, her tabaka farklı görünmektedir ve bitişik olduğu tabaka üzerinde kayma hareketi yapabilmektedir. Tunikanın normal üç boyutlu yapısı penise büyük esneklik ve sertlik sağlamaktadır. Tunika albuginea konumuna bağlı olarak 1.5 ile 3.0 mm arasında, oldukça ince bir yapı olmasına rağmen penise doku gücü sağlamaktadır. PH'de normal yapı kaybolmaktadır ve histolojik olarak incelendiğinde kollajen fibrillerde düzensizlik ve elastin liflerin miktarında azalma olarak değerlendirilen penis deformitesi: "plak" gelişmekte ve kavernözal genişleme ile görülebilen penis deformitesi ile sonuçlanmaktadır [63, 64]. Genişleme, korporanın çevresi boyunca bir noktada Peyronie plağının esnek olmayan skarıyla sınırlandığında, o tarafa eğrilik ve korporayı dairesel olarak kaplayan bir plak skarı ile sınırlandığında ise kum saati deformitesi meydana gelmektedir [61, 64].

2.5. Yara İyileşmesinin Peyronie Hastalığı Gelişimi Üzerindeki Etkisi

Genel olarak, PH tunika albugineada yara iyileşmesi ile ilgili bir bozukluk olarak tarif edilmiştir. Son araştırmalar yara iyileşmesi mekanizmaları üzerinde odaklanarak: fibrozis ve skar oluşumu ile PH popülasyonundaki bulguların korelasyonu değerlendirilmektedir. Normal yara iyileşmesi akut, proliferatif ve remodelling evresi olmak üzere üç evre içermektedir. Yara iyileşme evreleri daha önce tanımlanan PH'nin akut ve kronik evreleri ile karıştırılmamalıdır. Yara iyileşme sürecinin aydınlatılması ile hekimlerin PH'yi, PH'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçların hedeflerini ve PH çalışmalarına yönelik geliştirilmiş hayvan modellerini

daha iyi anlayacakları ve hastalık ilişkili çalışmaların daha etkili yürütülebileceği düşünülmektedir.

Genel olarak, akut evrede, damar yaralanması sonrası kan ve özellikle trombositlerin damardan dokuya geçmesi ve pıhtı oluşumundan sonraki ilk 24 saat içerisinde nötrofillerin aktive edilerek yaralanan bölgeye göçüne, yara iyileşmesinde destekçi olarak hareket eden kemotaktik ajanların aktivasyonuna, 48 saat içerisinde makrofajların ve son olarak 72 saat içerisinde lenfositlerin aktive edilerek yara bölgesine göçüne yol açmaktadır [65]. Makrofajlar ölü ya da potansiyel zararlı materyalleri fagosite etmekte ve bakterileri ya da diğer yabancı hücreleri serbest oksijen radikalleri yolu ile yok etmektedirler. Ek olarak, makrofajlar keratinositleri, fibroblastları ve endotelyal hücreleti aktive ederek doku büyüme faktörleri (*transforming growth factor*-β-TGF-β), TGF-α, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (*heparin binding epidermal growth factor*), fibroblast büyüme faktörü (*fibroblast growth factor*-FGF) ve kollajenaz gibi diğer medyatörlerin salınmasına neden olmaktadır [65, 66].

Normal yara iyileşmesinin bir sonraki aşaması proliferatif evre, yaralanmadan yaklaşık 72 saat sonra başlamakta ve yaklaşık 2 hafta süren doku onarımına doğru geçişi işaret etmektedir. TGF-β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörüne (*platelet derivated growth factor*-PDGF) yanıt olarak fibroblast ve miyofibroblast göçü ve tip I ve tip III kollajen, hyaluronan, fibronektin ve proteoglikanlardan oluşan yeni sentezlenmiş hücre dışı matriksin birikmesi ile karakterize edilmektedir.[67]. Fibroblastlar TGF-β tarafından yaranın kasılmasına izin veren kalın aktin demetleri içeren miyofibroblastlara dönüşmek için uyarılmakta ve ayrıca TGF-β fibroblastları ve miyofibroblastları tip I ve III kollajen sentezlemek için uyarmaktadır [68, 69].

Son olarak, remodeling evresi başlamaktadır ve normal durumda 1 veya 2 yıl kadar sürebilmektedir. Akut yaranın remodellingi, kollajen ve diğer ekstraselüler matris (ECM) makromoleküllerinin eşzamanlı bozulmasını ve sentezini dengeleyen mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Bu süreçteki herhangi bir değişiklik aşırı skar dokusu ile anormal yara iyileşmesine yol açabilmektedir [67]. Matriks metalloproteinazlar (MDP'ler) (kollajenazlar), nötrofiller, makrofajlar ve yaradaki fibroblastlar tarafından üretilerek kollajenin bozulmasını sağlamaktadır. Daha sonra doku metalloproteinaz inhibitörleri (*tissue inhibitors of*

metalloproteinase-TİMP) denilen inhibitör faktörler tarafından kontrol edilmekte ve TİMP aktivitesi arttıkça, metalloproteinaz enzimleri tarafından matriks parçalanmasında bir azalma olarak yeni matriks birikimi teşvik edilmektedir [66].

Zamanla, kollajen matriksinin oldukça dağınık ilk birikimi, remodelling evresinin son aşamalarında daha düzenli ve çapraz bağlı hale gelmektedir. Süreç, PDGF, TGF-β ve FGF'nin önemli rol oynadığı bir dizi faktörle düzenlenmekte ancak süreçte MMP, TİMP, fibrin veya plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) de rol almaktadır [67, 70]. Kollajen düzenli ve çapraz bağlı hale getirildikten sonra, gereksiz fibroblastlar ve miyofibroblastlar apoptoza uğramaktadır. Normal yara iyileşmesi unsurlarının temel olarak anlaşılması, PH'de hangi bileşenlerin ters gidebileceğini anlamak için bir yol gösterici olarak değerlendirilmelidir. Bu alandaki temel bilim araştırmalarının, PH olan erkeklerde bulunan artmış skar dokusu ile sonuçlanan skar dokusu sürecinin gelişimine odaklandığı görülmektedir. Daha yeni araştırmalar ise, fibrozisin neden remodelling ile düzeltilemediğinden sorumlu olabilecek mekanizmalara odaklanmaktadır.

2.6. Peyronie Hastalığı'nın Etiyolojisi

Peyronie Hastalığı'nın kesin nedeni henüz tanımlanmamıştır, ancak birçok çalışmada, duyarlı bireylerde PH'ye yol açan olaylar dizisini tetiklemek için bazı uyaranların gerekli olduğu kabul edilmektedir [27, 61, 71]. Travma, hastanın yaşadığı tek bir olay olabileceği gibi penise tekrarlayan mikrotravmalar şeklinde de olabilmektedir. Öne sürülen mekanizma, erekte durumda, özellikle cinsel ilişki sırasında penise dışardan etki eden basınç ile rijid penisin içindeki yüksek basıncın akut olarak daha da yükselmesi ve artan basınçlar ile sıkışan dokunun esneklik ve güç limitlerinin aşılması ile mikro yaralanmalar oluşabileceği üzerinde durmaktadır. Yaygın olan yanlış bir inanış ise penise yapılan travmanın yalnızca erekte halde olduğunda gerçekleşmesi gerektiğidir; ancak, flask haldeki penise yapılan travmaların da bu süreci tetikleyebileceği bildirilmiştir [13]. Araştırmacılar, penise tekrarlayan mikrotravmanın tunika albuginea ve tunikal katmanlar arasındaki venüllerin delaminasyonuna yol açtığını düşünmektedir [72].

Travma kuşkusuz hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynamasına rağmen, bazı erkeklerin neden deformite geliştirdiği, diğerlerinin neden geliştirmediği açıklanamamaktadır. Bu durum, 193 penil fraktür hastası ile yapılan bir çalışmada hiçbirinde PH gelişmemesi ile de gösterilmiştir [73]. PH'dan sorumlu altta yatan faktörler olarak genetik yatkınlık, otoimmün faktörler, lokalize yara iyileşmesindeki problemler ve enfeksiyon gösterilmiştir [70, 74].

2.6.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stresin Rölü

Oksidatif stres, doku fibrozisinde kanıtlanmış bir role sahiptir ve PH'nin patogenezindeki de çalışmalara konu olmaktadır [75]. Daha önce belirtildiği gibi, mikrovasküler travma, kanın ekstravazasyonuna yol açmakta ve fibronektin ve fibrin birikimi ile sonuçlanan trombüs oluşumu gerçekleşmektedir. İnflamasyon, inflamatuar hücrelerin birikimi ve reaktif oksijen türlerinin (*reactive oxygen species* - ROS) üretimi ile ortaya çıkmaktadır. PH'nin erken evresinde, serbest radikaller şeklinde oksidatif stresin artması, fibrojenik sitokinlerin aşırı ekspresyonunu ve artırılmış transkripsiyon ve kollajen sentezini uyarmaktadır. ROT, kollajenazı doğrudan inhibe eden ve kollajen sentezini teşvik eden TGF-β1 ile arttırılmaktadır [76]. ROS, süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, organik hidroperoksit, alkoksi ve peroksi radikallerini içermektedir. Nitrik oksit (NO) antifibrotik bir rol oynamasına rağmen, nitrosatif stres ve oksidatif stres makromoleküler hasara, sitotoksik etkilere, lipid peroksidasyonuna, DNA parçalanmasına, kollajen birikimine ve hücresel işlev bozukluğuna yol açabilmektedir [77].

2.6.2. Nitrik Oksitin Peyronie Hastalığındaki Rolü

Nitrik oksit, bir reaktif serbest radikaldir ve hem hücre içi hem de hücre dışı düzenleyici bir molekül olarak işlev görmektedir. Monositler, makrofajlar ve fibroblastlar da dahil olmak üzere yara hücrelerinin, yaralanmadan sonra nükleer faktör-kB (NF-kB) ile aktive edilmiş indüklenebilir NO sentaz (iNOS) bağımlı mekanizma ile sentezlenmektedir. iNOS izoformu, NO üretir; genellikle enfeksiyona

veya kansere karşı koruyucu bir savunma mekanizması olarak işlev gördüğü kabul edilmektedir, inflamasyon ile ilişkilidir ve yapılan çalışmalarda insan ve hayvan PH plaklarını önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir [78]. iNOS tarafından sentezlenen NO, ROS ile reaksiyona girmekte, böylece ROS seviyelerini azaltmakta ve muhtemelen fibrozisi inhibe etmektedir.. NO'nun antifibrotik etkileri, kısmen miyofibroblast sayısının azaltılmasıyla kollajen I sentezinde bir azalmaya yol açabilmektedir [79]. NO, guanilil siklazı aktive ederek antifibrotik bir rol oynayabilmekte, böylece plak oluşumunu inhibe etmek için siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretilebilmektedir [80, 81].

2.6.3. Miyofibroblastların Peyronie Hastalığındaki Rolü

Doku fibrozisinin karakteristik özelliği olan fonksiyonel hücrelerin kaybının eşlik ettiği aşırı kolajen ve ECM birikimi, bazı durumlarda miyofibroblastların ortaya çıkması ve birikmesinden kaynaklanmaktadır [78]. PH'li tunika albuginea hücre kültürlerinin %20' sini aslında miyofibroblastlar oluşturmaktadır, bu nedenle PH'de fibrozise yol açan birincil faktörlerden olabileceği düşünülmektedir [82]. Miyofibroblastların varlığı ve kalıcılığı için önerilen mekanizmalar arasında miyofibroblast apoptozunda bir azalma, TGF-β ile fibroblastların miyofibroblastlara transformasyonunun uyarılması ve hipertrofik skarlaşma ile ilişkili olduğu düşünülen mekanik stres bulunmaktadır [69, 83]. Miyofibroblast aktivasyonu fibrozis gelişiminde anahtar role sahiptir. Tunika albugineaya oluşturulan travma etkisiyle gerçekleşen mikroskobik delaminasyon, fibroblastların çevresine adhezyonunu arttırmakta, fibroblastların ECM gerilimindeki değişikliklere maruz kalmasını arttırmakta ve uygun sitokinlerin varlığında fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasını başlatmaktadır [69]. Gerginlik azaldığında, miyofibroblastlar apoptoz geçirme eğilimine girmektedir. Miyofibroblastların ereksiyonlar sırasında sürekli olarak sert korpus kavernozum gerilimine maruz kalması durumunda, apoptoz geçiremedikleri ve daha sonra uygunsuz yara iyileşme sürecinin kalıcı stimülasyonunun bir sonucu gibi görünen PH'ye katkıda bulunabilecek mekanizmalara neden olabileceği öne sürülmektedir [69].

2.6.4. TGF-β1'in Peyronie Hastalığındaki Rolü

Peyronie Hastalığı ile TGF-β1 arasında anlamlı bir ilişkili olduğu gösterilmiştir [84]. TGF-β1' nin miyofibroblastların güçlü bir aktivatörü ve ECM'nin birikimini uyararak etki eden güçlü bir fibrotik büyüme faktörü olduğu bilinmektedir. TGF-β1 hücre yüzey reseptörlerini bağlar ve bir sinyal transdüksiyon kaskatı aracılığıyla hücreleri aynı anda: (1) çoğu matriks proteininin sentezini arttırmak için uyararak [85], (2) matriksi parçalayan proteazların üretimini azaltarak ve proteaz inhibitörlerinin üretimini artırarak [86], ve (3) integrinlerin üretimini düzenleyerek[87] ECM birikimini ve remodellingi sağlamaktadır. Doku onarımında TGF-β1 etkisinin, monosit kemoatraksiyonunun kompleks sekanslarının, anjiyogenezin indüksiyonunun ve sitokinlerin ve diğer enflamatuar mediatörlerin üretiminin kontrolünün başlatılmasını içerdiği gösterilmiştir [88]. Ayrıca, TGF-β1, fibronektin, tenasin, kollajenler ve proteoglikanlar dahil olmak üzere bireysel matris bileşenlerinin sentezini uyarmakta, aynı zamanda proteazların sentezini azaltarak ve proteaz inhibitörlerinin seviyelerini artırarak matris bozulmasını engellemektedir [89]. Bu olaylar tüm doku onarımı için çok yararlı olabilir; ancak, ECM birikimi bir noktada skar ve fibrozise neden olarak doku hasarına yol açabilmektedir. Ayrıca, TGF-β1'in kendi üretimini indükleme yeteneği, skarlaşma ve fibrozis gelişiminin anahtarı olarak değerlendirilebilmektedir [88]. TGF-β1, fibrotik ajanlar olarak da adlandırılan büyüme ve farklılaşma faktörlerinin (GDF), büyük TGF-β süper ailesinin tek üyesi değildir. GDF-8 olarak da bilinen miyostatin, sadece miyofiber oluşumunun bir inhibitörü olarak değil, aynı zamanda fibrozisin bir indükleyicisi olarak da görev almaktadır. Miyostatin normal insan tunika albuginea dokularında üretilmekle birlikte, PH plağında aşırı üretimi gösterilmiştir. Miyostatin, normal tunikal dokuda miyofibroblast oluşumunu ve kollajen birikimini uyarmakta ve TGF-β1 ile düzenlenmektedir. Miyostatin, TGF-β1'in etkilerini güçlendirmektedir [90].

2.6.5. Peyronie Hastalığında Fibrotik Gen Ekspresyonu

Peyronie Hastalığı nedeniyle cerrahi geçirmiş olan hastalardan elde edilen plaklar ile yapılan DNA mikrodizin çalışmalarında plak gelişimine çeşitli profibrotik ve antifibrotik faktörlerin katkıda bulunduğu gösterilmiştir [91, 92]. Yapılan

çalışmarda PH plaklarında en çok, fibroblastlar ve osteoblast mitojenik büyümesini uyarmak için salgılanan, heparin bağlayıcı protein kodları bulunduran ve muhtemelen plak ossifikasyonu ile ilgili olduğu düşünülen *PTN* veya *OSF1* genlerinin eksprese edildiği izlenmiştir. Ek olarak *PTN* veye *OSF1* genlerinin ekspresyonu ile hücre proliferasyonu, hücre döngüsü ve apoptozdan sorumlu proteinlerin arttığı, miyofibroblast farklılaşmasının bir inhibitörü olan Id-2'nin regülasyonun azalttığı gösterilmiştir. İkinci olarak en fazla eksprese edilen gen *MCP-1'* in, inflamatuar yanıt ve ossifikasyon için kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir [93]. PH ve DH hastalarındaki gen ekspresyonlarını karşılaştırıldığı bir çalışmada yara iyileşmesi sırasında miyojenik dönüşüm ve fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması ile ilgili genlerin ekspresyonu artarken, kollajen bozulması için kritik ve fibrozisde azalmış olan kollajenaz IV sentezine yönelik genlerin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir [76]. Çalışmada 15 genden oluşan bir seri incelenmiş ve hiçbirinin PH plağında normal tunikal dokuyla karşılaştırıldığında daha az eksprese olduğu izlenmemiş, tamamının ekspresyonunun PH plağında artmış olduğu gösterilmiştir. Eksprese edilen genlerdeki en belirgin artışın kollajen yıkımında görev alan MMP genlerinde olduğu, özellikle PH plaklarının yarısında fibroblastlar ve miyofibroblastlar için gerekli olan aktin-sitoiskelet etkileşimlerinde yer alan genlere ek olarak kontraktil kuvvetler oluşturulmasını da sağlayan *MMP-2 veya MMP-9* genlerinin ekspresyonunun izlendiği gösterimiştir [92]. Farklı bir çalışmada apoptotik genlerin azalmış ekspresyonu ve kollajen üreten hücrelerin artmış ekspresyonu kollajen üreten hücrelerin kalıcılığına neden olarak plak oluşumuyla sonuçlanabileceği düşülmektedir. Hem tunica albuginea hem de Peyronie plaklarındaki apoptotik genlerin benzer ekspresyon seviyeleri, tunica albuginea'daki tekrarlayan travmaya maruz kalan savunmasız bir bölgede plak oluşumuna yol açan genel fizyopatolojik değişikliklerden kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür [94].

Peyronie Hastalığı patogenezinde MMP ve TIMP'lerin rolü, PH olan hastalardan eksize edilen plaklar kullanılarak araştırılmıştır. PH doku örneklerinde, perilezyonel tunika ve PH olmayan kontrol gruplarına kıyasla MMP-1, MMP-8 ve MMP-13 seviyelerinin azaldığı veya bulunmadığı gösterilmiştir. PH fibroblastları, TGF-β veya interlökin-1β (IL-1 β) ile tedaviden sonra çözünebilir MMP ve TIMP ile kültür edildiğinde ise IL-1β stimülasyonunun PH fibroblastlarında MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-10 ve MMP-13 üretimini arttırdığı, TGF-β stimülasyonunun

ise sadece MMP-10 üretimini arttırdığı ve MMP-13 üretimini azalttığı gösterilerek PH fibroblastlarının MMP üretimi için indüklenebileceği öne sürülmüştür [95]. Hücre döngüsünü düzenleyen bir protein olan p53'ün bazal anormal ekspresyonunun da PH fibroblastlarında, apoptotik DNA hasarına yanıtsızlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [96].

Tüm bu bilgiler birlikte ele alındığında, çok karmaşık patofizyolojileri olan PH için neden sayısız klinik sunum ve tedavi seçeneği olduğu anlaşılmaktadır.

2.7. Semptomlar

Peyronie Hastalığı olan hastalarda en sık görülen semptomları penis ağrısı, ereksiyon deformitesi, palpe edilebilir plak ve ED'dir [62, 97]. PH'ye sahip birçok erkeğin hekime başvurusu sıklıkla ED'nin kendi kendine yanlış teşhisi ile olmaktadır. Tüm hastalar ağrı yaşamayabilir, palpabl plak hasta tarafından fark edilmeyebilir, ancak penil kısalma mevcut olduğunda, hinge (menteşe) etkisi ile distal yumuşama ve eğrilik geliştiğinde kolayca tanınmaktadır. Ağrı, hastalığın akut evresinde ereksiyon ile, flask halde plak palpasyonu ile ya da cinsel ilişki sırasında ortaya çıkabilmektedir. Hastalık kronik fazında, ağrı genellikle olmamaktadır, ancak bazı erkeklerde ağrı, güçlü bir ereksiyon meydana geldiğinde plak üzerinde çekme hissi ile ilişkili ”tork” ağrısı olarak adlandırılan ağrı ile devam edebilmektedir [98]. ”Tork” ağrısı, akut fazın inflamatuvar ağrısı ile karıştırılmamalıdır.

Eğrilik, PH ile ilişkili en bilinen ve üzücü deformitelerden biri olsa da, birçok erkek, özellikle eğrilik dorsal yüzde ve şaft boyunca kademeli ise, 60 dereceye kadar eğrilik ile de cinsel aktiviteye devam edebilmektedir. Ventral veya lateral eğriliği olan erkekler intromisyon için zorlanabilmekte ve daha konforsuz bir cinsel ilişkiye sahip olabilmektedirler. Bununla birlikte, eşin, eğriliğin derecesi veya yönü ne olursa olsun, koitus sırasında rahatsızlıktan şikayet ettiğini duymak sık karşılaşılan bir durum olduğu bilinmektedir. Hastaların eğrilik tahminleri güvenilmezdir. Yapılan bir çalışmada, hastaların %50'sinin eğrilik derecelerini ortalama 20 derece daha fazla tahmin ettiğini gösterilmiştir [48]. Eğrilik derecesine göre hastalık Kelami (1983) tarafından 1983 yılında sınıflandırılmıştır [99].

Peyronie Hastalığı'nın plakları, spermatik kord dahil olmak üzere, basit nodüller; bozuk para gibi, düzensiz dambıl şekilleri; veya I-kiriş plaklar şeklinde çeşitli konfigürasyonlarda ortaya çıkabilmektedir. Hemen hemen tüm plakların septum üzerindeki eksenel kuvvetlerin bir sonucu olarak tunika liflerinin delaminasyonu kavramını destekleyen bir septal bileşene sahip olduğu bilinmektedir [100]. Saf septal plaklar da bildirilmiştir ve bu plakların daralma, kısalma veya fark edilebilecek bir deformiteye neden olması ile sonuçlanabilmektedir [101].

Plak oryantasyonu genellikle deformiteyi tanımlamaktadır. Bu nedenle, basit bir dorsal plak sonucu dorsal eğrilik gelişmesi hastalar için en sorunsuz olandır; ama eğer kısmi veya komplet dairesel şekilli, çapraz veya sarmal skar gelişmiş ise, bu kum saati deformitesi gibi bir duruma neden olabilmekte, ya da hinge etkisi gibi penisin ereksiyon halinde aksiyal güçleri tolere edemeyen bir hal almasına neden olabilmektedir [62]. Plak distalindeki yumuşama anlaşılması zor bir durumdur, dinamik infüzyon kavernozometri ve kavernozografi çalışmaları ile plak distali ve proksimalindeki korpora kavernosa içindeki basınçların, eşit olduğu gösterilmiştir [102]. Distal yumuşamanın nedeni halen spekülatiftir ve ilgili tunikal bölgeye özgü venöz sızıntıdan uzanan lokal kavernosal fibrozis nedeniyle olabileceği düşünülmektedir [103].

2.8. Hastanın Değerlendirilmesi

Tüm tıbbi durumlarda olduğu gibi, ayrıntılı bir öykü, PH'nin ve hastanın değerlendirmesinin kritik bir parçası olarak kabul edilmektedir [104]. Öykü sırasında; ağrı, deformite ve palpabl plak gibi belirti ve semptomların değerlendirilmesine odaklanılmalıdır. Değerlendirme ayrıca başlangıcın ani ya da kademeli olup olmadığını ve semptomların başladığı tahmini zamanı içermelidir; flask veya rijid penise doğrudan travma da dahil olmak üzere süreci tetikleyebilecek herhangi bir olay olup olmadığı belirlenmelidir. Hastaya DH ve Ledderhose hastalığı dahil olmak üzere diğer fibrotik bozuklukların kişisel veya aile öyküsü olup olmadığı sorulmalıdır.

Hastalar erektil kapasiteleri konusunda dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır, ancak sonuçta soru, hastanın deformite ve/veya azalmış sertlik nedeniyle

intromisyona sahip olup olmadığı veya intromisyonun yetersiz olup olmadığına yöenlik olmalıdır. Postoperatif erektil fonksiyonun etkili bir belirleyicisi olduğu gösterilen bir soru "Penisiniz şimdi sahip olduğunuz sertlik kalitesiyle düz olsaydı, bunun penetratif cinsel aktivite için yeterli olacağını düşünüyor musunuz?" hasta değerlendirilmesinde faydalıdır [105]. Hasta ereksiyonun farmakoterapiyle ya da farmakoterapisiz yeterli olacağını düşünmüyorsa, ED ye yönelik cerrahilerin (penil revaskülarizasyon, penil protez implantasyonu gibi), şekil düzeltmeye yönelik cerrahilerle birlikte uygulaması önerilmektedir; cerrahi dışı tedaviler ya da diğer cerrahi seçenekler deformitenin ilerleyici olarak artması ile sonuçlanabilmektedir [13].

Cinsel geçmişten elde edilecek daha fazla bilgi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve sigara öyküsü de dahil olmak üzere ED için herhangi bir vasküler risk faktörü olup olmadığına yönelik olmalıdır. Bu aynı zamanda erken veya gecikmiş boşalma ile ilgili sorunlar olup olmadığını belirlemek için de uygun bir zamandır. Kullanılan ilaçların bir listesi, ED'ye yatkın olabilecek altta yatan tıbbi durumların da bir göstergesi olabilir.

Yakın zamanda kabul görmüş PH anketi (PDQ), hastanın penisin yapısal değişiklikleriyle ilgili endişelerini değil, aynı zamanda PH'nin hastanın genel psikolojik durumunu nasıl etkilediğini de ele almaktadır [47]. Mevcut ankette (1) PH'nin psikolojik ve fiziksel semptomları (altı madde), (2) penis ağrısı (üç madde) ve (3) PH semptomlarının etkileri (altı madde) olmak üzere üç alanı değerlendiren 15 soru bulunmaktadır. Her etki alanı bağımsız bir ölçü olarak tasarlanmıştır ve puanlar toplam puanı hesaplamak için toplanmamaktadır. Daha yüksek puanlar daha büyük bir olumsuz etkiyi göstermektedir. Daha fazla deneyimle, tedavi kararları veren hastalar için yararlı bir değerlendirme aracı olabileceği gösterilebilir.

Evde erekte haldeki penisin çekilmiş fotoğrafı ile değerlendirme, deformitenin üç boyutlu değerlendirilememesi nedeniyle tartışmalıdır [48, 106]. Fizik muayene, femoral nabızların genel bir değerlendirmesini, flask penisin görünümünü ve sünnet olup olmadığını içermelidir. Peyronie plaklarını değerlendirmek için, plakların daha kolay tanımlanması için penisin gerdirilerek incelenmesi gereklidir. Plak lokalizasyonunu kaydetmek yararlı olabilir, ancak her zaman düzgün şekilli bir lezyon olmadığı için herhangi bir modalite ile plak

boyutunun ölçümünün yanlış olduğu gösterilmiştir [39, 107]. Plak düzensiz sınırlara sahiptir ve genellikle septal hat içine uzanmaktadır [39, 104]. Ayrıca, tedavi sonucunda plak boyutundaki azalmanın deformitenin iyileştirilmesi ile ilişkili olduğuna dair herhangi bir kanıt da bulunmamaktadır [107]. Gerilmiş penis uzunluğunun ölçülmesi de ilk muayene için kritik bir parametredir. Penis uzunluğunun ölçüm esnasında penis glanstan tutularak ve vücuttan 90 derecelik bir açıyla çekilerek gerdirilir ve boyunun ölçümü gerçekleştirilir [108]. Penis uzunluğu hastanın penis boyu kaybı algısı ve tipik olarak daha fazla tahmin edilen penis uzunluğu nedeniyle belgelenmelidir. Pubisten koronaya kadar olan kısmın dorsal olarak ölçümü tercih edilir, sabit iki noktadan yapılan ölçümler tedavi-takip sırasında tekrarlanan ölçümü kolaylaştırır ve standardize eder. Plak tutarlılığı da bir parametre olak fizik muayenede kaydedilebilir. "Kaya gibi sert" plak kalsifikasyon göstergesi olabilir ama tercihen ultrasonografi gibi görüntüleme ile teyit edilmesi gerekmektedir. Kalsifiye bir plak, ultrasonografide arkasında gölgeleme yaratan plak hiperdensitesi bulgusu ile kolayca tanınmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin ise PH'li hastanın değerlendirilmesinde çok az değere sahip olduğu bilinmektedir ancak bu modalitelerin prognostik bilgi sağlayıp sağlayamayacağını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır [109, 110].

2.9. Tedavi Protokolleri

Peyronie Hastalığı'na yönelik çoklu tedavi protokolleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu algoritmaların yalnızca kılavuz görevi gördüğü ve öykü, fizik muayene, doppler ultrasonografi ve hasta öyküsünden elde edilen spesifik bulgulara bağlı olarak bireyselleştirmenin hasta başarısı için anahtar olduğu kabul edilmelidir [39]. Üroloji hekimlerine rehberlik sağlaması amacıyla, Amerika Üroloji Derneği (AUA) Eğitim ve Araştırma Peyronie Hastalığı Kılavuzu Paneli 2013 yılında oluşturulmuş ve 2015 yılında Peyronie Hastalığı ile ilgili AUA kılavuzu yayınlanmıştır [111]. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) de üroloji hekimlerine rehberlik sağlaması amacıyla Peyronie Hastalığı ile ilgili güncel kılavuzu 2021 yılında yayınlanmıştır.

2.9.1. Oral Tedaviler

2.9.1.1. Potaba

Potasyum para-aminobenzoat (Potaba), B vitamini kompleksinin bir üyesidir. Zarafonetis ve Horrax'ın 1959 yılında fibroblast hücre kültürlerinde potasyum para-aminobenzoatın kolajen oluşumunu azaltabileceğini göstermesinden sonra etki mekanizması araştırılmamıştır. Zarafonetis ve Horrax'ın in vitro çalışmasına göre, potasyum para-aminobenzoatın, monoamin oksidaz aktivitesini artırarak serotonin seviyelerini düşürdüğü ve dokuların endojen antifibrotik özelliklerinin arttığı öne sürülmüştür [112].

Kalsifiye olmayan plak ile başvuran, 103 tedavi almamış PH hastası ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 51 hasta potasyum para-aminobenzoat ile tedaviye başlarken 52 hastaya plasebo verilmiş, 12 aylık takipte tedavi alan hasta grubunun plasebo grubuna göre ortalama plak boyutu azalırken plasebo grubunda plak boyutu sabit kalmış; tedavi alan hasta grubunda penis eğriliği sabit kalmış; plasebo grubunun %32,5' inde penil kurvatür, önemli ölçüde kötüleşmiş; iki grup arasında ağrıda azalma ile ilgili önemli bir farklılık gözlenmemiştir ve "Potasyum para-aminobenzat, PH ilişkili bozukluğu stabilize etmek ve penil eğriliğin ilerlemesini önlemek için yararlı olabilir" [113] çalışmanın sonucu olarak bildirmişlerdir. Çalışmada hiçbir ciddi yan etki meydana gelmemiş; ancak, PH için potasyum para aminobenzoat uygulamasıyla ilişkili akut hepatit bildirilmiştir [114]. Plasebo kontrollü çalışmalarda potasyum para-aminobenzoatın yararına yönelik çok az kanıt bulunması, pahalı ve tüketimi zor bir tedavi seçeneği (günde 24 saşe) olduğundan, AUA 2015 PH kılavuzu ve EAU 2021 kılavuzu, kullanımını önermemektedir.

2.9.1.2. Vitamin E

Karaciğerde metabolize olan ve safra yolu ile atılan, yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini, yara iyileşmesinin akut ve proliferatif fazları sırasında

arttığı bilinen ROS'un oksidatif stresini sınırladığı düşünülen bir antioksidandır. PH'de artan serbest radikal ekspresyonu ve yara iyileşmesinin uzun süreli inflamatuar fazı gösterilmiştir. E vitamini ile tedavi, NO'nun vasküler düz kas üzerinde olumlu etkilerini göstermesini engelleyen dolaşımdaki serbest radikalleri etkisiz hale getirmektedir [115]. İyi tasarlanmış birkaç çalışmada, E vitamini kullanımının plasebo ile yapılan karşılaştırmalarında ağrı, eğrilik ve plak boyutunda önemli bir iyileşme gösterilmemiştir [39]. Örneğin PH'li toplam 236 hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, E vitamini kullanımı, plasebo ile karşılaştırıldığında ağrı, eğrilik veya plak boyutu açısından fayda gösterememiştir, ek olarak çalışmada bildirilen yan etkiler arasında olmamasına rağmen E vitamininin serebrovasküler olay riskini arttırabileceği bilinmektedir [115]. AUA 2015 PH kılavuzu ve EAU 2021 kılavuzu, kullanımını önermemektedir.

2.9.1.3. Tamoksifen

Tamoksifen, dokuya spesifik östrojen reseptörü ekspresyonuna bağlı olarak hedef dokular üzerinde hem agonist hem de antagonist etkilere sahip seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifenin östrojen reseptöründen bağımsız bir şekilde TGF-β üretimini indükleyebileceği de gösterilmiştir. Daha önce bildirilen ilk yararlı etkiler, PH'li 25 hasta ile yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada tamoksifen kullanımı plasebo grup ile karşılaştırıldığında ağrı, penil deformite ya da plak boyutunda plaseboya göre farklılık izlenmemediği saptanarak doğrulanamamıştır [116]. AUA 2015 PH kılavuzu ve EAU 2021 kılavuzu, kullanımını önermemektedir.

2.9.1.4. Kolşisin

Kolşisinin PH tedavisinde birkaç farklı potansiyel etki mekanizmasına sahip olduğu gösterilmiştir. Tübüline bağlanıp tübülinin depolimerize olmasına neden olan kolşisin, hücre mitozunu, hareketliliğini ve lökositlerin adhezyonunu inhibe etmekte; kolajenin hücre içi hareketini engellemekte ve kolajenaz üretimini uyarmaktadır. Kolşisinin etkililiğini ve güvenliğini belirlemek için kalsifiye olmayan plağı olan 84

PH hastası ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada kolişisin kullanan grup ile plasebo grubu arasında objektif ölçümlerde plak boyutu veya penil kurvatürde herhangi bir farklılık gösterilmemiştir, ek olarak hastalığın süresine bağlı olarak veya üç Kelami sınıflandırma grubu içinde tedaviye yanıtta önemli farklılık izlenmemiştir [99]. Kolşisin ilişkili yan etkiler diyare benzeri gastrointestinal rahatsızlıklar olabileceği bilinmektedir [117]. AUA 2015 PH kılavuzu ve EAU 2021 kılavuzu kullanımını önermemektedir.

2.9.1.5. Karnitin

Karnitin, hücre enerji metabolizmasında benzersiz bir rol oynayan trimetilamin molekülüdür. L-Karnitin kullanımının mitokondriyal solunumu artırarak ve serbest radikal oluşumunu azaltarak PH patofiyolojisinde yarar sağlayabileceği hipotezi öne sürülmüştür [118]. PH'li 118 hasta ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü, 6 aylık tedavi süresince hastaların takip edildiği bir çalışmada, L-karnitin kullanımının etkileri plasebo grubu ile karşılaştırılarak L-karnitin kullanan hastaların plasebo gruba kıyasla ağrı, eğrilik veya plak boyutunda anlamlı bir iyileşme gözlenmediği saptanmıştır [115]. AUA 2015 PH kılavuzu ve EAU 2021 kılavuzu, kullanımını önermemektedir.

2.9.1.6. Pentoksifilin

Pentoksifilinin, TGF-β1 aracılı inflamasyon yolağını bloke ettiği, tip I kollajen birikimini önlediği ve kombine antiinflamatuvar ve antifibrojenik özelliklere sahip spesifik olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörü olduğu gösterilmiştir. PH'nin bir hayvan modeli çalışmasında pentoksifilinin, tip I kolajen, α-düz kas aktin (ASMA) ekspresyonunu ve plak boyutunu % 95 oranında azalttığı gösterilmiştir [81]. Pentoksifilin, profibrotik sitokin tümör nekroz faktörünün (TNF) salınımını ve üretimini azaltmakta, trombosit aktive edici faktör üretimini baskılamakta ve nötrofiller üzerindeki etkisini engellemektedir [119]. PH' li 228 hasta ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü 6 aylık tedavi süresince hastaların takip edildiği bir çalışmada, pentoksifilin kullanımının etkileri plasebo grubu ile

karşılaştırılmış ve pentoksifilin kullanan hastaların 12'sinde (% 11), plasebo grubundaki hastaların 46'sında (% 42) hastalık progresyonu izlendiği bildirilmiştir. Ek olarak pentoksifilin ile tedavi edilen hastalarda penis eğriliği ve plak hacmindeki iyileşme, plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek düzeyde izlenmiştir ve Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi (IIEF) toplam puanındaki artışın pentoksifilin kullanan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Çalışma süresince bir hastanın yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı bildirilirken yaşamsal bulgularda ve laboratuvar verilerinde herhangi bir yan etki görülmemiştir. Pentoksifilin periferik bir vazodilatatör olduğundan yan etki olarak hipotansiyona neden olabileceğinden tedavi sırasında kan basıncı izlenmelidir. Pentoksifilin ilişkili en yaygın yan etkiler mide bulantısı, kusma, hazımsızlık, halsizlik, flushing, baş dönmesi ve baş ağrısıdır [119]. AUA PH Kılavuzu, sınırlı kanıt temeli göz önüne alındığında, pentoksifilinin etkinliğine ilişkin bazı belirsizliklerin devam ettiğine karar vermiş ve PH tedavisi olarak Pentoksifilin önerilmeden önce daha fazla randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekliliği vurgulanmıştır. EAU 2021 kılavuzu tedavinin faydasını gösteren yeterli çalışma bulunmaması nedeniyle kullanımını önermemektedir.

2.9.1.7. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz Tip 5 (PDE5) inhibitörleri de PH tedavisi olarak önerilmiştir. PDE5 inhibitörlerinin, cGMP düzeylerini artırarak kollajen sentezini inhibe ederek ve fibroblast ve miyofibroblast apoptozunu indükleyerek skar gelişimini inhibe eden antifibrotik bir ajan olarak hareket edebileceği düşünülmektedir [120]. Buna rağmen AUA 2015 PH kılavuzunda kullanılması önerilmemektedir [111].

2.9.2. İntralezyonal Enjeksiyon

2.9.2.1. 2.9.2.1. Verapamil

Kalsiyum kanal blokerlerinin başlangıçta prolinin ECM proteinine dahil edilmesini engellediği bulunmuş; hücresel kalsiyum metabolizmasının ECM üretimini düzenlediği ve hipertrofik yara iyileşme bozukluklarının kalsiyum kanal antagonisti ilaçlarla tedavi edilebileceği sonucuna varılmıştır [121]. Yapılan bir çalışmada in vitro ortamda Peyronie plağındaki fibroblast proliferasyonunun, 100 ile 1000 mg/mL'lik bir konsantrasyonda verapamil ile %65 oranında inhibe edildiği gösterilmiştir [122]. Son zamanlarda yapılan bir farklı bir sıçan modeli çalışmasında intralezyonel verapamil enjeksiyonunun etkileri salin enjeksiyonun etkileri ile karşılaştırılmış, verapamil enjeksiyonundan sonra histolojik değişiklikler, azalmış plak boyutu, azalmış penil kurvatür izlenmiş ek olarak kollajen ve elastin liflerinin azalmasına ve miyofibroblast aktivitesinin bir göstergesi olan ASMA'nın azalmasına neden olduğu gösterilmiştir [123]. Günümüzde, intralezyonel verapamil enjeksiyonu tedavisinin bazı çalışmalarında olumlu bir yanıtı gösterilememesine rağmen, PH'nin konservatif yönetimi için popüler bir tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir. AUA PH kılavuzu, hekimlerin PH tedavisi için intralezyonel verapamil önerebileceğini, ancak hastalara olası enjeksiyon bölgesi yan etkileri konusunda danışmanlık yapması gerektiğini belirtmektedir.

2.9.2.2. Nikardipin

Nikardipin, dihidropiridin (DHP) tipi bir kalsiyum kanal blokeridir. İn vitro ortamda yapılan bir çalışmada, glikozaminoglikan biyosentezini ve ECM üretiminin azaltılmasında DHP olmayan bir tür olan verapamilden daha etkili olduğunu ileri sürülmüştür [124]. PH'li 74 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada nikardipin enjeksiyonu uygulanan hastalar ile salin enjeksiyonu uygulanan hastaların bulguları karşılaştırılmış nikardipin enjeksiyonu uygulanan hastalarda ağrıda önemli bir azalma, IIEF-5 skorunda iyileşme ve plak boyutunda azalma olduğu gösterilmiş; gruplar arasında anlamlı bir fark olmaksızın penis eğrilikteönemli ölçüde iyileşme

olduğu bildirimiştir [125]. Çalışmada nikardipin ilişkili hipotansiyon veya diğer kardiyovasküler olaylar gibi ciddi yan etkiler izlenmemiştir. Nikardipinin enjeksiyonu ile ilgili AUA 2015 PH kılavuzunda herhangi bir tavsiye bulunmamaktadır.

2.9.2.3. Interferon Alfa-2b

Peyronie plaklarından türetilen fibroblastlarda yapılan bir çalışmada IFN alfa-2b ilavesi ile fibroblast çoğalma oranlarının doza bağlı bir şekilde azaldığı; hücre dışı kollajen üretiminin azaldiği ve kollajenaz üretiminin arttığı gösterilmiştir [126]. İntralezyonel IFN alfa-2b'nin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirebilmek için 117 PH hastası ile yapılan tek kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada, IFN alfa-2b enjeksiyonu veya salin enjeksiyonu uygulanan hastaların verileri karşılaştırılmış, penis eğriliği, plak boyutu ve yoğunluğu ve ağrıda iyileşme, plasebo grubuna kıyasla IFN alfa-2b enjeksiyonu uygulanan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek saptanmış; IFN alfa-2b enjeksiyonu uygulanan hastalarda %27 veya 13.5 derece eğrilikte ortalama bir azalma gösterilirken plasebo grubunda %9 veya 4.5 derece azalma gösterilmiştir [127]. Çalışmanın sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olsa da, ilaç ilişkili sıklıkla grip benzeri semptomlar (ateş, titreme ve artralji) ve ekimozlu minör penil ödem bulguları izlenmiştir, semptomların tümü, enjeksiyon prosedüründen önce alınan NSAID'lerle etkili bir şekilde tedavi edilmiş ve hiçbiri 36 saatten uzun sürmemiştir, ek olarak ilacın önemli bir maliyeti olduğu değerlendirilmiştir. Bahsedilen çalışma aynı zamanda PH için intralezyonel enjeksiyonun ilk çok merkezli randomize, plasebo kontrollü çalışması olması açısından önemli olduğu kadar aynı zamanda salin enjeksiyonunun penis deformitesi üzerinde çok az etkisi olduğunun veya hiç etkisi olmadığının gösterilmesi açısından da önemli olarak değerlendirilmiştir. AUA 2015 PH kılavuzlarına göre, klinisyenler PH'li hastalarda intralezyonel interferon α-2b uygulayabilir. Bununla birlikte, hastalara sinüzit, grip benzeri semptomlar ve küçük penil ödem gibi olası yan etkiler hakkında bilgi verilmelidir. EAU 2021 PH kılavuzu, PH stabil fazında intralezyonel İF-2b uygulamasını önermektedir.

2.9.2.4. Kollajenaz Clostridium Histolyticum

Peyronie hastalığı tedavisi için ilk ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ilaç olan Kollajenaz *Clostridium histolyticum* (CCH), *C. histolyticum* bakterisi tarafından üretilmekte ve TIMP'lerin varlığına rağmen bağ dokularında kollajen tip I ve III'ü selektif olarak bozmaktadır. PH'de yükseldiği ve fibroblastların apoptozunu arttırdığı gösterilmiştir [132]. İlk prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü CCH çalışmasında, PH'li 49 erkek CCH ile tedavi edilmiş, plak boyutunda ve penis deformitesinde önemli iyileşmeler izlenmiştir [133]. Çalışmada 30 derece veya daha düşük bir penil kurvatür ve/veya palpabl plağı 2 cm'den az olan tüm hastaların tedaviye yanıt verdiği izlenmiş (N = 3); 30 ila 60 derece arasında bir penil kurvatür ve/veya 2 ila 4 cm palpabl plak olan hastaların %36'sının tedaviye yanıt verdiği; ve penil kurvatürü 60 dereceden fazla ve/veya 4 cm'den fazla palpabl plak olan hastaların %13'ünün tedaviye yanıt verdiği izlenmiştir. CCH tedavisi ile alerjik reaksiyon ve laboratuvar parametrelerinde önemli bir değişiklik olmadığı iyi tolere edildiği bildirilmiştir [133]. CCH ile yapılan bir Faz II çalışmasında, PH'li 25 hastaya penil kurvatür açısı ve plak boyutundaki başlangıca göre değişikliği değerlendirmek için 3 ayda bir tekrar tedavi ile 7 ile 10 gün boyunca 10.000 ünite CCH'den oluşan üç intralezyonel enjeksiyon uygulanmış, hastaların %58'inde kurvatür açısında en az %25'lik bir azalma sağlandığı ve hastaların %95'i plak boyutunda bir azalma yaşadığı gözlenmiştir [134]. Faz III IMPRESS (Maksimal Peyronie'nin Azaltma Etkinliği ve Güvenlik Çalışmaları için Araştırma) I ve II deneme çalışmalarında, PH'li hastalarda CCH intralezyonel enjeksiyonlarının klinik etkinliğini ve güvenliği incelenmiş [135], sırasıyla toplam 417 ve 415 hasta, her biri 6 hafta arayla maksimum dört tedavi döngüsünden geçmiş, intralezyonel enjeksiyon uygulanan hastalara 8 enjeksiyona kadar 0.58 mg CCH enjeksiyonu uygulanmış, her döngüde yaklaşık 24 ila 72 saat arayla iki enjeksiyon uygulanmış, hepsine ikinci enjeksiyon ardından 24 ila 72 saat sonra penil plak modellemesi yapılmış; hastalar başlangıçtaki penil eğriliğe (30 ila 60 derece karşı 61 ila 90 derece) göre sınıflandırılmış ve aktif ilaç lehine CCH intralezyonel enjeksiyonu uygulanan hastalar veya plasebo olmak üzere 2:1 oran ile randomize edilmiş; IMPRESS I ve II verilerinin post hoc meta-analizi sonucunda CCH intralezyonel enjeksiyonu ile tedavi edilen hastaların plasebo grubu ile karşılaştırıldığında penil kurvatürde ortalama %34 iyileşme gösterdiğini saptanmış;

plasebo grubunun ortalama %18.2 iyileşmesi ile karşılaştırıldığında, CCH intralezyonel enjeksiyon tedavisi uygulanan hastalarda 17.0 derece ± 14.8 derece bir ortalama değişiklik gözlenirken placebo grubundaki hastalarda ortalama ± 9,3 ± 13,6 derecelik bir değişiklik gözlenmiş (p<.0001); PH semptom etki skorundaki ortalama değişiklik, plasebo grubuna göre CCH intralezyonel enjeksiyon tedavisi uygulanan hastalarda önemli ölçüde iyileşmiş (2.8 ± 3.8'e karşı −1.8 ± 3.5, p=.0037) olduğu bildirilmiştir. Yoğun kalsifikasyon, ventral plak ve 12 aydan kısa hastalık süresi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmadaki hastalarda CCH'ye karşı serum antikorları gelişmesine rağmen, sonuçta hiçbir ciddi sistemik yan etki kaydedilmemiştir. Birincil ve sıklıkla görülen yan etki, değişen derecelerde lokal penil ekimoz olarak değerlendirilmiştir. Ciddi yan etki olarak üç hastada korporeal rüptür ve üç hastada penil hematom bildirilmiş; üç korporeal rüptür ve üç penil hematomdan biri cerrahi olarak onarılmış; başka bir hematom perkütan olarak başarıyla boşaltılmıştır [135]. CCH'nin en ciddi komplikasyonu penil fraktür olduğu bilinmektedir. Enjeksiyonun plağı çevreleyen korporal tunika albugineayı zayıflatarak penil fraktüre karşı daha savunmasız hale getirdiği düşünülmektedir. Korporal fraktür oranı % 0 ile % 4,9 arasında değişmektedir [135, 136]. Altı klinik araştırmanın (IMPRESS denemeleri dahil) meta analizinde hastaların %85'inin en az bir yan etki yaşamasına rağmen, çoğunun minör yan etki olduğunu gösterilmiş, 1044 hastanın sadece 9'unda (%0,9) ciddi bir yan etki görüldüğü ve 1044 hastanın 4'ünde (%0,4) penil fraktür izlendiği tespit edilmiştir [137].

Kollajenaz *Clostridium histolyticum* enjeksiyonları için görüş birliği oluşan bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. IMPRESS çalışmasına dayanan mevcut tedavi standardı, her seansta 0.58 mg CCH'lik iki enjeksiyondan oluşan toplam dört tedavi seansıdır (toplam 8 enjeksiyon). Bununla birlikte, CCH tedavisi pahalıdır ve optimal bir sonuca ulaşmak için sekiz enjeksiyon gerekip gerekmediği bilinmemektedir. Gereksiz tedaviyi sınırlayıp; tedaviden maksimum fayda elde etme planıyla mevcut protokolü değiştirmek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Daha fazla deneyim, CCH enjeksiyonlarını daha uygun maliyetli hale getirmeye ve hangi hastaların en çok fayda göreceğini belirlemeye yardımcı olacağı düşünülmektedir. Maliyet ve fayda analizlerinin diğer faktörlerin yanı sıra kurvatürün yönüne, plak boyutuna, kalsifikasyonun prevalansına ve hastalık süresine de bağlı olabileceği bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmda, ek teknik zorluk olmadan CCH

enjeksiyonundan sonra plikasyon veya greftleme ile cerrahi düzeltmenin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceğini gösterilmiştir [138]. İntralezyonel CCH enjeksiyonu tedavisi, Aralık 2013'te PH tedavisi için FDA onayı almıştır. 2015 AUA PH kılavuzu, hekimlerin erektil disfonksiyonu olmayan (ilaç kullanımı ile veya ilaç kullanımı olmadan) 30 dereceden büyük ve 90 dereceden az stabil eğriliği olan hastalara intralezyonel CCH enjeksiyonu uygulamasını önermektedir. Her zaman olduğu gibi, tedaviye başlamadan önce bu tedavinin riski ve olası yan etkileri hasta ile tartışılmalıdır. EAU 2021 kılavuzu intralezyonel CCH enjeksiyonu tedavisinin kullanımını uygun olarak belirtmiş olsa da, günümüzde üretici firma Avrupa piyasasından çekilmiştir.

2.9.3. Topikal İlaç Uygulaması

Peyronie Hastalığı tedavisi için topikal uygulanan ajanların etkinliğini değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır. Topikal uygulama, intralezyonel enjeksiyon tedavisinin ağrı ve travmasını önlemektedir. Bir ilacın topikal uygulamasına ilişkin ilk çalışma, β-aminopropionitril ile yapılmıştır, tedavinin deformite değişikliği açısından fayda göstermediği bildirilmiştir [128]. Topikal olarak uygulanan lipozomal rekombinant insan süperoksit dismutazın (lrhSOD) etkisi randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiştir [129]. Çalışmada lrhSOD'ninserbest oksijen radikallerini indirgediği bilindiğinden inflamatuar kaskadları kesintiye uğratabileceği ve böylece hastalığın daha fazla ilerlemesini sınırlayabileceği önerilmiş, hastaların %23'ünde penis eğriliğinin 5 ile 30 derece arasında düzeldiği, tedavi alan grup plasebo ile karşılaştırıldığında 4 haftalık izlem süresinin sonunda ağrıda önemli ölçüde azalma olduğu saptanmış (p=0,017), çalışmanın sonucunda lrhSOD tedavisi PH'nin ağrılı evresi için kolayca verilen, güvenli ve etkili bir lokal terapötik olduğu bildirilmiştir [129]. Yakın zamanda 22 hasta ile yapılan, pilot, randomize kontrollü farklı bir çalışmada, 6 ay süresince günlük olarak uygulanan nikardipin, SOD ve emu yağı içeren H-100 jelinin ortalama eğrilikte azalma (%40, p=0.0014) ve ortalama gerilmiş penis uzunluğunda artış (%22.6, p=0.0002) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [130]. Belirtilen topikal ajanların etkinliğini doğrulamak için daha büyük hasta gruplarında yapılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Günümüzde, PH tedavisinde etkili, topikal olarak uygulanan hiçbir

ajan belirlenmemiştir. AUA 2015 PH Kılavuzları, PH için topikal tedaviyi muhtemel ümit verici olarak tanımlamıştır, ancak şu anda kullanımı için koşullu bir öneriyi bile desteklemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. EAU 2021 PH kılavuzu hastalık tedavisinde hiçbir topikal tedaviyi önermemektedir.

2.9.4. Elektromotor Tedaviler

Peyronie Hastalığı 2015 AUA kılavuzu, klinisyenlerin verapamil ile elektromotor tedavi uygulamamalarını önermektedir.

Peyronie Hastalığı 2015 AUA kılavuzu, klinisyenlerin penis ağrısını iyileştirmek için ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT) önerebileceğini ancak penil eğriliği veya plak boyutunu azaltmak için ESWT kullanmaması gerektiğini belirtmektedir. 2021 EAU PH kılavuzunda ağrıyı azaltmakta faydalı ancak plak eğriliği ve plak boyutu ile ilgili faydalı olmadığı belirtilmektedir.

2.9.4.1. Penil Traksiyon

Penisi belirli bir gerilime maruz bırakan bir cihazla penisin kontrollü olarak gerilmesi olarak tanımlanan “penil traksiyon”, PH hastalarının tedavisinde invaziv ve cerrahi olmayan bir ilk seçenek tedavi yöntemi olarak endikasyonu bulunmaktadır. PH hücreleri üzerinde traksiyonun hücresel etkilerini belirlemek için yapılan bir in vitro çalışmada, gergin olmayan PH hücre kültürlerine kıyasla gergin olan PH hücre kültürlerinde ASMA'da önemli bir azalma olduğu gözlenirken, kollajen yıkımında rol oynayan MMP'lerde bir artış gözlenilmiş; aksine, fibroblast çoğalması ve inflamasyonunda görev alan ASMA, ısı şoku proteini 47 (HSP47) ve TGF-β1 reseptörü gibi sitokin ve proteinlerin seviyesinde artış gözlenmemiştir [131]. Araştırmacılar, bir penis uzatma cihazının kullanımının, penis eğriliğinde yalnızca minimum iyileşme sağladığı, ancak muhtemelen artan penis uzunluğuna atfedilebilen makul bir hasta memnuniyeti seviyesi sağladığı sonucuna varmıştır. Stabilize hastalığı olan, kalsifiye plakları çoğunlukta olan ve 50 dereceyi geçmeyen penil eğriliği olan hastalar ile yapılan çalışmalarda hastaların seçimi, tedavinin potansiyel

etkinliğini olduğundan az gösteren sonuçlara yol açmış olabileceği düşünülmüştür [132]. Penil traksiyon tedavisi ile ilgili olarak AUA 2015 PH kılavuzu tarafından herhangi bir öneri sunulmamaktadır. EAU 2021 PH kılavuzuna göre tedavi için etkin ve güvenli görünmekle birlikte monoterapi olarak öneri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir.

2.9.4.2. Vakum Tedavisi

Penisi mekanik olarak düzeltmek için bir penil vakum cihazının uygulanması, 31 hasta ile yapılan, hastaların 12 hafta boyunca günde iki kez 10 dakika süreyle vakum cihazını kullandığı, kontrol grubu olmayan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada, 31 hastanın 21'inde penis eğrilik açısında 5 ila 25 derece azalma olduğunu, 3'ünde penis eğriliği kötüleşmiş ve 7' sinde eğriliğin değişmeden kaldığı gösterilmiş; hastaların %51'i sonuçlardan memnun olarak değerlendirilirken; %49' una deformitenin düzeltilebilmesi için cerrahi tedavi uygulanmıştır [133]. Penis üzerine germe kuvvetlerinin kısa süreli uygulanması şeklinde vakum ereksiyon cihazlarının kullanımı genellikle güvenli olarak kabul edilse de, uzun süreli germe terapi ile mekanotransdüksiyonun istenen fiziksel değişiklikleri sağlamayacağı; daralma halkalarının eşlik eden kullanımı ve penise uzun süre uygunsuz şekilde yüksek basınç uygulanmasının PH gelişimi, üretral kanama, cilt nekrozu ve penis ekimozu gibi çeşitli komplikasyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [134]. AUA 2015 PH kılavuzu ve 2021 EAU PH kılavuzu tarafından vakum tedavisinin monoterapi olarak sunulmasına ilişkin herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

2.9.5. Kombinasyon Tedavisi

Peyronie Hastalığı AUA 2015 kılavuzu tarafından kombinasyon tedavisi ile ilgili herhangi bir öneri sunulmamaktadır. EAU 2021 kılavuzu tarafından kombinasyon tedavileri ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

2.9.6. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi ilk olarak 1964 yılında PH için bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir [135]. Yapılan In vitro çalışmalar, düşük doz radyasyon tedavisinin güçlü bir anti-inflamatuar etkiye sahip olduğunu ve lökosit-endotel etkileşimlerini inhibe ettiğini göstermektedir [136]. Yaşlanmakta olan hastalarda malignite gelişme riski ve ED riskindeki artış nedeniyle radyasyondan kaçınılması gerektiği konusunda çok sayıda uzmanın görüş birliği bulunmaktadır [137].

Cerrahi olmayan tedavinin amacı akut evrede deformitenin ilerlemesini önlemek üzerine olması gerektiği savunulmaktadır. Cinsel işlevi iyileştirmek ve skar oluşum etkilerini azaltmak için deformiteyi azaltmak, PH için tüm tedavinin nihai hedefidir.

2.9.7. Cerrahi Tedavi

2.9.7.1. Endikasyonlar

PH ile ilişkili deformiteyi en hızlı ve güvenilir şekilde düzeltmek için cerrahi altın standart tedavi olmaya devam etmektedir. Cerrahi düzeltme endikasyonları, hastalık başlangıcından itibaren en az 1 yıl geçmiş ve en az 6 aylık stabil deformite olarak tanımlanan, stabil hastalığı ve konservatif tedavinin başarısız olduğu hastaları içermektedir [107]. Hiçbir cerrahi teknik standart yöntem olarak kabul görmemiştir, çünkü eğriliğin şiddeti, eğriliğin yönü, menteşe etkisinin varlığı, ereksiyon kalitesi ve hastaların tedavi ile ilgili beklentileri de dahil olmak üzere göz önünde bulundurulacak birden fazla faktör bulunmaktadır [138].

Ameliyat öncesi onam, kritik öneme sahiptir; PH'li hastalar sıklıkla duygusal olarak da etkilenmişlerdir ve PH için tedavi gören erkeklerin, PH öncesi penis görünümlerine döneceği beklentisi nedeniyle genellikle tedavi sonrası sonuçlardan memnun olmadıkları bildirilmiştir [49]. Bu nedenle, operasyonun sınırlamalarının anlaşılabilmesi için hastayla samimi bir tartışma yapmak ve hasta memnuniyetini

optimize etmek için sonuçlarla ilgili uygun beklentileri belirlemek önemlidir [39]. Hasta, kalıcı veya tekrarlayan eğrilik, penis ereksiyon halindeki uzunluğunun kısalması, rijiditede azalma ve cinsel hislerin azalması olasılığının olduğunu anlamalıdır. Kalıcı veya tekrarlayan eğrilik nadirdir ancak opere edilen hastaların %16' sında ikincil bir operasyon gerektirmeyen eğrilik olduğu izlenmiştir [39]. Hastaya, amacın, penisi "işlevsel olarak düz" hale getirmek olduğu anlatılmalıdır. EAU PH kılavuz komitesi, başarılı eğrilik düzeltmesini 15 derece veya daha az rezidü eğrilik olarak tanımlamaktadır [14]. Penis ereksiyon uzunluğundaki değişimin (kayıp), tüm cerrahi düzeltme prosedürleri ile bir miktar ilişkili olmasına rağmen, greft ile cerrahiye göre yalnızca plikasyon tekniği uygulanan hastalarda daha olası olduğu bilinmektedir. Hastaya ameliyat öncesi uzunluk kaybı olasılıklarının anlatılması son derece önemlidir, çünkü fibrotik hastalık sürecinin bir sonucu olarak hastaların %70 ile %80' inde başlangıçta uzunluk kaybı gelişmektedir [39]. Hastaya deformiteyi düzeltmek için penis üzerinde yapılan herhangi bir operasyonun, postoperatif dönemde erektil fonksiyonun azalmasına neden olabileceğini ve bunun daha sonra oral PDE5 inhibitörleri, intrakavernöz enjeksiyon tedavisi veya bir vakum cihazı ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğinin anlatılması da kritik öneme sahiptir [139]. Azalmış cinsel his nadiren bildirilmiştir, ancak erkeklerin yaklaşık %20'sinin penis hassasiyetinde bir miktar azalma tanımlayabileceği, bu durumun nadiren orgazm veya boşalmaya etkisinin olduğu gösterilmiştir. Akut postoperatif dönemde hiperestezi veya hipotestezi olabilmektedir, bu durum ameliyat sonrası 6 ile 12 ay içerisiinde düzelme ve stabilize olma eğilimindedir [39]. Cerrahi yaklaşım seçimi için birincil belirleyiciler, ameliyat öncesi ereksiyon sertliğinin kalitesi ve deformitenin şiddeti (eğrilik ve plağın tanımlanması da dahil olmak üzere) olmak üzere iki faktöre dayanmaktadır. Farmakoterapili veya farmakoterapisiz koital aktivite için yeterli sertliğe sahip erkeklerde tunikal plikasyon teknikleri ve plak insizyonu veya greftleme ile parsiyel/total eksizyon teknikleri kullanılabilir.

Cerrahi prosedürler 5 temel grupta incelenebilir:

1- Plikasyon teknikleri; konveks yani uzun korporal cisme müdahale edilerek kısaltma uygulanır ve böylece düzeltme sağlanır [140].

2- Greftli onarım teknikleri; kurvatürün konkav yani kısa korporal cisme müdahale edilerek plak insizyonu ya da parsiyel /total eksizyonu uygulanır ve greftle onarım uygulanır [141].

3- Kombinasyon teknikleri; plikasyon ve greftli onarım teknikleri kompleks deformitelerin onarımında birlikte uygulanır [142]

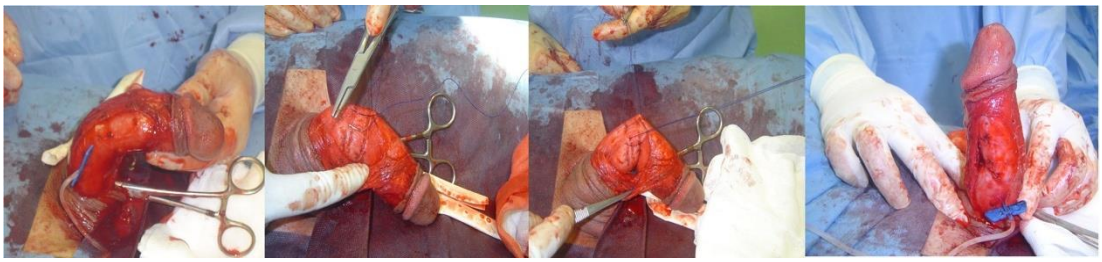
4- Korporal imbrikasyon tekniği; tunikal elongasyon ve kavernöz sakkülasyon varlığında uygulanan bir tekniktir [142].

5- Penil protez implantasyonu; medikal tedaviye yanıtsız ED'nin eşlik ettiği hastalarda uygulanan cerrahi tekniktir. Bu hasta grubunda peyronie onarımıyla eş zamanlı penil revaskularizasyon operasyonu da uygulanabilmektedir [143, 144].

2.9.7.2. Plikasyon Teknikleri

Penil plikasyon, tunika albuginea'nın daha uzun (veya konveks) tarafını, uzunluğu daha kısa tarafa uyacak şekilde kısaltmayı amaçlamaktadır [145]. Bu yaklaşımların avantajları arasında daha kısa cerrahi süre, iyi kozmetik sonuçlar, ereksiyon üzerinde minimum etki, basit ve güvenli cerrahi ve etkili düzleştirme bulunmaktadır [146]. Dezavantajları arasında kum saati veya menteşe etkisinin düzeltilememesi gösterilebilir. Nesbit prosedürü ile ilgili başarısızlıklar üzerinde yapılan bir çalışmada, ameliyat öncesine göre erektil fonksiyonun bozulması, 2 cm'den fazla penis kısalması ve postoperatif dönemde 30 dereceden daha fazla penil kurvatür bulunması dahil olmak üzere tatmin edici olmayan sonuçla ilişkili üç faktör belirlenmiştir [147]. Nesbit prosedürü ile başlayarak PH için birden fazla cerrahi plikasyon tekniği tanımlanmıştır [148]. Bu teknik, eğriliğin kontralateral tarafındaki tunikanın eliptik bir segmentinin eksizyonunu içermektedir. Ventral eğrilik olan hastada, Buck fasyası eleve edildikten sonra, dorsal tunica albuginea da kama şeklinde küçük eksizyonlar yapılır ve daha sonra defekt tipik olarak emilmeyen sütürle kapatılır. Heineke-Mikulicz tekniğini kullanan Yachia yöntemi de dahil olmak üzere bu yaklaşımlarda birçok varyasyon geliştirilmiştir [149]. Dorsal kurvatür cerrahisinde, ventral şaft tunikal doku üzerinde, maksimum eğrilik alanının karşısında kısa (0,5 ile 1,5cm) tam kat vertikal kesi yapılmakta, daha sonra ventral yönü kısaltmak ve eğriliği düzeltmek için transvers olarak kapatılmaktadır. Bu yaklaşım, kesinin çok uzun olmaması için dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Transvers kapatma penil şaftın daha fazla daralmasına neden olabilmekte ve bu durum ereksiyon devamlılığında bozuklukla sonuçlanabilmektedir. Birçok yazar tarafından bu yaklaşımın, algılanan penis kısalması için daha düşük bir riske sahip olduğunu öne sürülmektedir [150, 151].

Tam kat bir tunikal kesi yapılmasını önlemek ve eğriliği düzeltmek amacıyla tunikayı katlamak için imbrikasyon prosedürleri kullanılır. Kesi uygulanmadan yapılan tunikal plikasyon teknikleri 1985 yılında Essed ve Schroeder tarafından tanımlanmıştır, düğümlerin gömülmesini sağlamak için sekizli bir şekilde yerleştirilen, emilmeyen sütürler kullanılmaktadır (Resim 2.7) [152]. İki yıl sonra (1987), Ebbehoj ve Metz, konjenital kurvatür hastalarında uzun tarafı kısaltmak için birden fazla sütür hattının kullanıldığı plikasyon tekniklerini tanımlamışlardır [153]. 16 noktalı prosedür, tunikal kesi olmadan, emilmeyen tip sütür ile tunika albugineanın geniş Lembert tipi sütür tekniği kullanılan, popüler bir tunikal kısaltma varyasyonu haline gelmiştir [154-156]. Diğer bir plikasyon tekniği, daha önceden konjenital kurvatürü olan çocuklar için kullanılan Duckett-Baskin tunika albuginea plikasyon (TAP) tekniğinin modifiye edilmesi ile Levine tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte, kontralateral tarafta maksimum eğrilik noktasına, transvers, tam kat olmayan bir kesi yapılmaktadır [157, 158]. Longitudinal liflere 1 ile 1,5 cm uzunluğunda bir çift transvers paralel insizyon uygulanmaktadır, bu insizyon tunikanın iç dairesel liflerini içermemektedir. Sonuç olarak, alttaki kavernoz doku bütünlüğü bozulmamakta, böylece ameliyat sonrası ED olasılığının azaldığı düşünülmektedir. Bu kesiler istenilen kısalma miktarına bağlı olarak 0,5 ila 1,0 cm ile ayrılmaktadır. İki transvers kesi arasındaki longitudinal lifler, plikasyon sonrası dışa bombeleşme etkisini azaltmak için eksize edilmektedir.



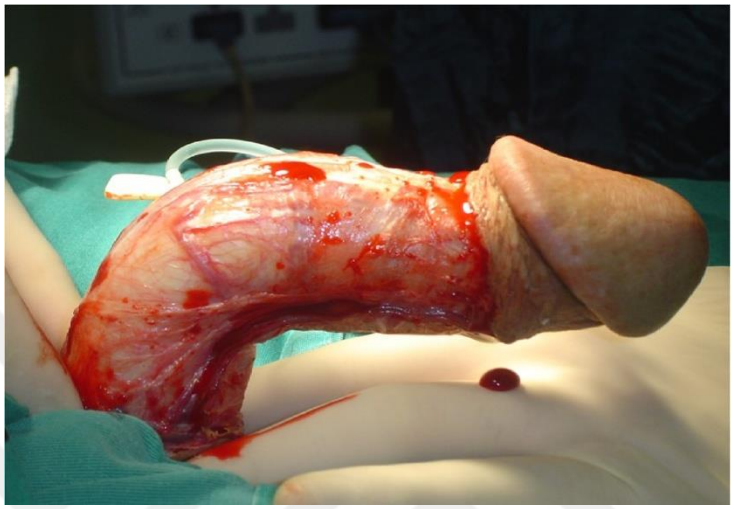
Resim 2.7. Essed-Schroeder tekniği ile Peyronie onarımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

2.9.7.3. Greft Teknikleri

Plak insizyonu ve greftleme (PIG) veya parsiyel plak eksizyonu ve greftleme(PEG) endikasyonları, 60 ile 70 dereceden fazla eğrilik, kum saati deformitesi, menteşe etkisi veya geniş plak kalsifikasyonu bulunması olarak tanımlanmaktadır [159]. Konkav kenarda maksimum eğrilik noktasında, plak üzerine insizyon ya da plağın total veya parsiyel eksizyonu yapılmakta ve tunika albugineada oluşan defekt greftle onarılmaktadır. Komplet plak eksizyonu daha yüksek oranda venöz kaçak ve ED ile ilişkili olduğundan günümüzde kullanımı oldukça sınırlıdır [160, 161]. Literatürde, 55 yaşından büyük, korporal venookluziv disfonksiyon kanıtı olarak dupleks ultrason analizinde direnç indeksi 0.80'den az olan, büyük tunikal defekt ve greft boyutu, ventral kurvatür ve 60 dereceden fazla eğrilik postoperatif ED' nin olası göstergeleri olarak bildirilmiştir [162].

Penil degloving işlemi Buck fasyası üzerinden gerçekleştirilmektedir, işlem sırasında oluşabilecek kanamalar bipolar elektrokoter yardımı ile durdurulmaktadır. İşlem sırasında cerrahın loupe kullanması oluşabilecek nörovasküler yaralanmaları azaltabilmek için önerilmektedir. Takiben 21-gauge kelebek iğne ile korpus kavernozuma girilerek saline infüzyonu ile penil rijidite sağlanmakta ve deformite değerlendirilerek kurvatür yönü, derecesi, Peyronie plağının yeri ve boyutları, kum saati veya menteşe etkisi olup olmadığı saptanmaktadır. Üretranın her iki kenarından yapılacak paralel longitudinal insizyon ile Buck fasyası ayrılarak nörovasküler yapılar ile tunikal doku arasına girilmekte, nörovasküler yapılar kalıcı sinir hasarının önlenmesi için tercihen keskin diseksiyonlar ile kavernöz cisimden ayrılmaktadır. Buck fasyasının kaldırılmasını takiben tekrar artifisyel ereksiyon sağlanmakta ve maksimal eğrilik alanı değerlendirilmektedir. Maksimal eğrilik alanı insizyon ya da parsiyel plak eksizyonu için uygundur. Maksimum eğrilik alanında modifiye-H veya çift-Y kesisi yapılan plak insizyonu teknikleri tanımlanmıştır [163]. Modifiye-H veya çift-Y kesisi, tunikal dokunun bu alanda genişlemesine izin vermekte, eğriliği ve penil şaft kalibresini düzeltmekte, kavernöz dokunun altta yatan maruziyetini en aza indirmekte ve böylece kavernozal dokunun maruz kaldığı potansiyel fibrozis etkisini azaltmakta ve/veya venookluziv mekanizmayı kesintiye uğratmaktadır. Bu aşamada parsiyel plak eksizyonu da uygulanabilmektedir. İzole bir lateral kurvatürde dahi,

eksize edilecek tunikal dokunun dorsal septumu içermesi gerekmektedir, çünkü burası skar dokusunun çapa noktasıdır ve eğer bu nokta eksize edilmezse, büyük olasılıkla önemli derecede rezidüel kurvatür kalacaktır [164]. Skar dokusunun çapa noktasının eksize edilmediği greftleme prosedürlerinin postoperatif ED'ye en yüksek katkıda bulunan faktör olduğu bildirilmiştir [14].



Resim 2.8. Artifisyel ereksiyon sonrası elde edilen menteşe etkisi (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

Peyronie Hastalığı AUA 2015 kılavuzunda, "Klinisyenler, sertliği koitus için yeterli olan deformiteleri olan hastalara (farmakoterapi ve/veya vakum cihazı tedavisi ile veya tek başına) penil kurvatürü iyileştirmek için plak insizyonu veya eksizyon ve/veya greftleme önerebilir. (Orta Öneri; Kanıt Gücü Derece C). " şeklinde belirtilmiştir.

2.9.7.3.1. Greft Materyalleri

Peyronie Hastalığı tedavisinde plak insizyonu ve greftle onarım, ilk kez 1950 yılında Lowsley ve Boyce tarafından, greft materyali olarak yağ doku kullanımıyla tanımlanmıştır [165]. Sonrasında yağ, dermis, tunika vaginalis, dura mater, temporal fasya, safen ven, krura veya tunika albuginea ve bukkal mukoza dahil olmak üzere birçok otolog greft kullanılmıştır [159, 166-170]. Son olarak, sığır veya insan

kaynaklı işlenmiş perikard, domuz intestinal submukozası ve domuz derisi dahil olmak üzere "kullanıma hazır" allogreftler ve ksenogreftler kullanılmaya başlanmıştır. Sentetik polietilen tereftalat (PETE, Dacron) ve politetrafloroetilen (PTFE, Teflon) greftler geçmişte kullanılmış olsalar da potansiyel enfeksiyon riski, lokalize inflamatuar yanıt ve fibroz nedeniyle şu anda kullanımları önerilmemektedir [61, 171].

Tablo 2.1. Peyronie onarımında kullanılan greft materyalleri

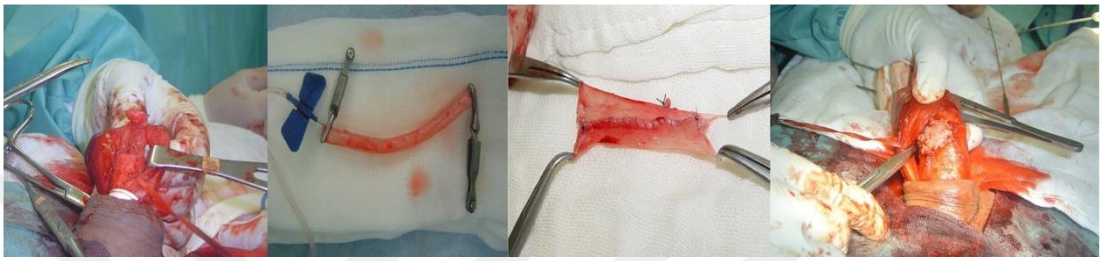
Otolog greftler	Dermis
	Ven
	Tunika albuginea
	Tunika vajinalis
	Fasya (temporal/fasya lata)
	Bukkal mukoza
Allogreftler	Perikard
	Fasya lata
	Dura mater
Ksenogreftler	Domuz ince barsak submukozası
	Sığır perikardı
	Sığır dermisi
	Kollajen greftler (TachoSil)
Sentetik greftler	Dacron
	Gore-Tex

İdeal greft, normal tunika albugineanın kuvvet ve elastik özelliklerine yakın olmalı; minimal morbidite ve doku reaksiyonuna sahip olmalı; hazır bulunmalı; çok kalın olmamalı; esnek, boyutlandırılması ve dikilmesi kolay, ucuz ve enfeksiyona dirençli olmalı ve ereksiyon kapasitesini korumalıdır. Otolog greftler için greft elde edilmesi ile ilgili minimal komorbiditeye neden olmalıdır [138].

1-Otolog greftler: Hastanın kendisinden alınan greft materyallerini ifade etmektedir. Dermis, ven, temporal fasya, fasya lata, tunika vajinalis, tunika albuginea ve bukkal mukoza greftleri bu grupta bulunur. Otolog greft kullanımında, greft elde

edilen alanda şişme, uyuşma, ağrı gibi bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir [172, 173].

Genellikle endotel-endotel devamlılığı sağlayabilmesi nedeniyle venöz greftler tercih edilmektedir. En sık kullanılan venöz greft safen ven greftidir [174, 175]. Safen ven greftiyle yapılan peyronie onarımında yüksek başarı oranları bildirilmiştir [174]. Resim 2.9'te safen ven greftiyle peyronie onarımı örneklenmiştir.



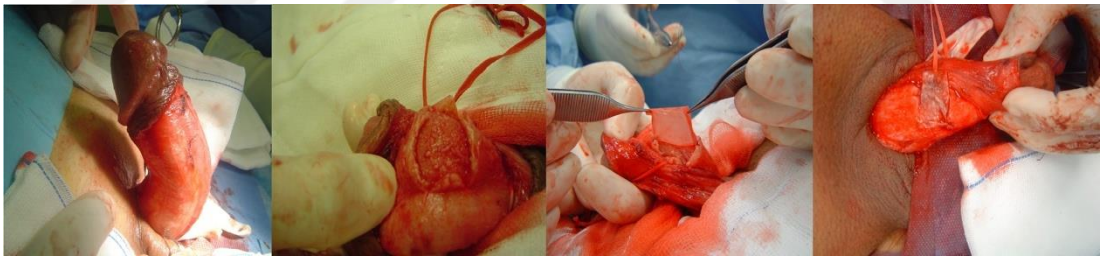
Resim 2.9. Otolog safen ven grefti ile Peyronie onarımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

Dermal greftlerin, düşük uyum oranları ve veno-okluziv ED ile ilişkili bulunmaları nedeniyle günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır [160]. Tunika albuginea greftleri histolojik olarak mükemmel doku uyumu gösterebilmektedir. Düşük hasta sayılarıyla yapılmış olan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiş, uzun dönem takiplerinde de majör bir problem izlenmemiştir [176], ancak kavernöz doku desteğini azaltabileceği için daha sonra uygulanabilecek olan penil protez implantasyonu gibi operasyonlarda komplikasyonlara neden olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

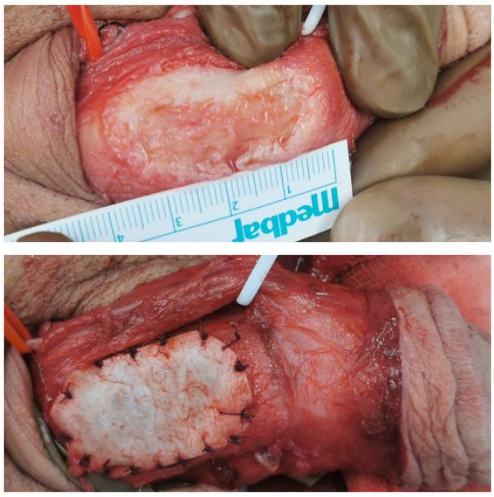
Bukkal mukozal greftlerin yüksek uyum kapasiteleri ve hızlı revaskülarize olmaları nedeniyle kısa dönem sonuçları oldukça başarılı olarak raporlanmıştır [177]. Büyük defektler için yeterli greft materyali alınabilmesi avantajı nedeniyle krural ve bukkal greft kullanımı uygun tercih olarak görülmemektedir [178]. Grefti elde etmek için uzun bir ameliyata ihtiyaç duyulması ve greft alanında yara izi ve olası lenfödem içeren potansiyel komplikasyonları nedeniyle iyileşme süresince takip edilmesi gereken ikinci bir cerrahi alan olması nedeniyle ön plandaki yerini kaybetmektedir.

2- Allo-greftler: Hastadan farklı bir insandan elde edilen greft materyallerini ifade etmektedir. Perikard, fasya lata ve dura mater greftleri bu grupta bulmaktadır. Kadavradan elde edilen dura mater greftleri yüksek enfeksiyon riski nedeniyle yaygın kullanıma ulaşamamıştır [179, 180]. Kadavradan elde edilen perikardiyum (Tutoplast) greftleri ile peyronie onarımı yapılan hastalarda başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir [181].

3- Xenogreftler: Hayvanlardan elde edilen greft materyallerini ifade etmektedir. Sığır perikardı ve dermisi, domuz ince barsak submukozası ve dermisi, kollajen doku greftleri (TachoSil) bu grupta bulunmaktadır. Domuz ince barsağından yapılan greftlerin anjiyogenezi teşvik ettiği ve endotel büyümesini desteklediği gösterilmiştir [182, 183]. Sığır perikardından yapılan greftlerin yüksek gerim direncine ve doku uyumluluğuna sahip olduğu bilinmektedir [184]. TachoSil greftlerin avantajları ise operasyon süresini kısaltmaları ve ek hemostatik etki sağlamalarıdır [185].



Resim 2.10. Domuz perikard ekstraselüler matriks grefti ile Peyronie onarımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)



Resim 2.11. Penis sağ lateralinde yer alan 4cm boyutundaki Peyronie plak eksizyonu sonrası oluşan defektin sığır perikard ekstraselüler matriks grefti ile onarımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

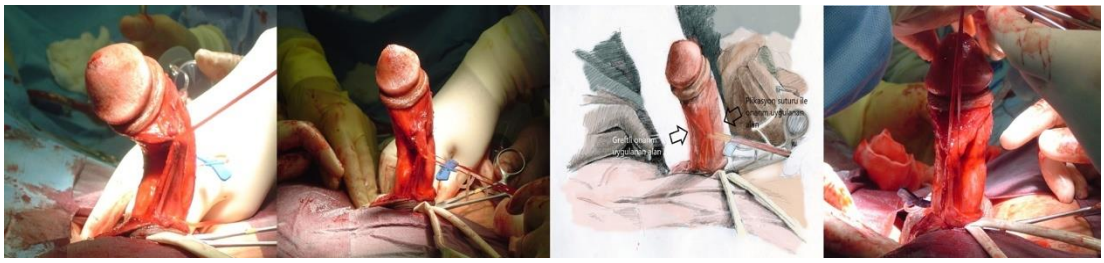
4- Sentetik Greftler: Herhangi bir canlıdan alınmayan ve endüstriyel olarak üretilen greft materyallerini ifade etmektedir. Dacron ve Gore-Tex greftleri bu grupta bulunmaktadır. Sentetik greftlerin artmış enfeksiyon riski, muhtemel allerjik reaksiyonları, grefte bağlı inflamasyon ve fibrozis riski nedeniyle kullanımına sıcak bakılmamaktadır [186].

Literatürde, farklı greftlerin sonuçlarının karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. 2018 yılında Kayıgil ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada aselüler matriks grefti (domuz perikardından elde edilmiş) ve otolog venöz greft sonuçları karşılaştırılmıştır. Otolog venöz greft kullanılan grupta operasyon süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun, aselüler matriks greft kullanılan grupta his kaybının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa süreli olduğu bildirilmiştir. Penis boyu kısalması ve postoperatif komplikasyonlar açısından ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir [187]. Kovac ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan araştırmada dermal, Tutoplast ve Stratasis greftlerin sonuçları karşılaştırılmış; Stratasis greft kullanımı, Tutoplast ve dermal greft kullanımına göre penis boyu, sertliği ve erektil fonksiyonları korumada daha başarılı olduğu belirtilmiştir [188].

Peyronie Hastalığı'nın greft ile cerrahi onarımı sonrası kötü prognostik faktörler; hastanın 60 yaş üzerinde olması, preoperatif kötü erektil fonksiyon bulunması, büyük greft materyali kullanılması ve ventral kurvatür varlığı olarak belirlenmiştir [189]. Operasyon öncesi ED'si olmayan hastalar operasyon sonrası %50'ye varan olasılıkta ED gelişebileceği konusunda bilgilendirilmelidir [190]. Ayrıca plikasyon tekniklerine göre daha düşük bir ihtimal olsa da penis boyunda kısalma olabileceği de hastalara anlatılmalıdır [191]. Özellikle dorsal kurvatürlerde nörovasküler demetin manipülasyonları nedeniyle yüksek oranda (%3-52) penil hipoestezi gelişebileceği de operasyon öncesi hastalara anlatılması gereken konulardandır [192].

2.9.7.4. Kombine Teknikler (Greft + Plikasyon)

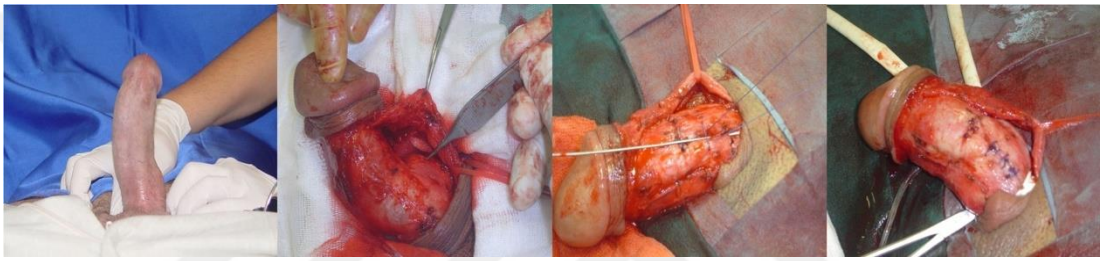
Kompleks penil deformitelerin onarımında tek bir cerrahi teknik ile onarım yeterli olmayabilmektedir. Böyle vakalarda birkaç tekniği kombine ederek kullanmak gerekebilmektedir. Kurvatürün konveks yüzüne plikasyon süturu, konkav yüzüne greftli onarım uygulanmaktadır. Önce greftli onarım, ardından rezidü kurvatür onarımı için konveks yüze plikasyon süturu konulması şeklinde teknikler tanımlanmıştır [193, 194]. 2010 yılında Kayigil ve arkadaşları tarafından greftli onarımdan önce kurvatürün konveks yüzüne konulacak Essed-Schroder plikasyon süturunun, geniş tunikal insizyon ve geniş greft kullanımını önleyebileceği bildirilmiştir [142]. Resim 2.12'de kompleks penil kurvatürü olan bir hastada her iki tekniğin kombine olarak kullanımı örneği gösterilmiştir.



Resim 2.12. Kompleks penil kurvatürde plikasyon ve greftleme tekniklerinin kombine kullanımı (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

2.9.7.5. Korporeal İmbrikasyon

Kompleks penil deformitesi olan hastalarda, Kayıgil ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve tunikal elongasyonun neden olduğu sakkülasyon olarak adlandırılan patolojik oluşumlar bulunabilmektedir. Plikasyon ve greftli onarım teknikleri sonrası yeterli kozmetik sonuç elde edilemeyen hastalarda bu deformiteyi düzeltmek için longitudinal imbrikasyon süturu (Kayıgil tekniği) tanımlanmış ve çalışmalarda yüksek başarı oranları bildirilmiştir [142]. Resim 2.13'de kavernöz sakkulasyon ve longitudinal imbrikasyon sutürü örneklenmiştir.



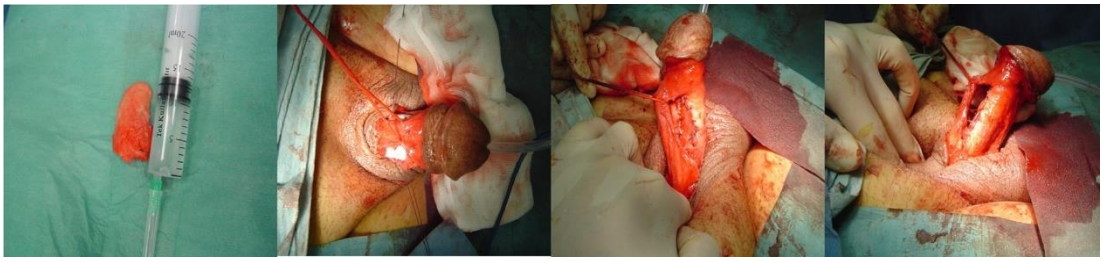
Resim 2.13. Kavernöz sakkülasyon ve imbrikasyon sutürü (Kayıgil tekniği) (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

2.9.7.6. Penil Protez İmplantasyonu

Penil protez implantasyonu (PPI); PH'ye eşlik eden, medikal tedaviye cevapsız ED hastalarında ve şiddetli penil deformitesi olan (>60 derece, kum saati, menteşe etkisi) hastalarda uygulanabilmektedir [195]. PH hastalarında şişirilebilir penil protezlerin kullanımının daha etkili olduğu kabul edilse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda bükülebilir penil protezlerin de benzer başarıyı sağladığı gösterilmiştir [196]. Hangi çeşit protezin kullanılacağına hekimin değerlendirme ve önerilerinden sonra hastanın kendisi karar vermelidir.

Penil protez yerleştirildikten sonra kurvatür derecesi <30 derece ise ek bir işleme gerek yoktur. Ancak protezin yerleştirilmesinden sonra kurvatür >30 derece ise operasyon esnasında protez azami şişirildikten sonra penis manuel olarak kurvatürün tersi yönünde bükülerek 90 saniye beklenmelidir[197]. Bu manevra sırasında oluşabilecek üretral rüptür riski akılda tutulmalıdır. Manevra sırasında

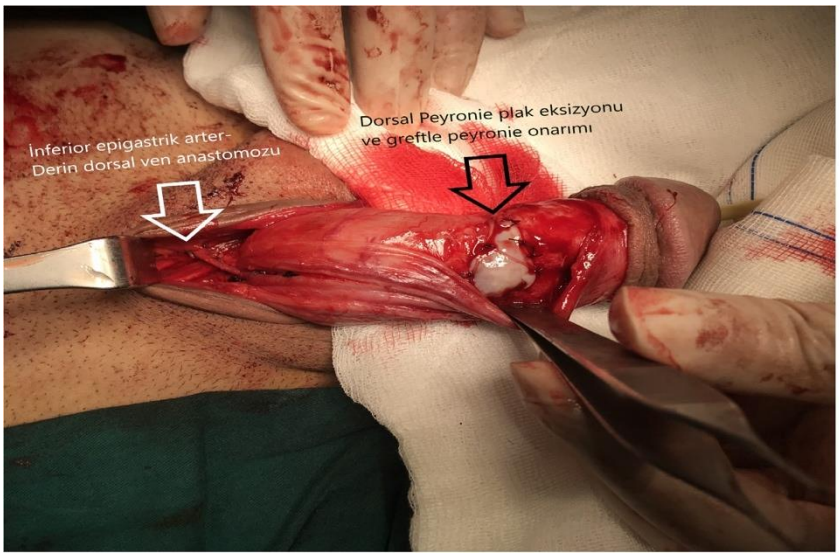
sıklıkla plağın kırılmasına bağlı çıtırtı sesi duyulabilir. Manevraya rağmen kurvatür sebat ediyorsa plikasyon süturu veya plak insizyonu ve/veya greftleme işlemlerinin uygulanabileceği akılda tutulmalıdır [198, 199].



Resim 2.14. Penil Protez İmplantasyonu (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

Peyronie hastalarında PPİ memnuniyet oranlarının PH olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bunun en önemli sebeplerinden birinin operasyon sonrası penis boyundaki kısalma olduğu düşünülmektedir. PH hastalarında PPİ uygulaması sonrası psikolojik streste azalma olduğu gösterilmiştir [200].

Medikal tedaviye yanıtsız ED'nin eşlik ettiği hasta grubunda, Peyronie onarımı ile eş zamanlı penil revaskularizasyon operasyonu uygulanarak penil kurvatürde düzelme ve IIEF skorlarında artış olduğu bildirilmiştir [143]. Bu operasyon, seçilmiş hasta grubunda PPİ komplikasyonlarından kaçınmaya olanak tanımaktadır. Resim 2.15'de eş zamanlı peyronie onarımı ve penil revaskularizasyon operasyonu örneklenmiştir.



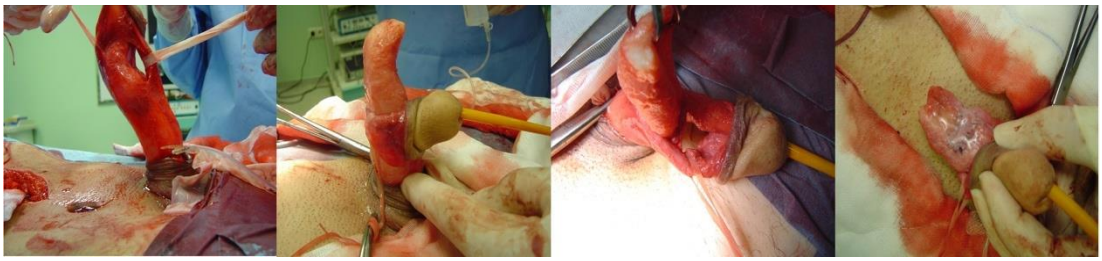
Resim 2.15. Peyronie onarımı + Penil revaskularizasyon operasyonu (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

Ciddi penil kısalmanın olduğu PH vakalarında; tunika albugineaya yapılan 2 adet longitudinal insizyonu takiben penis dorsaline yapılan semisirküler insizyonlarla uygulanan modifiye sliding tekniği (MoST) [201], tunika albugineaya yapılan 2 adet longitudinal insizyonu takiben penis dorsal ve ventraline yapılan semisirküler insizyonlarla uygulanan multiple slit tekniği (MuST) [200] ya da çok sayıda gevşetici tunika albuginea insizyonlarının yapıldığı multiple insizyon tekniğinin (MIT) [202] kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu operasyonların, glans nekrozu gibi nadir görülen ve geri dönüşü olmayan bazı komplikasyonlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır.



Resim 2.16. Modifiye Sliding Teknik (MoST) (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

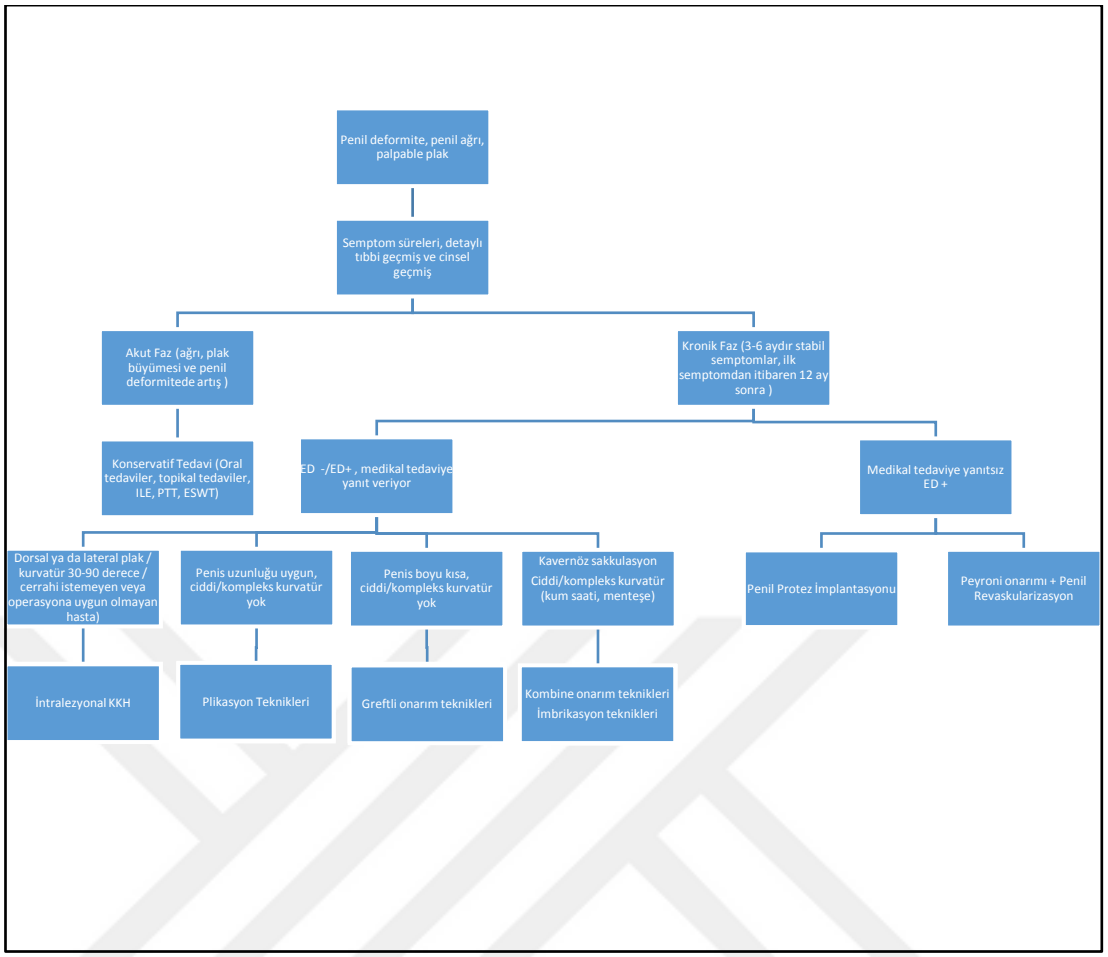
Distal penil kurvatürlerin onarımında, penil disassembly tekniğiyle kavernöz cisimler glans, üretra ve nörovaskuler demetten tamamen ayrılarak kavernöz cisimlere müdahale edilmektedir [203]. Bu ileri cerrahi teknikler yalnızca tecrübeli cerrahlarca uygulanmalıdır.



Resim 2.17. Penil dissasembly tekniği (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

Tablo 2.2. Avrupa Üroloji Derneği Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu Önerileri[204]

Öneriler	Öneri gücü
Cerrahi tedavi en az 3 aydır stabil semptomların varlığında, ki bu genellikle semptomların başlangıcından itibaren 12 ay sonradır ve deformite nedeniyle cinsel ilişkide problem yaşayan hastalarda uygulanmalıdır.	Güçlü
Cerrahi öncesi; penis uzunluğu, kurvatür derecesi, erektil fonksiyon ve hastanın beklentileri değerlendirilmelidir.	Güçlü
Konjenital penil kurvatürde, uygun penis uzunluğu ve sertliği olan hastalarda, ciddi kurvatür ya da kompleks deformite yokluğunda tunikal kısaltma prosedürleri (plikasyon teknikleri) ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmalıdır. Hiçbir prosedürün diğerine üstünlüğü yoktur. Hangi prosedürün uygulanacağı hasta ve cerrahın tercihine bağlıdır.	Zayıf
Normal erektil fonksiyonu olan peyronie hastalarında; uygun penis boyu, ciddi kurvatür ya da kompleks deformite varlığında tunikal uzatma prosedürleri (greftli onarım teknikleri) uygulanmalıdır. Hangi greftin kullanılacağı hasta ve cerraha ait faktörlere bağlıdır.	Zayıf
Sliding teknikler oldukça dikkatli uygulanmalıdır. Glans nekrozu gibi ciddi komplikasyonlar oluşabilir.	Güçlü
Peyronie cerrahisinde sentetik greft kullanılmamalıdır.	Güçlü
Medikal tedaviye cevapsız ED'nin eşlik ettiği peyronie hastalarında ek prosedürler eklenerek veya eklenmeyerek PPİ uygulanmalıdır.	Güçlü



Şekil 2.1. Hasta yönetim algoritması

ED: Erektil disfonksiyon, ILE: İntralezyonal enjeksiyonlar, PTT: Penil Traksiyon Tedavileri, ESWT: Ekstra-korporeal Şok Dalga Tedavisi

2.9.8. Postoperatif Yönetim

Postoperatif rehabilitasyon dönemi, postoperatif ED riskini ve uzunluk kaybını azaltmak ve penisin düz şekilde iyileşmesini optimize etmek için kritik öneme sahiptir. Postoperatif rehabilitasyon dönemi tipik olarak ameliyattan 2 hafta sonraki hasta değerlendirmesi ile başlar, hastaya masaj ve esneme terapisi önerilmektedir [205]. Hastaya penisi glansından tutması ve proksimalden distale doğru nazikçe uzatarak germe egzersizi yapması ve ardından diğer eliyle 2 ile 4 hafta boyunca günde iki kez 5 dakika penis şaftına masaj yapması talimatı verilmektedir. Masaj ve germe, ikinci 2 hafta boyunca mümkünse hastanın partneri tarafından da yapılması önerilmektedir, bu sayede, çift için cinsel deneyim yeniden başlayacak ve

eşin kendini sorumlu hissedebileceği, penisi yeniden yaralama korkusunun azalacağı bir süreç yaşayacakları düşünülmektedir. Çalışmalarda, gece PDE5 inhibitörlerinin kullanılması, yaranın skatrisyel kontraksiyonunu azaltmaya ve teorik olarak kavernozal dokuyu korumaya yardımcı olabilecek postoperatif vazodilatasyonu arttırdığı ve postoperatif ED'yi azalttığı düşüncesiyle tavsiye edilmektedir [206]. Son olarak postoperatif süreçte penil traksiyon cihazlarının kullanımının postoperatif uzunluk kaybını azalttığı ve hem greftleme hem de plikasyon prosedürlerinden sonra uzunluk kazanımını artırabileceği gösterildiğinden penil traksiyon cihazlarının kullanımı önerilmektedir [207]. Traksiyon cihazlarının, ameliyattan 3 ile 4 hafta sonra başlanacak şekilde günde 3 saat veya daha fazla, hastanın yara traksiyon cihazının basınçlarını tolere edebildiği hale kadar gerim sağlanarak kullanılması önerilmektedir [208].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ekim 2014–Şubat 2020 tarihleri arasında penil kurvatür nedeniyle üroloji polikliniğine başvuran hastalardan, 40 dereceden fazla penil kurvatürü olan ve/veya kompleks penil deformitesi (kum saati deformitesi, menteşe etkisi, penetrasyonu engelleyecek ventral kurvatür) bulunan Peyronie hastaları dahil edilmiştir. Bu hastalara kavernazometri ve penil renkli doppler ultrasonografi (USG) tetkikleri yapılmıştır. Erektil disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Penil renkli doppler USG'de peyronie plağı bulunan, Peyronie Hastalığı nedeniyle Peyronie plak insizyonu/eksizyonu ve greft yöntemi ile cerrahi tedavisi uygulanan hastalar retrospektif değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Peyronie Hastalığı'nın cerrahi tedavisinde kullanılan greft materyallerine göre postoperatif sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3.1. Araştırma Popülasyonu

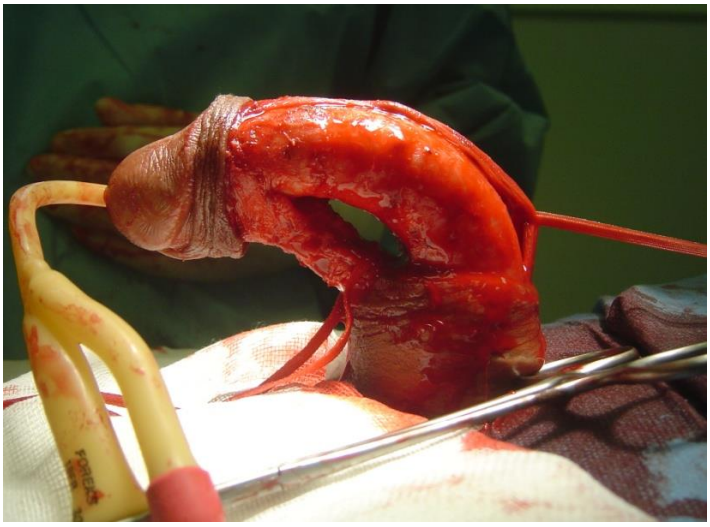
Hastalar Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi hasta kayıt sistemleri üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Üroloji kliniğinde Ekim 2014 – Şubat 2020 tarihleri arasında Peyronie Hastalığı nedeniyle greft ile cerrahi tedavi uygulanmış olan 330 hasta kaydı ameliyat notları üzerinden incelenmiştir. 15 hasta, aynı seans sırasında penil protez implantasyonu uygulanması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. 200 hasta aynı seansta penil revaskülarizasyon operasyonu da uygulandığı için bu hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. 115 hasta, uygulanan greft materyaline göre: otolog venöz greft, domuz perikard ekstraselüler matriks grefti (XenoGuard®), domuz intestinal submukozal ekstraselüler matriks grefti (BioDesign®)ve sığır perikard ekstraselüler matriks grefti (Tutopatch®) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Otolog venöz greft uygulanmış 36 hasta, domuz perikard ekstraselüler matriks grefti uygulanmış 40 hasta, domuz intestinal submukozal ekstraselüler matriks grefti uygulanmış 36 hasta ve sığır perikard ekstraselüler matriks grefti uygulanmış 43 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Veri Toplanması

Hastalardan onam alınmasını takiben hasta arşivleri ve elektronik hasta kayıt sistemi üzerinden aşağıda belirtilen bilgiler retrospektif olarak değerlendirilmiştir: Hastaların demografik bilgileri (cerrahi uygulandığı zamandaki yaş), cerrahi uygulandığı zamanki boy ve kilo, ek hastalıklar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, kollojen doku bozuklukları), sigara ve alkol kullanımı, penil travma öyküsü, preoparatif ve postoperatif 6. ayda penis boyu ölçümü, preoperatif ve postoperatif 3. ayda İİEF-5 skorları, Peyronie hastalığı teşhisi ile cerrahi uygulanması arasındaki süre, kavernözometri ve penil renkli doppler ultrason sonuçları, penil kurvatür derecesi, penil kurvatür yönü, kum saati deformitesi varlığı, cerrahi esnasında kullanılan plikasyon sütür sayısı, cerrahi süresi, kavernöz sakkülasyon, kullanılan longitudinal imbrikasyon sütür sayısı, cerrahi sırasında kullanılan greft çeşidi ve boyutu, üretra diseksiyonu uygulanıp uygulanmadığı (Resim 3.1), komplikasyonlar (yara yeri enfeksiyonu, şiddetli ödem, hipoestezi, kavernöz kaçak, hematom, ejakülasyonda gecikme, anejakülasyon, palpabl sütür, ağrılı plikasyon sütürü), penil uzunluk kaybı, his kaybı.

- Demografik bilgiler
    - Cerrahi uygulandığı senedeki yaşı
- Cerrahi uygulandığı zamanki boy ve kilo
- Ek hastalıklar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi kollojen doku bozuklukları)
- Sigara ve alkol kullanımı
- Travma öyküsü
- Preoparatif ve postoperatif 6. ayda penis boyu ölçümü
- Preoperatif ve postoperatif 3. ayda İİEF-5 skorları
- Peyronie Hastalığı'nın teşhisi ile cerrahi uygulanması arasındaki süre
- Kavernözometri ve penil renkli doppler ultrason sonuçları
- Penil kurvatür derecesi
- Penil kurvatür yönü
- Kum saati deformitesi varlığı

- Cerrahi esnasında kullanılan plikasyon sütür sayısı
- Cerrahi süresi
- Kavernöz sakkülasyon
- Cerrahi sırasında kullanılan longitudinal imbrikasyon sütür sayısı
- Cerrahi sırasında kullanılan greft çeşidi ve boyutu
- Üretra diseksiyonu uygulanıp uygulanmadığı
- Komplikasyonlar
    - Yara yeri enfeksiyonu
    - Şiddetli ödem
    - Hipoestezi
    - Kavernöz kaçak
    - Hematom
    - Ejakülasyonda gecikme
    - Anejakülasyon
    - Palpabl sütür
    - Ağrılı plikasyon sütürü
- Penil uzunluk kaybı
- His kaybı



Resim 3.1. Ventral plak olan hastada üretra diseksiyonu (Dr. Önder Kayıgil fotoğraf arşivinden alınmıştır)

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics V 23 programı kullanılarak, kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca, çeyreklikler arası dağılım genişliği, minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma ile; iki bağımsız grup arasında sayısal bir değişken bakımından fark olup olmadığına Mann-Whitney U testi ile; ikiden fazla grup arasında sayısal bir değişken bakımından fark olup olmadığı Kruskal Wallis Testi ile değerlendirilmiştir. İkiden fazla bağımsız grup karşılaştırılırken gruplardan en az birinin farklı olduğu bulunduğunda, farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığına Çoklu Karşılaştırma Testlerine (Post-hoc Tests) bakılarak karar verilmiş, iki bağımlı grup (Preop-Postop) arasında fark olup olmadığı Wilcoxon Testi ile incelenmesi ve iki sayısal değişken arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin birlikte değişimine ilişkin değerlendirme Ki-kare analizi kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma için, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar No:26379996/129 / Tarih:16.12.2020).

4. BULGULAR

Araştırma popülasyonu Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniklerinde Ekim 2014–Şubat 2020 tarihleri arasında Peyronie Hastalığı nedeniyle penil plikasyon ve greft ile cerrahi onarım uygulanmış ve aynı seansta penil revaskülarizasyon veya penil protez implantasyonu uygulanmamış olan 115 hastadan oluşmuştur. 115 hasta, otolog venöz greft uygulanmış olan 36 hasta (Grup 1), domuz perikard ekstraselüler matriks grefti uygulanmış olan 40 hasta (Grup 2), domuz intestinal submukozal ekstraselüler matriks grefti uygulanmış olan 36 hasta (Grup 3) ve sığır perikard ekstraselüler matriks grefti uygulanmış olan 43 hasta (Grup 4) olarak dört gruba ayrılmıştır. Hastaların cerrahi uygulandığı ortalama yaş Grup 1 için 52.4±14.4 yaş, Grup 2 için 53.7±10.7 yaş, Grup 3 için 57±8.6 yaş ve Grup 4 için 51.6±11.7 yaş olarak saptanmıştır. Vücut kitle indeksi Grup 1 için 25.4±2.5, Grup 2 için 25.3±2.8, Grup 3 için 25.7±3.0 ve Grup 4 için 24.1±2.3 olarak değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresi, hastaların son poliklinik başvurusu olarak kabul edilmiş, Grup 1 için 80.3±27.8 hafta, Grup 2 için 39.3±11.1 hafta, Grup 3 için 56.1±14.9 hafta ve Grup 4 için 62.6±10.9 hafta olarak izlenmiştir. PH süresi, hastaların PH tanısı alması ile cerrahi uygulanan zaman arasında geçen süre olup, Grup 1 için 15,0±4,7 ay, Grup 2 için 15,4±5,0 ay, Grup 3 için 16,0±3,9 ay ve Grup 4 için 16,2±2,3 ay olarak saptanmıştır. (Tablo 4.1'de demografik veriler sunulmuştur.)

Tablo 4.1. Gruplara göre demografik veriler

	Grup	Ortanca	En Küçük	En Büyük	Ort±SS	p
Yaş	Grup 1	56,00	18,00	75,00	52.4±14.4	0,392
	Grup 2	54,00	24,00	69,00	53.7±10.7	
	Grup 3	58,00	30,00	71,00	57±8.6	
	Grup 4	54,00	27,00	70,00	51.6±11.7	
VKİ	Grup 1	25,00	21,00	31,00	25.4±2.5	0,227
	Grup 2	25,00	21,00	32,00	25.3±2.8	
	Grup 3	26,00	21,00	32,00	25.7±3.0	
	Grup 4	24,00	21,00	32,00	24.1±2.3	
Takip (Hafta)	Grup 1	65,50	45,00	154,00	80.3±27.8	**0,035**
	Grup 2	38,00	16,00	66,00	39.3±11.1	
	Grup 3	52,50	40,00	124,00	56.1±14.9	
	Grup 4	59,50	50,00	90,00	62.6±10.9	
PH Süresi (Ay)	Grup 1	15,00	8,00	24,00	15.0±4.7	0,298
	Grup 2	14,50	7,00	28,00	15.4±5.0	
	Grup 3	15,00	10,00	28,00	16.0±3.9	
	Grup 4	15,50	12,00	22,00	16.2±2.3	

VKİ: Vücut kitle indeksi, PH: Peyroni Hastalığı

Hastaların 68 (%43.9)'sinde eşlik eden hipertansiyon, 59 (%38.1)'unda diyabetes mellitus, 23 (%14.8)'ünde koroner arter hastalığı, 14 (%9)'ünde penil travma öyküsü, 25 (%16.1)'inde hiperlipidemi, 87 (%56.1)'sinde sigara kullanımı olduğu izlenmiştir. (Tablo 4.2'de eşlik eden hastalıklar ve komorbiditeler sunulmuştur)

Tablo 4.2. Eşlik eden hastalık ve komorbiditeler

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Toplam		
		Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**p**
HT	Yok	17	47,2	25	58,1	22	55,0	23	63,9	87	56,1	0,546
	Var	19	52,8	18	41,9	18	45,0	13	36,1	68	43,9	
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100,0	155	100,0	
DM	Yok	21	58,3	22	52,2	27	67,5	26	72,2	96	61,9	0,216
	Var	15	41,7	21	48,8	13	32,5	10	27,8	59	38,1	
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100,0	155	100,0	
KAH	Yok	31	86,1	37	86,0	34	85,0	30	83,3	132	85,2	0,985
	Var	5	13,9	6	14,0	6	15,0	6	16,7	23	14,8	
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100,0	155	100,0	
Travma	Yok	35	97,2	42	97,7	35	87,5	29	80,6	141	91,0	**0,021**
	Var	1	2,8	1	2,3	5	12,5	7	19,4	14	9,0	
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100,0	155	100,0	
HL	Yok	30	83,3	29	67,4	37	92,5	34	94,4	130	83,9	**0,003**
	Var	6	16,7	14	32,6	3	7,5	2	5,6	25	16,1	
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100,0	155	100,0	
Sigara	Yok	14	38,9	14	32,6	17	42,5	23	63,9	68	43,9	**0,037**
	Var	22	61,1	29	67,4	23	57,5	13	36,1	87	56,1	
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100,0	155	100,0	

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi

Operasyon esnasında penil degloving işlemi gerçekleştirilmiş, ardından penise turnike uygulanarak 21 gauge kelebek iğne ile salin infüzyonu uygulanmış ve artifisyel ereksiyon sağlanmıştır. Penil deformite değerlendirilmiş, kurvatür yönü, derecesi, plak içeren alan, eşlik eden kum saati deformitesi, kavernöz sakkülasyon, menteşe etkisi varlığı ameliyat notuna kaydedilmiştir. Takiben bilateral üretranın lateralinden Buck fasyasına yapılan insizyon ile tunikal dokuya ulaşılmış ve ardından nörovasküler dokular keskin diseksiyonlar uygulanarak tunikal doku ile ayrılmıştır. 21 gauge kelebek iğne ile tekrar artifisyel ereksiyon sağlanarak maksimal deformite değerlendirilmiş ve ardından 0 ya da 1/0 prolen sütür ile plikasyon sütürü atılmış, takiben artifisyel ereksiyon ile rezidü kurvatür varlığı değerlendirilmiş, ek sütür ihtiyacı yok ise düzeltme işlemi tamamlanmıştır. Ardından plak insizyonu ya da parsiyel eksizyonu uygulanmış ve tunikal doku üzerinde 15 numara bistüri ile tıraşlama işlemi uygulanmıştır. Bu aşamada plak ventralde ise üretra keskin

diseksiyonlar ile mobilize edilmiştir. Plağın maksimal gerim noktasından tunikal doku transvers, iki ucu Y şekilli insizyon ile kavernöz dokulara kadar tam kat insize edilmiş ve ardından kalsifiye olmuş plak parsiyel eksize edilmiştir, plağın tamamının eksizyonu postoperatif erektil disfonksiyon riskini artırması nedeniyle tercih edilmemiştir. Plak insizyonunu takiben greft materyali, eksizyon sonrası oluşan defekt boyutunda kesilerek salin ile ıslatılmış ve 4/0 vicryl sütür ile aralıklı sütüre edilmiştir. Greft öncesinde plikasyon işleminin, uygulanacak greft boyutunu azalttığına dair literatürde Kayıgil ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarına istinaden bu teknik tercih edilmiştir [209]. Buck fasyası 3/0 vicryl sütür ile aralıklı sütüre edilerek onarılmış, ardından cilt alt ve cilt sütüre edilmiştir.

Kavernöz sakkülasyon tespit edilmesi halinde, Kayıgil ve ark. tarafından tanımlandığı üzere, tunikal doku üzerine yerleştirilen metal route üzerinden 1/0 prolen sütür ile aralıklı sütüre edilerek deformite düzeltilmiştir [209].

Operasyon sonunda penis koban bandaj ile bandaja alınmış, bandaj iki gün süre ile tutulmuştur, sıkı sarılmış koban bandajı nedeniyle oluşabilecek glans nekrozunun önüne geçilebilmek için glans rengi takip edilmiştir. ,

Postoperatif birinci haftada hastalar değerlendirilmiş, postoperatif ikinci haftada penil rehabilitasyon masaj ve germe egzersizleri olarak, postoperatif dördüncü haftada günde 3 kez, 5-10 dakikalık periyotlarda, ağrı tolerans noktasına kadar basınç artırılarak vakum cihazının 3 ay süreyle uygulanması önerilmiştir. Postoperatif dördüncü haftadan itibaren masaj ve germe egzersizlerinin mümkünse cinsel partner tarafından uygulanması önerilmiştir. Postoperatif ikinci haftadan itibaren, akşam, günde 1 tablet 5mg PDE5 inhibitörünün 3 ay süre ile kullanımı önerilmiştir. Postoperatif bir aylık sürede cinsel perhiz uygulanması önerilmiştir.

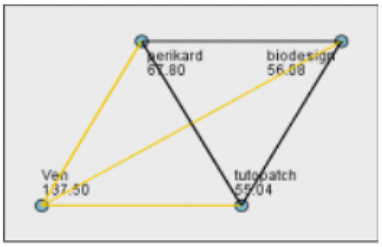
Preoperatif değerlendirmede ortalama İİEF-5 skorları Grup 1 için 16.6±5.4, Grup 2 için 18.7±4.9, Grup 3 için 17.6±2.8, Grup 4 için ise 17.9±2.3 olarak değerlendirilmiştir. Postoperatif 6. ayda değerlendirilen ortalama İİEF-5 skorları Grup 1 için 17.7±4, Grup 2 için 19.9±4.5, Grup 3 için 17.8±3.1, Grup 4 için ise 19.4±2.1 olarak saptanmıştır. Operasyonda kullanılan ortalama greft boyutu Grup 1 için 198.4±160.5 mm^2, Grup 2 için 224.2±182.2 mm^2, Grup 3 için 154.7±90.4 mm^2,

Grup 4 için ise 156.2±74 mm^2 olarak hesaplanmıştır. Operasyon süresi Grup 1 için 134.8±17.9 dakika, Grup 2 için 65.4±6.9 dakika, Grup 3 için 63±6.6 dakika, Grup 4 için ise 62.9±7.1 dakika olarak saptanmıştır. Grup 1 için operasyon süresi diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bulunmuştur ($p<0.001$). Tablo-4.3'te hastaların preoperatif ve postoperetif İİEF-5 skorları, operasyonda kullanılan greft boyutu (mm^2) ve operasyon süreleri (dakika) belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Preoparatif ve postoperatif İİEF-5 skorları, greft boyutu (milimetre kare), operasyon süresi (dakika)

Değişken	Grup	Ortanca	En Küçük	En Büyük	Ort±SS	p
Pre-operatif IIEF-5	Grup 1	17,00	5,00	28,00	16.61±5.484	0,143
	Grup 2	19,00	5,00	27,00	18.77±4.937	
	Grup 3	18,00	10,00	26,00	17.6±2.881	
	Grup 4	18,00	12,00	22,00	17.94±2.317	
Post-operatif IIEF-5	Grup 1	17,50	10,00	26,00	17.78±4.065	**0,011**
	Grup 2	20,00	10,00	28,00	19.93±4.506	
	Grup 3	17,50	12,00	26,00	17.85±3.142	
	Grup 4	20,00	16,00	22,00	19.44±2.157	
Greft boyutu (mm^2)	Grup 1	150,00	40,00	640,00	198.47±160.566	0,460
	Grup 2	200,00	48,00	900,00	224.26±182.205	
	Grup 3	100,00	50,00	400,00	154.75±90.44	
	Grup 4	150,00	50,00	400,00	156.25±74.011	
Operasyon Süresi (dak)	Grup 1	135,50	107,00	180,00	134.83±17.907	**<0.001**
	Grup 2	65,00	55,00	81,00	65.47±6.991	
	Grup 3	61,00	50,00	78,00	63.08±6.642	
	Grup 4	60,00	50,00	80,00	62.97±7.117	

İİEF: International Index of Erectile Function



Her nokta, Grup örneklem ortalama sıralamasını gösterir.

	Test Statistic	Std. Sapma	Std. Test Statistic	p	Düzeltilmiş p
Grup-4/Grup-3	1,033	10,283	0,100	0,920	1,000
Grup-4/Grup-2	12,761	10,111	1,262	0,207	1,000
Grup-4/Grup-1	-82,458	10,550	-7,816	<0,001	**<0,001**
Grup-3/Grup-2	-11,727	9,832	-1,193	0,233	1,000
Grup-3/Grup-1	-81,425	10,283	-7,919	0,001	**<0,001**
Grup-2/Grup-1	-69,698	10,111	-6,893	0,001	**<0,001**

Her satır, Örneklem 1 ve Örneklem 2 dağılımlarının benzerliklerinin doğrulanması sonrasında yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarını içermektedir.

Şekil 4.1. Greft materyaline göre operasyon sürelerinin çoklu grup karşılaştırılması

Degloving sonrası turnike uygulanarak 21-Gauge kelebek iğne ile artifisyel ereksiyon sağlanmasını takiben gonyometre ile kurvatür derecesi ölçülmüştür. Kum saati deformitesi Grup 1'de 2, Grup 2'de 2, Grup 4'de 3 hastada saptanırken Grup 3'deki hastalarda kum saati deformitesi saptanmamıştır. Dorsal kurvatür tüm hastaların %45.2(n=70) 'sinde görülürken, hastaların %13.5(n=21)'inde ventral kurvatür, %5.2(n=8)'sinde sağ lateral kurvatür, %14.8(n=23)'inde sol lateral kurvatür, %3.2(n=5)'sinde dorsal ve sağ lateral kurvatür birlikteliği, %11(n=17)'inde dorsal ve sol lateral kurvatür birlikteliği, %3.2(n=5)'sinde ventral ve sağ lateral kurvatür birlikteliği, %3.9(n=6)'unda ventral ve sol lateral kurvatür birlikteliği görülmüştür. Kavernöz sakkülasyon izlenen Grup 1 içerisinde yer alan 7 hastaya, Grup 2 içerisinde yer alan 1 hastaya, Grup 3 içerisinde yer alan 2 hastaya, Grup 4 içerisinde yer alan 1 hastaya operasyon sırasında longitudinal imbrikasyon sütürü uygulanmış, işlem sırasında kullanılan sütür sayısı Tablo 4.4' de verilmiştir. Hastaların 47'sine (%30.3) operasyon esnasında üretra diseksiyonu da uygulanmıştır.

Tablo 4.4. Peroperatif değerlendirme ve teknikler

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Toplam	
		Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**
Kurvatür Derecesi	Kompleks değil	12	33,3	19	44,2	33	82,5	28	78	92	59,4
	Kompleks	24	66,7	24	55,8	7	17,5	8	22	63	40,6
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Kum Saati	Yok	34	94,4	41	95,3	40	100,0	33	92	148	95,5
	Var	2	5,6	2	4,7	0	0,0	3	8	7	4,5
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Kurvatür Yönü	Dorsal	12	33,3	20	46,5	19	47,5	19	53	70	45,2
	Ventral	7	19,4	7	16,3	5	12,5	2	6	21	13,5
	Sağ lateral	3	8,3	1	2,3	0	0,0	4	11	8	5,2
	Sol lateral	8	22,2	3	7,0	7	17,5	5	14	23	14,8
	Dorsal-Sağ Lateral	0	0,0	2	4,7	2	5,0	1	3	5	3,2
	Dorsal-Sol Lateral	4	11,1	7	16,3	2	5,0	4	11	17	11,0
	Ventral-Sağ Lateral	1	2,8	1	2,3	2	5,0	1	3	5	3,2
	Ventral-Sol Lateral	1	2,8	2	4,7	3	7,5	0	0	6	3,9
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
İmbrikasyon Sütürü	Yok	29	80,6	42	97,7	38	95,0	35	97	144	92,9
	Var	7	19,4	1	2,3	2	5,0	1	3	11	7,1
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
İmbrikasyon Sütürü Sayısı	0	29	80,6	42	97,7	38	95,0	35	97	144	92,9
	1	3	8,3	0	0,0	1	2,5	0	0	4	2,6
	2	2	5,6	1	2,3	1	2,5	0	0	4	2,6
	3	1	2,8	0	0,0	0	0,0	0	0	1	0,6
	6	1	2,8	0	0,0	0	0,0	0	0	1	0,6
	9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3	1	0,6
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Üretra Diseksiyonu	Yok	21	58,3	21	48,8	33	82,5	33	92	108	69,7
	Var	15	41,7	22	51,2	7	17,5	3	8	47	30,3
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0

Postoperatif komplikasyonlar yara yeri enfeksiyonu, hematom, şiddetli ödem, insizyon kontraktürü, venöz kaçak, greft alanında balonlaşma, postoperatif ikinci haftada kasık hipoestesizi, anejakülasyon, ağrılı plikasyon sütürü, palpabl sütür varlığı başlıkları altında değerlendirilmiştir. Yara yeri enfeksiyonu, insizyon kontraktürü, postoperatif ikinci haftada kasık hipoestezisi, anejakülasyon, ağrılı plikasyon sütürü, palpabl sütür komplikasyonları araştırma popülasyonundaki hastalarda izlenmemiştir. Grup 1'de 2 hastada hematom, 8 hastada penil ödem, 3

hastada venöz kaçak gözlenmiştir. Grup 2'de 2 hastada hematom, 4 hastada penil ödem, 3 hastada venöz kaçak gözlenmiştir. Grup 3'de 1 hastada penil ödem izlenmiştir. Grup 4'de 1 hastada hematom izlenmiştir. Komplikasyon izlenen hastaların koban bandajı toplam 5 gün tutulmuş, penil elevasyon ve 5 gün süreyle günde 6 kez 10 dakikalık periyotlarla soğuk uygulama yapılmış, penil ödem izlenen hastalarda ek olarak oral nonsteroid anti-inflamatuar ilaç 5 gün süreyle verilmiş ve komplikasyonların tamamen gerilediği gözlenmiştir. İkincil cerrahi operasyon gerektiren komplikasyon izlenmemiştir.

Tablo 4.5. Postoperatif komplikasyonlar

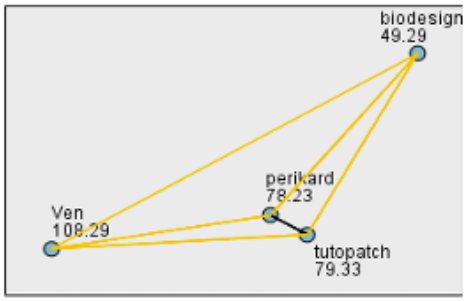
		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Toplam	
		Sıklık	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**	**Sıklık**	**Yüzde**
Yara Yeri Enfeksiyonu	Yok	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Hematom	Yok	34	94,4	41	95,3	40	100,0	35	97	150	96,8
	Var	2	5,6	2	4,7	0	0,0	1	3	5	3,2
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Penil Ödem	Yok	28	77,8	39	90,7	39	97,5	36	100	142	91,6
	Var	8	22,2	4	9,3	1	2,5	0	0	13	8,4
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
İnsizyon Kontraktürü	Yok	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,0
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Venöz Kaçak	Yok	33	91,7	40	93,1	40	100,0	36	100	149	96,2
	Var	3	8,3	3	6,9	0	0,0	0	0	6	3,8
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Balonlaşma	Yok	36	100,0	42	97,7	40	100,0	36	100	154	99,4
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,6
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Kasık Hipoestezi	Yok	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,0
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Anejakülasyon	Yok	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,0
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Ağrılı Plikasyon Sütürü	Yok	36	83,3	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
	Var	0	16,7	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,0
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0
Palpabl Sütür	Yok	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100,0	155	100,0
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Toplam	36	100,0	43	100,0	40	100,0	36	100	155	100,0

Postoperatif dönemde gelişen his kaybı (gün) ve penil uzunluk kaybı (mm) değerlendirilmiş, his kaybı açısından Grup 3 de kullanılan greft materyaline dair sonuçlar (ort 12.3 gün), Grup 1 (ort 18.9 gün) ve Grup 2 (ort 14.8 gün) deki greft materyallerinin sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha kısa süreli his kaybına sebep olduğu saptanmış, Grup 4 (ort 15.1 gün) deki greft

materyali ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Penil uzunluk kaybı açısından sonuçlar değerlendirildiğinde ise Grup 1 (ort 5.8 mm) ve Grup 4 (ort 1.8 mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$).

Tablo 4.6. Gruplara göre postoperatif his kaybı (gün) ve penil uzunluk kaybı (mm)

Değişken	Grup	Ortanca	En Küçük	En Büyük	Ort±SS	p
His Kaybı(Gün)	Grup 1	18,00	12,00	32,00	18.94±4.869	**<0.001**
	Grup 2	15,00	0,00	27,00	14.81±5.901	
	Grup 3	10,00	5,00	35,00	12.33±5.366	
	Grup 4	16,00	7,00	20,00	15.17±3.103	
Penil Uzunluk Kaybı (mm)	Grup 1	0,00	0,00	20,00	5.83±7.02	**0,017**
	Grup 2	0,00	0,00	20,00	5±6.637	
	Grup 3	0,00	0,00	15,00	2.75±4.929	
	Grup 4	0,00	0,00	15,00	1.81±4.167	

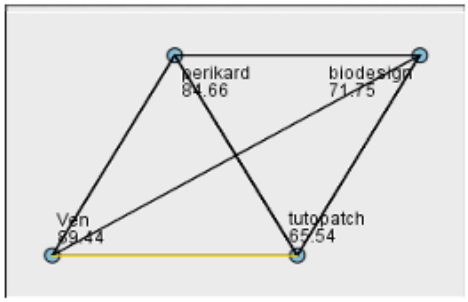


Her nokta, Grup örneklem ortalama sıralamasını gösterir.

	Test Statistic	Std. Sapma	Std. Test Statistic	p	Düzeltilmiş p
Grup-4/Grup-3	-28,945	9,828	-2,945	0,003	**0,019**
Grup-4/Grup-2	-30,046	10,277	-2,924	0,003	**0,021**
Grup-4/Grup-1	-59,004	10,277	-5,741	<0,001	**<0,001**
Grup-3/Grup-2	-1,101	10,106	-0,109	0,913	1,000
Grup-3/Grup-1	-30,059	10,106	-2,974	0,003	**0,018**
Grup-2/Grup-1	-28,945	9,828	-2,945	0,003	**0,019**

Her satır, Örneklem 1 ve Örneklem 2 dağılımlarının benzerliklerinin doğrulanması sonrasında yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarını içermektedir.

Şekil 4.2. Greft materyaline göre his kaybının çoklu grup karşılaştırması



Her nokta, Grup örneklem ortalama sıralamasını gösterir.

	Test Statistic	Std. Sapma	Std. Test Statistic	p	Düzeltilmiş p
Grup-4/Grup-3	6,208	8,450	0,735	0,463	1,000
Grup-4/Grup-2	19,121	8,309	2,301	0,021	0,128
Grup-4/Grup-1	-23,903	8,670	-2,757	0,006	**0,035**
Grup-3/Grup-2	-12,913	8,080	-1,598	0,110	0,660
Grup-3/Grup-1	-17,694	8,450	-2,094	0,036	0,218
Grup-2/Grup-1	6,208	8,450	0,735	0,463	1,000

Her satır, Örneklem 1 ve Örneklem 2 dağılımlarının benzerliklerinin doğrulanması sonrasında yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarını içermektedir.

Şekil 4.3. Greft materyaline göre penil uzunluk kaybının çoklu grup karşılaştırması

Greft gruplarından bağımsız olarak tüm hastalar arasında penil kurvatür dereceleri ile his kaybı arasındaki ilişki, kurvatür derecesi 0-59 derece arasında olan hasta grubu ve >60 derece olan hasta grubu olarak değerlendirildiğinde; 0-59 derece olan hasta grubunda his kaybı ortalama 14.4 gün olarak izlenirken, >60 derece olan hasta grubunda 16.4 gün olarak izlenmektedir (p=0.028).

Greft gruplarından bağımsız olarak tüm hastalar arasında penil kurvatür dereceleri ile postoperatif penil uzunluk kaybı ilişkisi değerlendinde, 0-59 derece arasında kurvatür izlenen hasta grubunda penil uzunluk kaybı ortalama 2.6 mm olarak saptanmış, >60 derece kurvatür izlenen hasta grubunda ortalama 5.7 mm penil uzunluk kaybı izlenmiştir (p=0.002). Literatürde bulunmayan bir parametre olması nedeniyle daha fazla çalışma ile desteklenmesi gereken bir veri olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 4.7. Penil kurvatür derecesi ile his kaybı (gün) ve penil uzunluk kaybı (mm) ilişkisi

Değişken	Kurvatür Derecesi	Ortanca	En Küçük	En Büyük	Ort±SS	p
mm kare	0-59	146,5	50	585	164.5±102.8	0,234
	>60	150	40	900	213.7±174.8	
His Kaybı (Gün)	0-59	15	0	35	14.4±5	**0,028**
	>60	16	4	32	16.4±5.8	
Penil Uzunluk Kaybı (mm)	0-59	0	0	20	2.6±5	**0,002**
	>60	0	0	20	5.7±6.8	

5. TARTIŞMA

Peyronie Hastalığı etyopatogenezi net olarak belirlenemeyen, mikrovasküler travmalar sonucu gelişen fibrozis ve plak kalsifikasyonu nedeniyle penil deformitelere neden olan bir hastalıktır. Tedavi amacıyla kullanılan oral ve intralezyonal enjeksiyon seçeneklerinden belirgin fayda görülmemesi nedeniyle altın standart tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi tedavide plikasyon teknikleri, greftleme teknikleri, plikasyon ve greftleme tekniklerinin kombinasyonu, kavernöz sakkülasyon varlığında imbrikasyon tekniği ve Peyronie Hastalığı'na eşlik eden erektil disfonksiyon varlığında penil protez implantasyonu (bu grup hastalarda penil revaskülarizasyon tekniği de alternatif olarak uygulanabilmektedir) yöntemleri uygulanabilmektedir. Peyronie plağının parsiyel eksizyonu sonrası oluşan doku defektinin onarımı için otolog greftler, allogreftler, ksenogreftler, sentetik materyaller kullanılabilmektedir. Sentetik materyallerin kullanımı anaflaksi, anaflaktoid reaksiyon gibi ciddi komplikasyonlar nedeniyle azalmıştır. Ekstraselüler matriks greft teknolojisinin kullanımı, hayvan modellerinde intestinal submukoza (Small İntestinal Submukoza-SIS) greftlerinin, büyük damar cerrahilerinde denendiği 1980'li yıllara dayanmaktadır. SIS, birçok konfigürasyonda (Stratasis, Surgisis, Stratasis-ES, Cook, Spencer, IN, ABD) ticari olarak temin edilebilen donör hayvanlardan elde edilerek aselülerize hale getirilen doku tabakalarından oluşan ve en çok araştırılan materyaldir. Aselüler doku greftlerinin avantajlarından biri, ameliyat süresini ve morbiditeyi potansiyel olarak azaltabilen greftin elde edilmesi için gereken cerrahi işlemin ortadan kaldırılmasıdır [210]. Çalışmamızda, operasyon süresi Grup 1 için 134.8±17.9, Grup 2 için 65.4±6.9, Grup 3 için 63±6.6, Grup 4 için ise 62.9±7.1 olarak hesaplanmıştır. Grup 1 için operasyon süresi diğer gruplara göre uzun bulunmuştur ($p<0.001$). Otolog venöz greft için safen ven tercih edilmiş, safen venin diseksiyonu ve greftin hazırlanması nedeniyle operasyon süresinin uzun olduğu görülmüştür.

Ekstraselüler matriks greftler, yapısal destek sağlayarak hücrelere gerekli protein sentezi ile hücre büyümesini teşvik etme eğilimindedir; ayrıca doku büyümesini ve revaskülarizasyonu hızlandırarak büyüme faktörlerini de desteklemektedir [211]. Ayrıca, ekstraselüler matriks greftleri güçlü ve immünolojik

açıdan uyumludur ve operasyon sonrasında geçen zamanla daha da güçlenmektedir. Çalışmamızda postoperatif dönemde gelişen ortalama his kaybı (gün), Grup 1'de 18.9 gün iken, Grup 2'de 14.8 gün, Grup 3'te 12.3 gün, Grup 4'te 15.1 gün olarak izlenmiştir. Ekstraselüler matriks grefti kullanılan gruplarda daha hızlı doku iyileşmesi olduğu ile ilgili net kanıtlar elde edebilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. His kaybının ekstraselüler matriks kullanılan hasta grubunda daha erken iyileşmesi bu yönde pozitif bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların cerrahi uygulandığı ortalama yaş grup 1 için 52.4±14.4, grup 2 için 53.7±10.7, grup 3 için 57±8.6 ve grup 4 için 51.6±11.7 olarak saptanmıştır. Greft ile Peyronie onarımı uygulanan diğer yayınlar incelendiğinde hastaların operasyon zamanındaki yaşının, yaşamın 5. dekadında yoğunlaştığı görülmektedir. Kayıgil ve ark. tarafından yapılan otolog venöz greft ve ekstraselüler matriks greftinin karşılaştırıldığı çalışmada ortalama yaş 54.5 ve 54 yıl olarak bildirilmiştir [187]. SIS kullanılarak Sayedahmed ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ortalama yaş 57.4 yıl olarak bildirilmiştir [212]. Vücut kitle indeksi grup 1 için 25.4±2.5, grup 2 için 25.3±2.8, grup 3 için 25.7±3.0 ve grup 4 için 24.1±2.3 olarak değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresi grup 1 için 80.3±27.8 hafta, grup 2 için 39.3±11.1 hafta, grup 3 için 56.1±14.9 hafta ve grup 4 için 62.6±10.9 hafta olarak izlenmiştir. Literatürde greft ile Peyronie onarımı uygulanan hastaların takip süresi 12-51 ay olarak değişkenlik göstermektedir [213]. Çalışmamızdaki takip süreleri literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %43.9' unda eşlik eden hipertansiyon, %38.1'inde diyabetes mellitus, %14.8'inde koroner arter hastalığı, %9'unda penil travma öyküsü, %16.1'inde hiperlipidemi, %56.1'inde sigara kullanımı olduğu izlenmiştir. Kollojen doku bozukluklarına dair tanı almış hastamız bulunmamaktadır. Cosentino ve ark. tarafından yapılan çalışmada 44 hasta opere edilmiş ve hastaların %64'ünde eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus gibi eşlik eden hastalıkların bulunduğu bildirilmiştir, ancak eşlik eden hastalıkların ayrı ayrı yüzdeleri ve hasta sayıları ile penil travma öyküsü bu çalışmada incelenmemiştir ancak PH patogenezinde penil travma olduğu bilinmektedir [214].

Preoperatif değerlendirmede ortalama İİEF-5 skorları Grup 1 için 16.6±5.4, Grup 2 için 18.7±4.9, Grup 3 için 17.6±2.8, Grup 4 için ise 17.9±2.3 olarak değerlendirilmiştir. Postoperatif 6. ayda değerlendirilen ortalama İİEF-5 skorları Grup 1 için 17.7±4, Grup 2 için 19.9±4.5, Grup 3 için 17.8±3.1, Grup 4 için ise 19.4±2.1 olarak değerlendirilmiştir. Kayıgil ve ark. tarafından yapılan çalışmada otolog venöz greft kullanılan hasta grubunda preoperatif ve postoperatif İİEF-5 skoru 18 iken, ekstraselüler matriks grefti uygulanmış olan grupta preoperatif İİEF-5 skoru 20 ve postoperatif İİEF skoru 21 olarak değerlendirilmiştir [187]. Sayedahmet ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama İİEF-5 skoru preoperatif 16 iken postoperatif 20 olarak değerlendirilmiştir [212]. Çalışma incelendiğinde İİEF-5 skorlarındaki yükselmenin en fazla olduğu grup preoperatif İİEF-5 skorunun 12-16 arasında bulunan hasta grubu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda preoperatif ED olan hastalara eş seans penil revaskülarizasyon ya da penil protez implantasyonu da uygulandığı için bu hasta grubu çalışma dışı bırakılmıştır. Cosentino ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise İİEF skorları verilmemiş ancak preoperatif dönemde ED olan hasta grubunun postoperatif dönemde izlenmediği, preoperatif dönemde medikal ya da mekanik destek almaksızın erektil kapasitesi yeterli olan grubun postoperatif dönemde preoperatif döneme göre İİEF-5 skorunun arttığı görülmektedir [214]. Literatürde otolog venöz greft ile yapılan çalışmalarda İİEF-5 skoru hakkında değerlendirilme olmadığı görülmektedir. Çalışmamızda, İİEF-5 skorlarındaki postoperatif artış, hastaların operasyon öncesinde ilişkiye girmeyi zorlaştıracak deformiteye sahip olması, hastalarda ağrı veya eğriliğe bağlı utanma duygusu nedeniyle psikolojik olarak etkilenmelerine neden olabilecek deformitelerin operasyon sonrası düzelmesi ile daha başarılı cinsel birliktelik yaşayabilmesi olarak değerlendirilmiştir. İİEF-5 skorlarındaki postoperatif artış, greft materyallerinin birbirine üstünlüğü olarak değerlendirilmemiştir. Gruplardaki hastaların yaş, eşlik eden hastalık gibi faktörlere, penil deformitelerine ve cerrahi sırasında kullanılan greft boyutlarına göre homojen olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Operasyonda kullanılan ortalama greft boyutu (mm^2) Grup 1 için 198.4±160.5, Grup 2 için 224.2±182.2, Grup 3 için 154.7±90.4, Grup 4 için ise 156.2±74 olarak hesaplanmıştır. Greft materyalleri kullanılarak Peyronie onarımı uygulanan hastalarda ED gelişme riski, çalışmalarda %4-53.8 arasında değişkenlik gösterilmektedir [213]. Greft materyalinin tunikal dokuya uyum göstermesi önemlidir. Kullanılan greft boyutu ile postoperatif ED riskinin ilişkili olabileceği

düşünülmekte, ancak literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı fark olmasa da ekstraselüler matriks greftleri kullanılan gruplarda, otolog venöz greft kullanılan gruba göre İİEF-5 değişiminin benzer oluşu, ekstraselüler matrix greftlerinin zaman içerisinde tunikal dokuyu iyi taklit ettiğini ve doku integrasyonlarının iyi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hastaların postoperatif dönemde kontrollerinde cinsel ilişki sırasında aksiyel rijidite (ilişki sırasında penil fraktür olmaması) ile ilgili herhangi bir sorun yaşamadıkları görülmekte ve bu düşüncemizi desteklemektedir. Bu konuda da tunikal doku örneklerinin ekstraselüler matriks greftleriyle, kopma kuvvetleri ve yüzey alanlarında meydana gelen kayıp açısından karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kum saati deformitesi Grup 1'de bulunan 2 hastada, Grup 2'de bulunan 2 hastada, Grup 4'de bulunan 3 hastada saptanmış, Grup 3'te bulunan hastalar arasında kum saati deformitesi gözlenen hasta izlenmemiştir. Dorsal kurvatür bulunan hastalar tüm hastaların %45.2'sini oluştururken, hastaların %13.5'inde ventral kurvatür, %5.2'sinde sağ lateral kurvatür, %14.8'inde sol lateral kurvatür, %3.2'sinde dorsal ve sağ lateral kurvatür birlikteliği, %11'inde dorsal ve sol lateral kurvatür birlikteliği, %3.2'sinde ventral ve sağ lateral kurvatür birlikteliği, %3.9'unda ventral ve sol lateral kurvatür birlikteliği olduğu görülmüştür. Sayedahmet ve ark. tarafından yapılan çalışmada dorsolateral kurvatür bulunan hastalar, tüm hastaların %55.8'ini oluşturmuştur, ancak bu grup sağ ve sol olarak iki ayrı grupta değerlendirilmemiştir [212]. Cosentino ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hastaların %90'ının dorsal kurvatüre sahip olduğu bildirilmiştir [214]. Kavernöz sakkülasyon izlenen Grup 1 içerisinde yer alan 7 hastaya, Grup 2'de yer alan 1 hastaya, Grup 3'te yer alan 2 hastaya, Grup 4'te yer alan 1 hastaya operasyon sırasında imbrikasyon sütürü uygulanmıştır. Hastaların toplamda 155(%30.3)'ine operasyon esnasında üretra diseksiyonu da uygulanmıştır. Üretra diseksiyonu uygulanması, literatürde daha önce değerlendirilmeyen bir parametre olması nedeniyle daha fazla çalışma ile desteklenmesi gereken bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Grup 1'de 2 hastada hematom, 8 hastada penil ödem, 3 hastada venöz kaçak gözlenmiştir. Grup 2'de 2 hastada hematom, 4 hastada penil ödem, 3 hastada venöz kaçak gözlenmiştir. Grup 3'te 1 hastada penil ödem izlenmiştir. Grup 4'te 1 hastada hematom izlenmiştir. Koban bandaj uygulaması ve ödem izlenen hastara oral

nonsteroid anti inflamatuar tedavi ile ek bir cerrahi işlem gerekmeksizin komplikasyonlar gerilemiştir. Sayedahmet ve ark. tarafından yapılan çalışmada 5 hastada hematom, 5 hastada greft materyalinde balonlaşma izlendiği belirtilmiştir [212]. Cosentino ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2 hastada de novo ED geliştiği, 5 hastada penil ödem izlendiği, 1 hastada lokal enfeksiyon geliştiği, 16 hastada lokal ekimoz izlendiği ve 3 hastada postoperatif beş ay süren lokal ağrı izlendiği belirtilmiştir [214].

Postoperatif dönemde gelişen his kaybı (gün) değerlendirilmiş ve his kaybı açısından Grup 3'te kullanılan greft materyaline dair sonuçlar (ort. 12.3 gün), Grup 1 (ort. 18.9 gün) ve Grup 2 (ort. 14.8 gün) deki greft materyallerinin sonuçları ile karşılaştırıldığında Grup 3'teki greft materyali uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha kısa süreli his kaybı izlenmiştir. Grup 4 (ort. 15.1 gün) deki greft materyali ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durumun Grup 3 ve 4'teki kum saati deformitesi ve kompleks kurvatüre sahip olan hastaların diğer gruplara göre daha az olması ile ilişkili olduğu, tercih edilen greft materyalinin belirgin olarak sonucu etkilemediği düşünülmüştür. Sayedahmet ve ark. tarafından yapılan çalışmada 7 hastada glans peniste geçici his kaybı belirtilmiş ancak his kaybının postoperatif kaçıncı günde normale döndüğü belirtilmemiştir [212].

Penil uzunluk kaybı açısından sonuçlar değerlendirildiğinde ise Grup 1 (ort 5.8 mm) ve Grup 4 (ort 1.8 mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$), ancak bu durumun grup 1 de yer alan hastalarda kompleks kurvatüre sahip olanların sayıca fazla olmasının etkili olduğu, greft materyallerine göre değişen bir sonuç olmadığı düşünülmüştür. Grup 2'de yer alan hastalarda ortalama 5 mm, Grup 3'de yer alan hastalarda ise ortalama 1.8 mm penil uzunluk kaybı izlenmiştir. Hastalarımızda postoperatif penil uzunluk artışı olan hasta izlenmemiştir. Rice ve ark. tarafından 2019 yılında yayınlanan derlemeye göre greft ile Peyronie onarımı uygulanan hastaların %4.9-40'ında penil kısalma izlenmekteyken, %44.2-95'inde penil uzunluk değişmemekte, %5-48.8'inde ise penil uzunluk artışı izlenmektedir [213]. Bu çalışmalar incelendiğinde ise yalnızca iki çalışmada preoperatif ve postoperatif penil uzunluk sayısal değerlerine yayında yer verilmiştir ve bu iki çalışmada da penil uzunluk açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Greft gruplarından bağımsız olarak tüm hastalar arasında penil kurvatür dereceleri ile his kaybı arasındaki ilişki, kurvatür derecesi 0-59 derece arasında olan hasta grubu ve >60 derece olan hasta grubu olarak değerlendirildiğinde; 0-59 derece olan hasta grubunda his kaybı ortalama 14.4 gün olarak izlenirken, >60 derece olan hasta grubunda 16.4 gün olarak izlenmektedir (p=0.028). Literatürde daha önce değerlendirilmeyen bir parametre olması nedeniyle daha fazla çalışma ile desteklenmesi gereken bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Greft gruplarından bağımsız olarak tüm hastalar arasında penil kurvatür dereceleri ile postoperatif penil uzunluk kaybı ilişkisi değerlendinde, 0-59 derece arasında kurvatür izlenen hasta grubunda penil uzunluk kaybı ortalama 2.6 mm olarak saptanmış, >60 derece kurvatür izlenen hasta grubunda ortalama 5.7 mm penil uzunluk kaybı izlenmiştir (p=0.002). Literatürde daha önce değerlendirilmeyen bir parametre olması nedeniyle daha fazla çalışma ile desteklenmesi gereken bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde bugüne kadar tunika albugenia deformitelerinin düzeltilmesi için ideal greft materyallerini tanımlayan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamız hem ekstraselüler matriks greft çeşitlerinin otolog venöz greft materyalleriyle karşılaştırılması hem de Peyronie cerrahisinde 3 farklı çeşit ECM greft materyallerinin kullanımı açısından literatürdeki ilk çalışma olması yönüyle önem arz etmektedir.

6. SONUÇ

Peyronie Hastalığı'nın cerrahi tedavisi için penil plikasyon ve parsiyel plak eksizyonu sonrası greft ile onarım etkili ancak zorlu bir seçenektir. Bu nedenle deneyimli ekipler tarafından uygulanması gerekmektedir. Postoperatif dönemde gelişebilecek olan özellikle erektil disfonksiyon ve penil uzunluk kaybı açısından hastaların bilgilendirilmesi önemlidir. İdeal greft materyali henüz belirlenmemiştir. Greft ile onarım için tarafımızca otolog venöz greft, domuz perikard ekstraselüler matriks grefti (XenoGuard®), domuz intestinal submukozal ekstraselüler matriks grefti (BioDesign®)ve sığır perikard ekstraselüler matriks grefti (Tutopatch®) tecrübe edilmiştir ve operasyon süresinin kısa olması, istatistiksel açıdan anlamlı fark olmasa da erektil disfonksiyon gelişmemesi ve his kaybının daha düzelme süresinin daha kısa olması nedeniyle ekstraselüler matriks greftlerinin öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ekstraselüler matriks greftlerinin arasında seçim sebebi olacak belirgin fark izlenmemiş olup, daha geniş hasta grupları ile prospektif randomize kontrollü olarak planlacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Brooks, J.D., *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia.* Campbell-walsh urology, 2007.

2. Hsu, G., et al., *The three-dimensional structure of the tunica albuginea: anatomical and ultrastructural levels.* Int J Impot Res, 1992. **4**: p. 117-29.

3. Hsu, G.L., et al., *The distribution of elastic fibrous elements within the human penis.* British journal of urology, 1994. **73**(5): p. 566-571.

4. Brock, G., et al., *The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease.* The Journal of urology, 1997. **157**(1): p. 276-281.

5. Yachia, D., *Surgical anatomy of the penis and scrotum.* Text atlas of penile surgery. Healthcare Informa, London, 2007: p. 1-8.

6. Udelson, D., et al., *Engineering analysis of penile hemodynamic and structural-dynamic relationships: Part I—Clinical implications of penile tissue mechanical properties.* International journal of impotence research, 1998. **10**(1): p. 15-24.

7. Gasior, B., et al., *Plaque-associated corporal veno-occlusive dysfunction in idiopathic Peyronie's disease: a pharmacocavernosometric and pharmacocavernosographic study.* World Journal of Urology, 1990. **8**(2): p. 90-96.

8. Goldstein, A., et al., *Special microanatomical features surrounding the intracorpora cavernosa nerves and their probable function during erection.* The Journal of urology, 1984. **132**(1): p. 44-46.

9. Andersson, K.-E. and G. Wagner, *Physiology of penile erection.* Physiological reviews, 1995. **75**(1): p. 191-236.

10. Saenz de Tejada, I., *Physiology of erectile function and pathophysiology of erectile dysfunction.* Sexual medicine: Sexual dysfunctions in men and women, 2004.

11. Hinman Jr, F., *Urologic Surgery*. 1989: Philadelphia: WB Saunders.

12. Jarow, J.P. and F.C. Lowe, *Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction.* The Journal of urology, 1997. **158**(4): p. 1388-1390.

13. Allen D. Seftel MD, H.Y.M., *Campbell - Walsh - Wein Urology*, ed. R.R.D. Alan W. Partin, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters. Vol. 12th Edition. 2020, USA: Elsevier.

14. Hatzimouratidis, K., et al., *EAU guidelines on penile curvature.* European urology, 2012. **62**(3): p. 543-552.

15. Ziegelmann, M., et al., *Conservatively managed Peyronie's disease—long-term survey results from patients undergoing nonsurgical and noninjection therapies.* Urology, 2018. **113**: p. 99-104.

16. Stuntz, M., et al., *The prevalence of Peyronie's disease in the United States: a population-based study.* PLoS One, 2016. **11**(2).

17. Arafa, M., et al., *The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction.* International journal of impotence research, 2007. **19**(2): p. 213-217.

18. Lindsay, M.B., et al., *The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984.* The Journal of urology, 1991. **146**(4): p. 1007-1009.

19. Shiraishi, K., T. Shimabukuro, and H. Matsuyama, *The prevalence of Peyronie's disease in Japan: a study in men undergoing maintenance hemodialysis and routine health checks.* The journal of sexual medicine, 2012. **9**(10): p. 2716-2723.

20. DiBenedetti, D.B., et al., *A population-based study of Peyronie's disease: prevalence and treatment patterns in the United States.* Advances in urology, 2011. **2011**.

21. Sommer, F., et al., *Epidemiology of Peyronie's disease.* International journal of impotence research, 2002. **14**(5): p. 379-383.

22. Hellstrom, W., *History, epidemiology, and clinical presentation of Peyronie's disease.* International journal of impotence research, 2003. **15**(5): p. S91-S92.

23. Chung, E., et al., *Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: Outcomes and patient satisfaction.* The journal of sexual medicine, 2011. **8**(2): p. 594-600.

24. Ferrini, M.G., et al., *Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease.* BJU international, 2006. **97**(3): p. 625-633.

25. Gonzalez-Cadavid, N.F. and J. Rajfer, *Laboratory forum: experimental models of Peyronie's disease. Implications for new therapies.* The journal of sexual medicine, 2009. **6**(2): p. 303-313.

26. Bjekic, M.D., et al., *Risk factors for Peyronie's disease: A case-control study.* BJU international, 2006. **97**(3): p. 570-574.

27. Jalkut, M., N. Gonzalez-Cadavid, and J. Rajfer, *Peyronie's disease: a review.* Reviews in urology, 2003. **5**(3): p. 142.

28. Mulhall, J.P., et al., *Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening.* The Journal of urology, 2004. **171**(6 Part 1): p. 2350-2353.

29. Tefekli, A., et al., *Peyronie's disease in men under age 40: characteristics and outcome.* International journal of impotence research, 2001. **13**(1): p. 18-23.

30. Levine, L. and R. Dimitriou, *A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease.* International journal of impotence research, 2000. **12**(3): p. 147-151.

31. Tal, R., et al., *Peyronie's disease in teenagers.* The journal of sexual medicine, 2012. **9**(1): p. 302-308.

32. Cowie, C.C., et al., *Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the US population in 1988–2006.* Diabetes care, 2010. **33**(3): p. 562-568.

33. El-Sakka, A.I. and K.A. Tayeb, *Peyronie's disease in diabetic patients being screened for erectile dysfunction.* The Journal of urology, 2005. **174**(3): p. 1026-1030.

34. Tefekli, A., et al., *Peyronie's disease: a silent consequence of diabetes mellitus.* Asian journal of andrology, 2006. **8**(1): p. 75-79.

35. Kendirci, M., et al., *Diabetes mellitus is associated with severe Peyronie's disease.* BJU international, 2007. **99**(2): p. 383-386.

36. Cavallini, G. and G. Paulis, *Improvement of chronic Peyronie's disease symptoms after diabetic compensation: a retrospective study.* Urology, 2013. **81**(4): p. 794-798.

37. Devine, J.C. and C. Horton, *Peyronie's disease.* Clinics in plastic surgery, 1988. **15**(3): p. 405-409.

38. Aronson, D., *Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes.* Journal of hypertension, 2003. **21**(1): p. 3-12.

39. Ralph, D., et al., *The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines.* The journal of sexual medicine, 2010. **7**(7): p. 2359-2374.

40. Casabé, A., et al., *Risk factors of Peyronie's disease. What does our clinical experience show?* The journal of sexual medicine, 2011. **8**(2): p. 518-523.

41. Chung, E., L. DeYoung, and G.B. Brock, *The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes.* The journal of sexual medicine, 2011. **8**(5): p. 1472-1477.

42. Usta, M.F., et al., *Relationship between the severity of penile curvature and the presence of comorbidities in men with Peyronie's disease.* The Journal of urology, 2004. **171**(2): p. 775-779.

43. Rosen, R., et al., *Impact of Peyronie's disease on sexual and psychosocial functioning: qualitative findings in patients and controls.* The journal of sexual medicine, 2008. **5**(8): p. 1977-1984.

44. Smith, J.F., et al., *Risk factors for emotional and relationship problems in Peyronie's disease.* The journal of sexual medicine, 2008. **5**(9): p. 2179-2184.

45. Nelson, C.J. and J.P. Mulhall, *Psychological impact of Peyronie's disease: a review.* The journal of sexual medicine, 2013. **10**(3): p. 653-660.

46. Nelson, C.J., et al., *The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease.* The journal of sexual medicine, 2008. **5**(8): p. 1985-1990.

47. Hellstrom, W.J., et al., *Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire.* The Journal of urology, 2013. **190**(2): p. 627-634.

48. Bacal, V., et al., *Correlation of degree of penile curvature between patient estimates and objective measures among men with Peyronie's disease.* The journal of sexual medicine, 2009. **6**(3): p. 862-865.

49. Jones, W., *Counseling men with sexual dysfunction.* AUA Update Series, 1997. **16**: p. 178-84.

50. Levine, L.A., *The clinical and psychosocial impact of Peyronie's disease.* The American journal of managed care, 2013. **19**(4 Suppl): p. S55-61.

51. Tal, R., et al., *PEYRONIE'S DISEASE: Peyronie's Disease Following Radical Prostatectomy: Incidence and Predictors.* The journal of sexual medicine, 2010. **7**(3): p. 1254-1261.

52. Ciancio, S. and E. Kim, *Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy.* BJU international, 2000. **85**(1): p. 101-106.

53. Moreno, S.A. and A. Morgentaler, *PEYRONIE'S DISEASE: Testosterone Deficiency and Peyronie's Disease: Pilot Data Suggesting a Significant Relationship.* The journal of sexual medicine, 2009. **6**(6): p. 1729-1735.

54. Rhoden, E.L., et al., *A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease.* The journal of sexual medicine, 2010. **7**(4): p. 1529-1537.

55. Nam, H.J., H.J. Park, and N.C. Park, *Does testosterone deficiency exaggerate the clinical symptoms of Peyronie's disease?* International Journal of Urology, 2011. **18**(11): p. 796-800.

56. Cavallini, G., G. Biagiotti, and C.L. Giudice, *Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations.* Journal of andrology, 2012. **33**(3): p. 381-388.

57. Nugteren, H.M., et al., *The association between Peyronie's and Dupuytren's disease.* International journal of impotence research, 2011. **23**(4): p. 142-145.

58. Gudmundsson, K.G., et al., *Epidemiology of Dupuytren's disease: clinical, serological, and social assessment. The Reykjavik Study.* Journal of clinical epidemiology, 2000. **53**(3): p. 291-296.

59. Kelly, D.A., *Penises as variable-volume hydrostatic skeletons.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2007. **1101**(1): p. 453-463.

60. Mohamed, A.M., A.G. Erdman, and G.W. Timm, *The Biomechanics of Erections: Two-Versus One-Compartment Pressurized Vessel Modeling of the Penis.* Journal of biomechanical engineering, 2010. **132**(12).

61. Devine, C.J.J., et al., *Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion.* The Journal of urology, 1997. **157**(1): p. 285-290.

62. Pryor, J. and D. Ralph, *Clinical presentations of Peyronie's disease.* International journal of impotence research, 2002. **14**(5): p. 414-417.

63. Costa, W.S., et al., *Stereological and biochemical analysis of muscular and connective tissue components in the penile corpus cavernosum adjacent to the fibrous plaque of Peyronie's disease.* BJU international, 2009. **103**(2): p. 212-216.

64. Akkus, E., et al., *Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence.* British journal of urology, 1997. **79**(1): p. 47-53.

65. DiPietro, L.A., *Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells.* Shock (Augusta, Ga.), 1995. **4**(4): p. 233-240.

66. Ravanti, L. and V.-M. Kähäri, *Matrix metalloproteinases in wound repair.* International journal of molecular medicine, 2000. **6**(4): p. 391-798.

67. Velnar, T., T. Bailey, and V. Smrkolj, *The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms.* Journal of International Medical Research, 2009. **37**(5): p. 1528-1542.

68. Tomasek, J.J., et al., *Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling.* Nature reviews Molecular cell biology, 2002. **3**(5): p. 349-363.

69. Gelbard, M., *Myofibroblasts and mechanotransduction: Do forces in the tunica albuginea contribute to Peyronie's disease?* The journal of sexual medicine, 2008. **5**(12): p. 2974-2976.

70. Taylor, F.L. and L.A. Levine, *Peyronie's disease.* Urologic Clinics of North America, 2007. **34**(4): p. 517-534.

71. Carrieri, M.P., et al., *A case-control study on risk factors for Peyronie's disease.* Journal of clinical epidemiology, 1998. **51**(6): p. 511-515.

72. Somers, K.D. and D.M. Dawson, *Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque.* The Journal of urology, 1997. **157**(1): p. 311-315.

73. Zargooshi, J., *Trauma as the cause of Peyronie's disease: penile fracture as a model of trauma.* The Journal of urology, 2004. **172**(1): p. 186-188.

74. Bivalacqua, T.J., S.K. Purohit, and W.J. Hellstrom, *Peyronie's disease: advances in basic science and pathophysiology.* Current urology reports, 2000. **1**(4): p. 297-301.

75. Gonzalez-Cadavid, N.F. and J. Rajfer, *Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease.* Nature Clinical Practice Urology, 2005. **2**(6): p. 291-297.

76. Magee, T.R., et al., *Gene expression profiles in the Peyronie's disease plaque.* Urology, 2002. **59**(3): p. 451-457.

77. Paulis, G. and T. Brancato, *Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease: therapeutic "rationale" and related emerging treatment strategies.* Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy), 2012. **11**(1): p. 48-57.

78. Gonzalez-Cadavid, N.F., *Mechanisms of penile fibrosis.* The journal of sexual medicine, 2009. **6**: p. 353-362.

79. Vernet, D., et al., *Evidence that osteogenic progenitor cells in the human tunica albuginea may originate from stem cells: implications for peyronie disease.* Biology of reproduction, 2005. **73**(6): p. 1199-1210.

80. Ferrini, M., et al., *Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase.* Nitric Oxide, 2002. **6**(3): p. 283-294.

81. Valente, E.G., et al., *L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures.* Nitric Oxide, 2003. **9**(4): p. 229-244.

82. Mulhall, J., et al., *Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses.* International journal of impotence research, 2002. **14**(5): p. 397-405.

83. Darby, I.A. and T.D. Hewitson, *Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis.* International review of cytology, 2007. **257**: p. 143-179.

84. El-Sakka, A.I., et al., *Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor-beta protein expression.* The Journal of urology, 1997. **158**(4): p. 1391-1394.

85. Ihn, H., *Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-β and CTGF.* Current opinion in rheumatology, 2002. **14**(6): p. 681-685.

86. Knittel, T., et al., *Expression patterns of matrix metalloproteinases and their inhibitors in parenchymal and non-parenchymal cells of rat liver: regulation by TNF-α and TGF-β1.* Journal of hepatology, 1999. **30**(1): p. 48-60.

87. Margadant, C. and A. Sonnenberg, *Integrin–TGF-β crosstalk in fibrosis, cancer and wound healing.* EMBO reports, 2010. **11**(2): p. 97-105.

88. Border, W.A. and E. Ruoslahti, *Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair.* The Journal of clinical investigation, 1992. **90**(1): p. 1-7.

89. Balza, E., et al., *Transforming growth factor β regulates the levels of different fibronectin isoforms in normal human cultured fibroblasts.* FEBS letters, 1988. **228**(1): p. 42-44.

90. Cantini, L.P., et al., *Profibrotic role of myostatin in Peyronie's disease.* The journal of sexual medicine, 2008. **5**(7): p. 1607-1622.

91. Graziottin, T.M., et al., *1249: Expression of Matrixmetalloproteinase Inhibitors: a New Paradigm in Peyronie's Disease.* The Journal of Urology, 2004. **171**(4S): p. 329-329.

92. Qian, A., et al., *Comparison of gene expression profiles between Peyronie's disease and Dupuytren's contracture.* Urology, 2004. **64**(2): p. 399-404.

93. Graves, D., *The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression.* Clinical Infectious Diseases, 1999. **28**(3): p. 482-490.

94. Zorba, O.U., et al., *Comparison of Apoptotic Gene Expression Profiles Between Peyronie's Disease Plaque and Tunica Albuginea Porównanie profili ekspresji genów apoptotycznych płytki włóknistej występującej w chorobie Peyroniego i osłonki białawej.* Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2012. **21**(5): p. 607-614.

95. Del Carlo, M., A.A. Cole, and L.A. Levine, *Differential calcium independent regulation of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases by interleukin-1β and transforming growth factor-β in Peyronie's plaque fibroblasts.* The Journal of urology, 2008. **179**(6): p. 2447-2455.

96. Mulhall, J., et al., *Perturbation of cell cycle regulators in Peyronie's disease.* International journal of impotence research, 2001. **13**(5): p. S21-S28.

97. Smith, J., T. Walsh, and T. Lue, *Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment.* International journal of impotence research, 2008. **20**(5): p. 445-459.

98. Levine, L.A. and S.M. Larsen, *Surgery for Peyronie's disease.* Asian journal of andrology, 2013. **15**(1): p. 27.

99. Kelami, A., *Classification of congenital and acquired penile deviation.* Urologia internationalis, 1983. **38**(4): p. 229-233.

100. Campbell, M.F., A.J. Wein, and L.R. Kavoussi, *Campbell-Walsh urology: editor-in-chief, Alan J. Wein; editors, Louis R. Kavoussi...[et al.]*. *Urology*. 2007: WB Saunders.

101. Bella, A.J., et al., *Case report: Nonpalpable scarring of the penile septum as a cause of erectile dysfunction: an atypical form of peyronie's disease.* The journal of sexual medicine, 2007. **4**(1): p. 226-230.

102. Jordan, G.H. and K.W. Angermeier, *Preoperative evaluation of erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery for Peyronie's disease: correlation with postoperative results.* The Journal of urology, 1993. **150**(4): p. 1138-1142.

103. Ralph, D., et al., *The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen.* British journal of urology, 1992. **70**(6): p. 648-651.

104. Levine, L. and J. Greenfield, *Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease.* International journal of impotence research, 2003. **15**(5): p. S103-S112.

105. Taylor, F.L., M.R. Abern, and L.A. Levine, *Predicting erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease without inflatable penile prosthesis placement: vascular assessment and preoperative risk factors.* The journal of sexual medicine, 2012. **9**(1): p. 296-301.

106. Ohebshalom, M., et al., *Measurement of penile curvature in Peyronie's disease patients: Comparison of three methods.* The journal of sexual medicine, 2007. **4**(1): p. 199-203.

107. Levine, L.A. and A.L. Burnett, *Standard operating procedures for Peyronie's disease.* The journal of sexual medicine, 2013. **10**(1): p. 230-244.

108. Wessells, H., T.F. Lue, and J.W. McAninch, *Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation.* The Journal of urology, 1996. **156**(3): p. 995-997.

109. Andresen, R., et al., *Imaging modalities in Peyronie's disease.* European urology, 1998. **34**(2): p. 128-135.

110. Hauck, E.W., et al., *Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease—a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation.* European urology, 2003. **43**(3): p. 293-300.

111. Nehra, A., et al., *Peyronie's disease: AUA guideline.* The Journal of urology, 2015. **194**(3): p. 745-753.

112. Zarafonetis, C.J. and T.M. Horrax, *Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (potaba).* The Journal of urology, 1959. **81**(6): p. 770-772.

113. Weidner, W., et al., *Potassium paraaminobenzoate (POTABA™) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study.* European urology, 2005. **47**(4): p. 530-536.

114. Roy, J. and S. Carrier, *Acute hepatitis associated with treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (Potaba).* The journal of sexual medicine, 2008. **5**(12): p. 2967-2969.

115. Safarinejad, M.R., S.Y. Hosseini, and A.A. Kolahi, *Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study.* The Journal of urology, 2007. **178**(4): p. 1398-1403.

116. Teloken, C., et al., *Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease.* The Journal of urology, 1999. **162**(6): p. 2003-2005.

117. Safarinejad, M.R., *Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study.* Int J Impot Res, 2004. **16**(3): p. 238-43.

118. Bremer, J., *Carnitine metabolism and taminants in animal forages.* Annu. Rev. function. Physiol. Rev, 1983. **63**: p. 1420-68.

119. Safarinejad, M.R., et al., *A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease.* BJU international, 2010. **106**(2): p. 240-248.

120. Gonzalez-Cadavid, N.F. and J. Rajfer, *Treatment of Peyronie's disease with PDE5 inhibitors: an antifibrotic strategy.* Nature Reviews Urology, 2010. **7**(4): p. 215-221.

121. Lee, R.C. and J. Ping, *Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent.* Journal of Surgical Research, 1990. **49**(5): p. 463-466.

122. Anderson, M., et al., *Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents.* International journal of impotence research, 2000. **12**(3): p. S25-S31.

123. Chung, E., et al., *A comparative study of the efficacy of intralesional verapamil versus normal saline injection in a novel Peyronie disease animal*

model: assessment of immunohistopathological changes and erectile function outcome. The Journal of urology, 2013. **189**(1): p. 380-384.

124. Gürdal, H., Y. Sara, and C. Tulunay, *Effects of calcium channel blockers on formalin-induced nociception and inflammation in rats.* Pharmacology, 1992. **44**(5): p. 290-296.

125. Soh, J., et al., *Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial.* The journal of sexual medicine, 2010. **7**(11): p. 3743-3749.

126. Duncan, M.R., B. Berman, and U.O. Nseyo, *Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha,-beta and-gamma.* Scandinavian journal of urology and nephrology, 1991. **25**(2): p. 89-94.

127. Hellstrom, W.J., et al., *Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon α-2b for minimally invasive treatment for Peyronie's disease.* The Journal of urology, 2006. **176**(1): p. 394-398.

128. Gelbard, M., et al., *Topical beta-aminopropionitrile in the treatment of Peyronie's disease.* The Journal of urology, 1983. **129**(4): p. 746-748.

129. Engelhardt, P.F. and C.R. Riedl, *Topical Therapy for Peyronie's Disease*, in *Peyronie'S Disease*. 2007, Springer. p. 103-109.

130. Twidwell, J. and L. Levine, *Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study.* International journal of impotence research, 2016. **28**(2): p. 41-45.

131. Chung, E., et al., *Peyronie's disease and mechanotransduction: An in vitro analysis of the cellular changes to Peyronie's disease in a cell-culture strain system.* The journal of sexual medicine, 2013. **10**(5): p. 1259-1267.

132. Gontero, P., et al., *PEYRONIE'S DISEASE: Use of Penile Extender Device in the Treatment of Penile Curvature as a Result of Peyronie's Disease. Results of a Phase II Prospective Study.* The journal of sexual medicine, 2009. **6**(2): p. 558-566.

133. Raheem, A.A., et al., *The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease.* BJU international, 2010. **106**(8): p. 1178-1180.

134. Kim, J.H. and C.C. Carson III, *Development of Peyronie's disease with the use of a vacuum constriction device.* The Journal of urology, 1993. **149**(5): p. 1314-1315.

135. Duggan, H., *Effect of X-ray therapy on patients with Peyronie's disease.* The Journal of urology, 1964. **91**(5): p. 572-573.

136. Arenas, M., et al., *Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy.* Strahlentherapie und Onkologie, 2012. **188**(11): p. 975-981.

137. Mulhall, J.P., et al., *Radiation therapy in Peyronie's disease.* The journal of sexual medicine, 2012. **9**(5): p. 1435-1441.

138. Gur, S., M. Limin, and W.J. Hellstrom, *Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options.* Expert opinion on pharmacotherapy, 2011. **12**(6): p. 931-944.

139. Chung, E., et al., *Comparison between AMS 700™ CX and Coloplast™ Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction.* The journal of sexual medicine, 2013. **10**(11): p. 2855-2860.

140. Pryor, J.P. and J.M. Fitzpatrick, *A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease.* J Urol, 1979. **122**(5): p. 622-3.

141. Hatzichristodoulou, G., *Grafting techniques for Peyronie's disease.* Translational andrology and urology, 2016. **5**(3): p. 334-341.

142. Kayigil, O., et al., *The combination of vein grafting and two different types of corporeal plication in complex curvature due to Peyronie's disease.* Urol Int, 2010. **84**(3): p. 275-81.

143. Kayigil, O., et al., *The combination of penile revascularization surgery with penile corrective techniques as an alternative to prosthesis implantation in patients with peyronie's disease accompanied by erectile dysfunction: Long-term results.* Int J Impot Res, 2018. **30**(2): p. 71-78.

144. Carson, C., *Peyronie's disease: new paradigm for the treatment of a unique cause of erectile dysfunction.* Postgrad Med, 2020. **132**(sup4): p. 4-8.

145. Syed, A.H., Z. Abbasi, and T. Hargreave, *Nesbit procedure for disabling Peyronie's curvature: a median follow-up of 84 months.* Urology, 2003. **61**(5): p. 999-1003.

146. Hudak, S.J., et al., *Favorable patient reported outcomes after penile plication for wide array of peyronie disease abnormalities.* The Journal of urology, 2013. **189**(3): p. 1019-1024.

147. Andrews, H., et al., *The Nesbit operation for Peyronie's disease: an analysis of the failures.* BJU international, 2001. **87**(7): p. 658-660.

148. Thiounn, N., et al., *Corporeal plication for surgical correction of penile curvature.* European urology, 1998. **33**(4): p. 401-404.

149. Yachia, D., *Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature.* The Journal of urology, 1990. **143**(1): p. 80-82.

150. Schubert, J., *Peyronie's disease. Investigation of staging, erectile failure and operative management.* International urology and nephrology, 1995. **27**(5): p. 629-637.

151. Hatzimouratidis, K. and D.G. Hatzichristou, *Plaque incision and grafting represents the best surgical approach to the Peyronie's disease patient: Con.* Current Sexual Health Reports, 2006. **3**(2): p. 56-60.

152. Essed, E. and F. Schroeder, *New surgical treatment for Peyronie disease.* Urology, 1985. **25**(6): p. 582-587.

153. Ebbehøj, J. and P. Metz, *Congenital penile angulation.* British journal of urology, 1987. **60**(3): p. 264-266.

154. Brant, W.O., A.J. Bella, and T.F. Lue, *Surgical techniques: 16-dot procedure for penile curvature.* The journal of sexual medicine, 2007. **4**(2): p. 277-280.

155. Gholami, S.S. and T.F. Lue, *Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients.* The Journal of urology, 2002. **167**(5): p. 2066-2069.

156. Rolle, L., et al., *The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification.* The Journal of urology, 2005. **173**(1): p. 171-174.

157. Baskin, L.S. and J.W. Duckett, *Dorsal tunica albuginea plication for hypospadias curvature.* The Journal of urology, 1994. **151**(6): p. 1668-1671.

158. Levine, L.A., *Penile straightening with tunica albuginea plication procedure*, in *Peyronie'S Disease*. 2007, Springer. p. 151-159.

159. Yafi, F.A., et al., *Outcomes of surgical management of men with Peyronie's disease with hourglass deformity.* Urology, 2016. **91**: p. 119-123.

160. Dalkin, B.L. and M.F. Carter, *Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease.* J Urol, 1991. **146**(3): p. 849-51.

161. Flores, S., et al., *Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors.* J Sex Med, 2011. **8**(7): p. 2031-7.

162. Flores, S., et al., *Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: Short-term assessment of incidence and predictors.* The journal of sexual medicine, 2011. **8**(7): p. 2031-2037.

163. Gelbard, M.K., *Relaxing incisions in correction of penile deformity due to Peyronie's disease.* The Journal of urology, 1995. **154**(4): p. 1457-1460.

164. Jordan, G., *SSM, Wein AJ, Kavoussi LR, et al. Campbell-Walsh Urology*. 2007, Philadelphia: Saunders Elsevier Company.

165. Lowsley, O.S. and W.H. Boyce, *Further Experiences with an Operation for Thecure of Peyronie'S Disease11Read at annual meeting, American Urological Association, Los Angeles, Calif., May 19, 1949.* The Journal of Urology, 1950. **63**(5): p. 888-899.

166. Devine, C.J. and C.E. Horton, *Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft.* The Journal of urology, 1974. **111**(1): p. 44-49.

167. Das, S., *Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis.* The Journal of urology, 1980. **124**(6): p. 818-819.

168. Leungwattanakij, S., et al., *Comparison of cadaveric pericardial, dermal, vein, and synthetic grafts for tunica albuginea substitution using a rat model.* BJU international, 2003. **92**(1): p. 119-124.

169. Liu, B., et al., *Surgical treatment of Peyronie's disease with autologous tunica vaginalis of testis.* BMC urology, 2016. **16**(1): p. 1-4.

170. EL-SAKKA, A.I., H.M. RASHWAN, and T.F. LUE, *Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis.* The Journal of urology, 1998. **160**(6 Part 1): p. 2050-2053.

171. Brannigan, R.E., et al., *Comparison of tunica albuginea substitutes for the treatment of Peyronie's disease.* The Journal of urology, 1998. **159**(3): p. 1064-1068.

172. Salem, E.A., et al., *Lingual mucosal graft in treatment of Peyronie disease.* Urology, 2014. **84**(6): p. 1374-7.

173. Hatzichristodoulou, G., *Novel approaches and new grafting materials in Peyronie's disease reconstructive surgery.* Int J Impot Res, 2020. **32**(1): p. 37-42.

174. Metin, A., O. Kayigil, and S.I. Ahmed, *Plaque incision and venous patch grafting for Peyronie's disease.* Int Urol Nephrol, 2002. **34**(2): p. 223-7.

175. Yurkanin, J.P., R. Dean, and H. Wessells, *Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction.* J Urol, 2001. **166**(5): p. 1769-72; discussion 1772-3.

176. Da Ros, C.T., et al., *Long-term follow-up of penile curvature correction utilizing autologous albugineal crural graft.* Int Braz J Urol, 2012. **38**(2): p. 242-7; discussion 248-9.

177. Zucchi, A., et al., *Corporoplasty using buccal mucosa graft in Peyronie disease: is it a first choice?* Urology, 2015. **85**(3): p. 679-83.

178. Schwarzer, J.U., B. Mühlen, and O. Schukai, *Penile corporoplasty using tunica albuginea free graft from proximal corpus cavernosum: a new technique for treatment of penile curvature in Peyronie's disease.* European urology, 2003. **44**(6): p. 720-723.

179. Collins, J.P., *Experience with lyophilized human dura for treatment of Peyronie disease.* Urology, 1988. **31**(5): p. 379-81.

180. Sampaio, J.S., et al., *Peyronie's disease: surgical correction of 40 patients with relaxing incision and duramater graft.* Eur Urol, 2002. **41**(5): p. 551-5.

181. Taylor, F.L. and L.A. Levine, *Peyronie's Disease.* Urol Clin North Am, 2007. **34**(4): p. 517-34, vi.

182. Knoll, L.D., *Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease.* Urology, 2001. **57**(4): p. 753-7.

183. Voytik-Harbin, S.L., et al., *Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa.* J Cell Biochem, 1997. **67**(4): p. 478-91.

184. Otero, J.R., et al., *Use of a lyophilized bovine pericardium graft to repair tunical defect in patients with Peyronie's disease: experience in a clinical setting.* Asian J Androl, 2017. **19**(3): p. 316-320.

185. Hatzichristodoulou, G., J.E. Gschwend, and S. Lahme, *Surgical therapy of Peyronie's disease by partial plaque excision and grafting with collagen fleece: feasibility study of a new technique.* Int J Impot Res, 2013. **25**(5): p. 183-7.

186. Bokarica, P., et al., *Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature.* Int J Impot Res, 2005. **17**(2): p. 170-4.

187. Kayigil, O., M.F. Ozcan, and O.U. Cakici, *The comparison of an acellular matrix graft with an autologous venous graft in the surgical treatment of Peyronie's disease.* Andrologia, 2019. **51**(1): p. e13168.

188. Kovac, J.R. and G.B. Brock, *Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal, pericardial, and small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease.* J Sex Med, 2007. **4**(5): p. 1500-8.

189. Mulhall, J., M. Anderson, and M. Parker, *A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes.* J Sex Med, 2005. **2**(1): p. 132-8.

190. Carson, C.C. and L.A. Levine, *Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease.* BJU Int, 2014. **113**(5): p. 704-13.

191. Langston, J.P. and C.C. Carson, 3rd, *Peyronie disease: plication or grafting.* Urol Clin North Am, 2011. **38**(2): p. 207-16.

192. Terrier, J.E., et al., *Penile Sensory Changes After Plaque Incision and Grafting Surgery for Peyronie's Disease.* The journal of sexual medicine, 2018. **15**(10): p. 1491-1497.

193. Moriel, E.Z., A. Grinwald, and J. Rajfer, *Vein grafting of tunical incisions combined with contralateral plication in the treatment of penile curvature.* Urology, 1994. **43**(5): p. 697-701.

194. Arena, F., et al., *Peyronie's disease--incision and dorsal vein grafting combined with contralateral plication in straightening the penis.* Scand J Urol Nephrol, 1999. **33**(3): p. 181-5.

195. Chung, E., et al., *Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease.* J Sex Med, 2016. **13**(6): p. 905-23.

196. Yavuz, U., et al., *Surgical Treatment of Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease Using Malleable Prosthesis.* Urol J, 2015. **12**(6): p. 2428-33.

197. Wilson, S.K. and J.R. Delk, 2nd, *A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis.* J Urol, 1994. **152**(4): p. 1121-3.

198. Rahman, N.U., et al., *Combined penile plication surgery and insertion of penile prosthesis for severe penile curvature and erectile dysfunction.* J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2346-9.

199. Garaffa, G., et al., *The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease.* BJU Int, 2011. **108**(7): p. 1152-6.

200. Egydio, P.H. and F.E. Kuehhas, *The Multiple-Slit Technique (MUST) for Penile Length and Girth Restoration.* J Sex Med, 2018. **15**(2): p. 261-269.

201. Egydio, P.H. and F.E. Kuehhas, *Penile lengthening and widening without grafting according to a modified 'sliding' technique.* BJU Int, 2015. **116**(6): p. 965-72.

202. Fernández-Pascual, E., et al., *Surgical Technique for Complex Cases of Peyronie's Disease With Implantation of Penile Prosthesis, Multiple Corporeal Incisions, and Grafting With Collagen Fleece.* J Sex Med, 2019. **16**(2): p. 323-332.

203. Perovic, S.V. and M.L. Djordjevic, *The penile disassembly technique in the surgical treatment of Peyronie's disease.* BJU Int, 2001. **88**(7): p. 731-8.

204. Salonia, A., et al., *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2020*, in *European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition.* 2020, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.

205. Horton, C.E., R.C. Sadove, and C.J. Devine Jr, *Peyronie's disease.* Annals of plastic surgery, 1987. **18**(2): p. 122-127.

206. A. Levine, L., J. M. Greenfield, and C.R. Estrada, *PHARMACOTHERAPY: Erectile Dysfunction Following Surgical Correction of Peyronie's Disease and a Pilot Study of the Use of Sildenafil Citrate Rehabilitation for Postoperative Erectile Dysfunction.* The journal of sexual medicine, 2005. **2**(2): p. 241-247.

207. Levine, L., et al., *Peyronie's disease plaque calcification—prevalence, time to identification, and development of a new grading classification.* The journal of sexual medicine, 2013. **10**(12): p. 3121-3128.

208. Rybak, J., D. Papagiannopoulos, and L. Levine, *A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions.* The journal of sexual medicine, 2012. **9**(9): p. 2396-2403.

209. Kayıgil, O., et al., *The combination of vein grafting and two different types of corporeal plication in complex curvature due to Peyronie's disease.* Urologia internationalis, 2010. **84**(3): p. 275-281.

210. Dean, R.C. and T.F. Lue, *Peyronie's disease: advancements in recent surgical techniques.* Current opinion in urology, 2004. **14**(6): p. 339-343.

211. Zhang, Y., et al., *Coculture of bladder urothelial and smooth muscle cells on small intestinal submucosa: potential applications for tissue engineering technology.* The Journal of urology, 2000. **164**(3 Part 2): p. 928-935.

212. Sayedahmed, K., et al., *Bicentric prospective evaluation of corporoplasty with porcine small intestinal submucosa (SIS) in patients with severe Peyronie's disease.* World journal of urology, 2017. **35**(7): p. 1119-1124.

213. Rice, P.G., B.K. Somani, and R.W. Rees, *Twenty years of plaque incision and grafting for Peyronie's disease: a review of literature.* Sexual medicine, 2019. **7**(2): p. 115-128.

214. Cosentino, M., et al., *Surgical treatment of Peyronie's disease with small intestinal submucosa graft patch.* International journal of impotence research, 2016. **28**(3): p. 106-109.