

BÖLÜM 12

PEYRONİE HASTALIĞI'NA GÜNCEL YAKLAŞIM

Mustafa Ozan HORSANALI¹

GİRİŞ

Peyronie hastalığı peniste tunica albuginea da anormal fibrinojen birikimiyle seyreden; peniste ağrı, deformite, erektil disfonksiyon ve emosyonel strese neden olabilen sonradan gelişen bir yapısal bozukluktur (1). 1743 yılında ilk defa Francois Gigot De Peyronie tarafından “induratio penis plastica” olarak tarif edilmiştir (2). Her yaşta görülebileceği gibi en sık 50-60’lı yaşlarda görülmektedir (3). Genel toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,5-20,3 olarak bildirilmesine rağmen daha yüksek oranlarda görüldüğü tahmin edilmektedir (4). Diabetik hastalarda ve radikal prostatektomili hastalarda saha sık görülmektedir (5, 6). Peyronie hastalığı penil tunica albuginea’nın çeşitli nedenlerle gerçekleşen travmalar sonrası anormal iyileşmesi sonucunda oluşmaktadır (7). Bu travmayı oluşturan en sık nedenler arasında cinsel ilişki, penil cerrahi ve radikal prostatektomi yer almaktadır. Peyronie “plağı” (skar), diğer mekanizmaların yanı sıra, miyofibroblast aktivitesinin ve doku inhibitörü matriks metalloproteinazlarının aşırı artışı yoluyla anormal hücre dışı matris üretiminden kaynaklanır (8). Tekrarlayan travmalar nedeniyle yara iyileşmesinde anormal bir yanıt gerçekleşerek transforming growth faktör- β (TGF- β) ve platelet-derived growth faktör (PDGF) gibi pro-fibrotik faktörler artarken; anti-fibrotik faktörler azalmaktadır. Ayrıca artan fibrin birikimiyle inflamatuvar hücrelerde ve fibroblastlarda artış gözlenmektedir. Bunun sonucu olarak ortamda serbest oksijen radikallerinin de artışıyla birlikte fibrinojen oluşumu hızlanmaktadır (9). Dupuytren kontraktürü ve Paget hastalığı ile Peyronie hastalığı arasında bireysel veya ailesel öykü olması bu hastalığı genetik bir altyapısı olduğunu desteklemektedir (10). Bunun yanı sıra diabetes mellitus hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içimine bağlı peniste kan akımının azalması plak oluşumu açısından penil iyileşmeyi olumsuz etkileyerek katkı sağlamaktadır (11).

Peyronie hastalığının tanımlanmış iki evresi vardır. Birincisi akut faz evresi olup penil ağrı ve ilerleyen penil deformite ile karakterize iken, ikinci evresi kronik

¹ Doç. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD., drozanhorsanali@yahoo.com

evre olarak adlandırılmaktadır. Kronik evrede penil ağrıda gerileme veya tamamen iyileşme ile birlikte deformitede de stabilleşme görülmektedir. Günümüzde akut evreden kronik evreye geçişin net tanımlanmış bir sınırı olmamakla birlikte birçok uzman son 2 ay içinde penil deformitede 3-6 aylık stabilitenin görülmesini kronik evre olarak kabul etmektedir (1).

Peyronie hastalığı günlük üroloji pratiğinde sık karşılaşılan bir hastalık olup, güncel tedavi yaklaşımları klinisyen için önem arz etmektedir. Hastalığın evresine göre tedavi seçenekleri değiştiği için hastalığı tanımak ve evresini doğru tespit etmek önemlidir.

DEĞERLENDİRME

Peyronie hastalığının ilk ve en önemli değerlendirmesi ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayeneden geçmektedir. Mümkünse hastanın cinsel partneri de görüşmeye dâhil edilmelidir (12). Peyronie hastalığı beraberinde psikolojik sorunlara da neden olabileceği akılda tutularak hastanın psikolojik durumuda detaylı sorgulanmalıdır (13). Bu hastaların psikolojik değerlendirmeleri için geliştirilmiş sorgulama formları mevcuttur. Peyronie hastalığı sorgulama formu 3 ana başlık ile ilgili sorular içermektedir. Bunlar; I)psikolojik ve fiziksel semptomlar, II)penil ağrı ve III)hastanın yakındığı semptomlardır. Bu sorgulama formu hastalığın ilk değerlendirmesinde ve sonrasında tedaviye yanıtı değerlendirmede yardımcı olabilir (14).

Peyronie hastalığı görülen erkeklerin yaklaşık yarısında erektil disfonksiyon şikâyeti de eşlik etmektedir (15). Semptomların başlangıcı ve progresyonu hastalığın hangi evrede olduğunu anlamak ve tedaviye karar vermek açısından önemlidir. Hastalığın peniste tuttuğu bölgeye doğru, aksiyel basıncın neden olduğu penisin eğrilmesi hastalığa özgü tipik bir bulgudur. Bu durum erektil disfonksiyona neden olabilir ancak sıklıkla bu hastalarda ağrı ve penil deformite erektil disfonksiyona eşlik etmektedir.

Fizik muayenede penis pubisten glansa kadar palpe edilerek değerlendirilmeli, plağın yeri ve kalınlığı tespit edilmelidir. Eğer hipogonadizme ait klinik bulgular varsa, sabah testosteron düzeylerine mutlaka bakılmalıdır (16). Serum açlık glukozu, hemoglobin A1c, tam kan sayımı ve serum lipid profili erektil disfonksiyon etiyojisi açısından ayırıcı tanı amacıyla istenmelidir (17). Penil hassasiyet veya nöropatiyi destekleyen predispozan faktörler (örneğin diabetes mellitus) varsa biotesiometri temel duysal defisiti tespit etmek için yapılabilir (18).

Semptomlar hafif ise ek inceleme gerekmez. Kurvatür değerlendirmesi penil intrakavernöz erektojenik ajan uygulanarak yapılmalıdır. Alternatif olarak has-

tanın kendi çektiği fotoğraflarla da penil kurvatur değerlendirilebilmekle beraber gözlemciden gözlemciye göre değerlendirme değişmektedir (19). Penil renkli doppler erektil disfonksiyonun eşlik ettiği hastalarda vasküler yapının değerlendirilmesi, plak boyutlarını tespiti ve etkin tedavi seçimi açısından değerli olabilir (20).

TEDAVİ

Tedavide hastalığın evresi çok önemlidir. Hastanın şikâyetinin şiddeti, cinsel fonksiyonu ve deformitenin stabilitesini iyi değerlendirmek gerekir. Sadece gözlemlerle yaklaşık %12-13 hastanın semptomlarında iyileşme, %40-45'inde deforme tede stabilleşme ve %42-48'inde progresyon görülebilmektedir (21, 22). Bu yüzden hastanın semptomları ve hastalığın kliniği iyi gözlemlenmeli ve aktif tedavi gerektiği zaman başlanmalıdır.

Oral tedavi: Bugüne kadar Peyronie hastalığının tedavisinde kullanılan kesin bir oral tedavi ajanı olmamakla birlikte E vitamini, tamoksifen, omega-3 yağ asitleri, prokarbazin ve E vitamini/L karnitin kombinasyonları şimdiye kadar önerilen oral monoterapi ajanlarıdır. Akut dönemde penil ağrı tedavisi için non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Para-amino benzoat, L-arjinin/sitrulin kombinasyonu, pentoksifilin ve kolşisin gibi ajanların kullanımı için ise henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır (23).

Potasyum para-amino benzoat (POTABA) glikozaminoglikan ve monoamin oksidaz aktivitesi göstererek kollajen birikimini engeller ve ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesini sağlar. En önemli yan etkileri gastrointestinal rahatsızlık, ateş ve döküntüdür. Randomize kontrollü bir çalışmada 12 aydan az kullanılan hastalarda plak boyutunda azalma tespit edilmiştir. Kurvaturde düzelme olmadığı belirtildesde akut fazda kullanıldığında kurvaturde ilerlemenin azaldığı görülmüştür (24).

Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin nitrik oksit seviyelerini artırarak fibroblastik aktiviteyi azalttığı ve Peyronie plaklarında regresyona katkıda bulunduğu bildirilmektedir (25). Sildenafil ile yapılan hayvan deneylerinde plak boyutunda ve kollajen/fibrinojen oranında azalma bildirilmiştir (26). Tadalafilin ekstrakorporal şok tedavisi ile kombinasyon çalışmalarında da olumlu sonuçlar bildirilmiştir (27). Peyronie hastalığının patofizyolojisindeki rolleri ile ilgili yeterli kanıt düzeyi olmadığından bu ajanların tedavide rutin kullanımı önerilmemektedir.

Pentoksifilinde benzer etki mekanizması ile non-spesifik fosfodiesteraz inhibisyonu yaparak etki göstermektedir (28). Pentoksifilin ayrıca periferik doku oksijenizasyonunu arttırmakta, trombosit agregasyonunu azaltmakta ve sitokin

salınımını inhibe etmektedir. Bu sayede serbest radikal oluşumunu da azaltmaktadır (29). Peyronie hastalığının tedavisinde kullanımı ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kolşisin anti-gut tedavisinde yaygın olarak kullanılan inflamasyon ve kollajen sentezini inhibe eden bir ajandır. Peyronie hastalığının tedavisinde de kullanılmıştır. Prospektif gözlemsel bir çalışmada penil kurvatürde %30 hastada stabilizasyon sağlarken, 10 ay kullanıldığında %48 hastada plak stabilizasyonu sağladığı bildirilmiştir (30). Fakat randomize kontrollü çift kör çalışmalarda plak boyutunda, kurvatür düzelmesinde ve semptomların iyileşmesinde etkili olmadığı bildirilmiştir (31). Tek başına Peyronie hastalığının tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.

E vitaminin yağda çözünen bir vitamin olup anti-oksidan özelliğinden dolayı Peyronie hastalığını tedavisinde çok kullanmış bir ajandır. Tek başına kullanımı tedavide etkili değildir. Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda diğer oral tedavilerle birlikte kombine kullanımı önerilmektedir (32). Günlük 400-800 IU dozunda kullanımı önerilmektedir (11).

Tamoksifen oral bir anti-östrojen reseptör antagonisti olup, TGF- β inhibisyonu ile fibrozisi azalttığı düşünülmektedir (33). En sık görülen yan etkileri sıcak basması, erektil disfonksiyon ve trombo-embolizmdir. Prospektif gözlemsel bir çalışmada kurvatürde %35,5 oranında iyileşme ve plak boyutunda %34,3 oranında azalma bildirilmiştir (34). Tolere edilebilirliğinin az ve etkinliğini düşük olması nedeniyle Peyronie hastalığının rutin tedavisinde önerilmemektedir.

Topikal tedavi: Birçok topikal ajan Peyronie hastalığı tedavisinde kullanılmış olmasına rağmen günümüzde en çok kullanılan ve tercih edilen ajan verapamildir. Verapamil kalsiyum kanal blokörü olup skar dokusu içinde ekstraselüler matriks proteinlerine prolin birleşmesini önleyerek etki etmektedir (35). Endüstri destekli, plasebo-kontrollü bir pilot çalışmada günde 2 defa topikal %15 verapamil hidroklorür jel 3 ay süreyle kullanan hastaların %43'ünde penil kurvatürde düzelme bildirilmiştir. Günümüzde verapamilin dokuya yeterli penetrasyonunu gösteren bir çalışma bulunmadığı için Peyronie hastalığının tedavisinde önerilmemektedir (11).

Elektromotive drug administration (EMDA) Peyronie hastalığında kullanılabilen diğer bir topikal ajan olup doku entegrasyonu sağlamak için elektrik gradiyent farkını kullanır. Verapamil ile birlikte kullanımında 43°'den 21°'ye kadar kurvatürde azalma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (36). Bununla birlikte Greenfield yaptığı çalışmada 3 aylık tedavi sonrasında penil kurvatürde anlamlı bir iyileşme olmadığını bildirmiştir (37). Günümüzde kılavuzlar EMDA'nın vera-

pamil tedavisiyle birlikte kullanılmasını önermekle birlikte bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.

Peyronie hastalığının tedavisinde en son araştırılan ajanlardan biri H-100 jel olup nifedipin+süperoksit dismutaz ve taşıyıcı olarak da emu yağı içeren kombine bir ajandır. En sık bildirilen yan etkisi ciltte kızarıklık olup genel olarak güvenli bir ajan olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada kurvatürde 3 aylık kullanım sonrası 13,9° azalma bildirilmiştir (38). Günümüzde Peyronie hastalığının tedavisinde H-100 jel kullanımını ile ilgili yeterli kanıt yoktur.

Peyronie hastalığının tedavisinde araştırılan diğer bir deneysel topikal ajan ise topikal lipozomal rekombinant human süperoksit dismutaz (LrhSOD)'dır. İçerdiği lipozomal formül doku penetrasyonunu sağlarken, süperoksit dismutaz serbest oksijen radikallerini temizleyerek plak oluşumunu engellemektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların %25'inde kurvatürde düzelme, %56'sında plak boyutlarında azalma ve %100'ünde penil ağrıda tamamen iyileşme olduğu bildirilmiştir (39).

Ekstrakorporeal Şok Dalga Terapisi (ESWT): Günümüzde Peyronie hastalığının tedavisinde ESWT tedavisi giderek artan sıklıkta kullanılan non-invaziv bir tedavi yöntemi olup bu tedavi için farklı cihazlar mevcuttur. Bu tedavide penise uygulanan enerji ile Peyronie plağında ayrılma, remodelling ve lizis sağlanmaktadır. ESWT ile Wnt, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), beyin-derived Atriyel Nörotrofik faktör (BDNF) gibi doku rejenerasyonu ve kök hücre proliferasyonunda görevli birçok hücre sinyal yolağını aktive etmektedir (40). Yapılan bir meta-analizde ESWT tedavisi ile penil ağrıda azalma, plak hacminde gerileme izlenirken kurvatürde anlamlı değişiklik olmadığı bulunmuştur (41). Düşük yoğunlukta ESWT uygulaması ile ilgili yeterli kanıt düzeyi ise henüz yoktur. Bu yüzden kılavuzlar penil ağrı ve plak hacminde azalma için ESWT tedavisi önerirken kurvatür tedavisi için ESWT tedavisi önermemektedir (1,23).

Mekanik tedaviler: Vakum tedavisi ve eksternal penil traksiyon bu kapsamda uygulanan tedavi yöntemleridir. Penise uygulanan güç ile mekanik uyarıya bağlı sinyal iletim yolları ve gen düzenleme mekanizmaları devreye girmektedir. Bu yolların aktivasyonu sonucunda plak ekstraselüler matriksinde remodelling oluşmaktadır (42).

Penil traksiyon tedavisi tek başına, oral tedavi veya intralezyonel enjeksiyon tedavileri ile kombine kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada 6 ay süreyle günlük 2-8 saat penil traksiyon uygulanan hastalarda kurvatürde 10-45° düzelme ve penis boyunda yaklaşık 0,5-2 cm uzama görüldüğü bildirilmiştir (43). Başka bir çalışmada ise 9 ay süreyle akut fazdaki hastalarda penil traksiyon yapılan hastalar ile girişim uygulanmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada penil traksiyon yapılan

hastalarda kurvatürde yaklaşık 20° azalma olurken kontrol grubunda semptomlarda kötüleşme bildirilmiştir (44). Semptomları 3 aydan kısa olan ve 45°den daha az kurvatürü olan hastalarda daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

Bu tedavi yönteminde en çok tartışılan konulardan birisi de tedavinin süresidir. Abern ve arkadaşları yaptıkları çalışmada günde 3 saatten fazla penil traksiyon uygulayan hastalarda günde 3 saatten az uygulayanlara göre penis boyunda daha iyi uzama elde ettiğini bildirmiştir (28). Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise günde 4 saatten az penil traksiyon yapan Peyronie hastalarında yaklaşık 30° kurvatürde azalma görülürken 8 saatten fazla yapanlarda ise penil kurvatürde yaklaşık 38° düzelme görüldüğü bildirilmiştir (45). Yine de bu cihazların uzun süre kullanımı ve sonuçları ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

İntralezyonel tedaviler: İntralezyonel enjeksiyonlar Peyronie plağının içine ilaç enjeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. Bu anlamda birçok ilaç kullanılmış olmakla beraber en çok bilineni ve tercih edileni verapamildir. Verapamil dışında interferon-alfa, thiokolşisin, botulinum toksin, hyalürik asit ve klostridium histoliticum kollajenaz gibi ajanlarda intralezyonel enjeksiyon tedavisi olarak kullanılabilir. Bazı çalışmalarda tek başına veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanımlarının eğrilikte düzelme ve penis boyunda uzama sağladığı bildirilmiştir (46).

Verapamil ilk kullanılan intralezyonel ilaç olup genellikle orta düzeyde yan etkiye sahiptir. En sık görülen yan etkisi penil ağrı, baş ağrısı, terleme, libido kaybı ve enjeksiyon yerinde morarmadır. Yapılan çalışmalarda kurvatürde yaklaşık 17° düzelme ve plağa bağlı penis çevresinde hastaların %80'inden fazlasında iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (47). Sistemik yapılan bir derlemede ise Verapamilin intralezyonel enjeksiyon yapılan diğer ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (48). Düşük yan etki profili ve etkinlik açısından güvenilir olduğu için verapamil günümüzde de birçok klinisyen tarafından ilk tercih edilen intralezyonel enjeksiyon ajanıdır (1). Etkinliği E vitamini gibi ajanlarla kombine edildiğinde artmaktadır (49). Önerilen dozu 2 ml serum fizyolojik ile dilüe edilmiş 10 mg verapamilin 3-6 ay süreyle her hafta uygulanması şeklindedir (1).

İnterferon alfa-2b Peyronie hastalığında intralezyonel enjeksiyon olarak kullanılabilen diğer bir ajandır. Konsantrasyon bağımlı olarak Peyronie plağında fibroblast ve extraselüler kollajen üretimi inhibisyonu yaparak etkisini göstermektedir. Kollajenazı aktive ederek kollajen üretimini azaltır. İnterferon tedavisine bağlı yan etkiler genellikle orta-ağır düzeyde olup en sık görülen yan etkisi ekimoz, penil ağrı, sinüzit, ateş, üşüme-titre ve artralji şeklindedir (50). Çok merkezli, tek-kör, plasebo-kontrollü, randomize bir çalışmada intralezyonel in-

terferon tedavisinin kurvatürde 13,5° iyileşme sağladığı ve penil ağrıda hastaların %67'sinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (50). Önerilen dozu 1-6 ay süreyle haftada bir veya iki haftada bir 1-5x10⁶ ünite uygulanması şeklindedir (1).

Klostridium histolyticum kollejenaz (KHK) Peyronie hastalığının tedavisinde son zamanlarda bulunan ve 2013'de faz 3 çalışması tamamlanarak intralezyonel tedavi seçeneği olarak sunulan bir ajandır. KHK, peyronie plağının ana bileşenini oluşturan fibrinojen tip 1 ve 3'ü yıkarak etkisini göstermektedir (51). Yapılan faz 3 çalışmada kurvatürde 17° düzelme bildirilmiştir (52). En sık görülen yan etkisi penil ekimoz, şişlik, penil hematom ve nadiren korporeal rüptürdür (53).

Cerrahi tedavi: Cinsel ilişkiye girmeye engel olacak düzeyde penil kurvatür ve deformitesi olan Peyronie hastalığı tedavisinde cerrahi seçeneği günümüzde de en hızlı ve güvenilir tedavi yöntemidir. Günümüzde cinsel tıp ile uğraşan uzmanlar <%10 penil plikasyon ve greft yöntemlerini tercih etmektedir. Post-operatif komplikasyon riski ve hasta memnuniyeti dikkate alındığında birçok cerrah daha az invaziv alternatif yöntemleri tercih etmektedir. Cerrahi başarı oranı birçok faktöre bağlıdır. Cerrahi başarıda hastanın deformitesinin ciddiyeti ve cerrahi öncesi erektil fonksiyonları en önemli faktörlerdir. Cerrahi tedavi hastalığı kronik evresinde tercih edilmelidir (54).

Cerrahi tedavi yöntemlerinde penil plikasyon veya korporoplasti insizyonel, eksizyonel ve non-insizyonel olarak sınıflandırılmaktadır. Bu cerrahi uygulamada penis boyunda kısıalma görülebileceği için "kısıltma" prosedürleri olarak da bilinmektedir. Tüm bu yöntemlerde kurvatürün karşı tarafında penisin konveks tarafı kısıltılmaktadır (55). Bu prosedür <60-70° gibi hafif-orta deformitesi olan, penil instabilitesi olmayan ve cerrahi öncesi tatmin edici cinsel fonksiyonları olan hastalarda tercih edilmelidir. Cerrahi sonrası deformitede tam düzelme hali literatürde %29 ile 100 arasında ve hasta memnuniyeti ise %65-96 oranında bildirilmiştir. Plikasyon veya korporoplasti sonrası palpable sütün düğümü %50-100 oranında görülürken, hastaların bu durumdan rahatsız olma oranı ise %0-20 oranındadır (56). Bu cerrahi yöntemin en önemli yan etkisi penis boyunda kısıalma olup hastaların %75'inde cerrahi sonrası subjektif penis boyunda kısıalma rapor edilirken, objektif penis boyunda kısıalma yaklaşık %20-40 olarak bildirilmiştir (55). Penis ventral ve ventero-lateralinde yerleşimli, >60° kurvatürlerde penis boyunda kısıalma ihtimali daha yüksektir. Bu durum pre-operatif ve post-operatif penil traksiyon tedavisi ile de düzeltilebilir (37, 57). Günümüzde hangi tekniğin üstün olduğu ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Cerrahın tecrübesine göre cerrahi bir prosedür tercih edilmelidir.

Plak insizyonu veya plağın kısmen çıkarılması ve greft yerleştirilmesi diğer bir cerrahi teknik olup ciddi kurvatürü ($>60^\circ$), ciddi deformitesi (kum saati deformitesi, penil indentasyon, vs.) ve cerrahi öncesi cinsel fonksiyonları iyi olan hastalarda tercih edilmelidir (13). Penil greft yerleştirilmesi ise ciddi defromitesi olan ve penis boyunda kısılma endişesi olan hastalarda tercih edilmelidir. Greftleme düşünülen hastalarda hasta seçimi çok önemlidir. Cerrahi sonrası erektil disfonksiyon gelişmesi riskinden dolayı cerrahi öncesi cinsel fonksiyonları çok iyi olmayan hastalarda bu cerrahi teknik yerine penil protez implantasyonu uygulanması tercih edilmeli ve hastaya bu yönde bilgi verilmelidir. Ventral ve ventero-lateral greft yerleştirme cerrahi sonrası erektil disfonksiyon gelişme riskini artırmaktadır (58). Plak insizyonu veya kısmi plak çıkarılması ve greft yerleştirilmesi tamamen cerrahın seçimine ve tecrübesine bağlıdır. Her iki tekniği karşılaştıran bire bir çalışma bulunmamaktadır. Plak insizyonunda defekt minimal iken büyük greft uygulamalarında venooklüziv disfonksiyona bağlı erektil disfonksiyon riski daha yüksektir (59). Kısmi plak eksizyonunda ise penis çevresinde daha iyi bir genişleme sağlanırken, penil instabilite daha fazla görülebilmektedir. Geniş tabanlı bir plak varlığında plak insizyonu ile kurvatürde tam bir düzelme sağlanamayabilir ve plikasyon sütürlerine veya multiple insizyonlara ihtiyaç duyulabilir (60). Günümüzde birçok greftleme tekniği kullanılmakla birlikte, hangi greftin üstün olduğuna dair net bir görüş birliği yoktur. Sentetik greftler birçok komplikasyona neden olduğu için ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır. Cilt, safen ven, bukkal mukoza, tunika vajinalis ve fasya lata tercih edilebilecek olog greftler olup non-olog greftlerde (xenogreft ve allogreft) kullanılabilir. Greftleme sonrası en çok korkulan komplikasyon erektil disfonksiyon olup yaklaşık % 0-63 oranında görülmektedir (61). Bu konuda en önemli risk faktörü hastanın pre-operatif cinsel fonksiyon durumudur. Aynı zamanda ventral greft yerleşimi, üretral mobilizasyon gereksinimi de post-operatif erektil disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörüdür (3, 58).

Penil protez implantasyonu ise ciddi penil kurvatürü ($>60^\circ$) veya penil deformitesi olan, komorbid hastalara bağlı post-operatif ciddi erektil disfonksiyon riski olan ve ventral yerleşimli defekti olan hastalarda tercih edilmelidir (17, 58, 61). Penil protez implantasyonu tek başına tam düzelme sağlayabileceği gibi hastaların %30-95'inde düzleşmeyi sağlayacak manevralara ihtiyaç duyulabilmektedir (62). Bunu için penil protez implantasyonu yapıldıktan sonra intraoperatif rezidü kurvatürün aksi yönüne kuvvet uygulanarak eğrilik düzeltilmeye çalışılır. Yapılan çalışmalarda %80-100 oranın başarılı olduğu bildirilmekle beraber henüz yeterli kanıt yoktur (63, 64). Diğer bir manevra yöntemi ise penil plikasyon sü-

türleri konulmasıdır. Bu prosedür penil protez silindirleri yerleştirilmeden önce yapılmalıdır (65). Fakat bu prosedürde penis boyunda kısılma olabileceği unutulmamalıdır. 30°den fazla rezidü kurvatur varlığında plak insizyonu ve greft uygulaması yapılabilir. Defekt 2 cm'den küçükse sadece plak insizyonu yeterli olabilirken büyük defektlerde greft uygulaması önerilmektedir (54). Çok merkezli yapılan bir çalışmada peyronie hastalarında uygulanan penil protez implantasyonunda %80'in üzerinde hasta memnuniyeti olduğu bildirilmiştir (66). Penis uzatma ve restorasyon teknikleri ise uzmanlık gerektiren bir cerrahi tekniktir. Bugüne kadar bu amaçla birçok teknik (sirküferansiyel tunical greft, kaydırma yöntemi, vs.) geliştirilmiştir (67-69). Bu tekniklerin en büyük komplikasyonu ise glans nekrozudur (70).

KAYNAKLAR

1. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh JJ, et al. Peyronie's disease: AUA guideline. The Journal of urology. 2015;194(3):745-53.
2. Ziegelmann MJ, Bajic P, Levine LA. Peyronie's disease: Contemporary evaluation and management. International Journal of Urology. 2020;27(6):504-16.
3. Tal R, Hall MS, Alex B, Choi J, Mulhall JP. Peyronie's disease in teenagers. The journal of sexual medicine. 2012;9(1):302-8.
4. DiBenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. A population-based study of Peyronie's disease: prevalence and treatment patterns in the United States. Advances in urology. 2011;2011.
5. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. BJU international. 2001;88(7):727-30.
6. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Canguven O, Aydin M, Akbulut F, et al. Factors affecting the degree of penile deformity in Peyronie disease: an analysis of 1001 patients. Journal of andrology. 2011;32(5):502-8.
7. De Rose AF, Mantica G, Bocca B, Szpytko A, Van der Merwe A, Terrone C. Supporting the role of penile trauma and micro-trauma in the etiology of Peyronie's disease. Prospective observational study using the electronic microscope to examine two types of plaques. The Aging Male. 2020;23(5):740-5.
8. Mateus M, Ilg MM, Stebbeds WJ, Christopher N, Muneer A, Ralph DJ, et al. Understanding the role of adenosine receptors in the myofibroblast transformation in Peyronie's disease. The Journal of Sexual Medicine. 2018;15(7):947-57.
9. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair. The Journal of clinical investigation. 1992;90(1):1-7.
10. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. Translational Andrology and Urology. 2016;5(3):280.
11. Li EV, Esterquest R, Pham MN, Panken EJ, Amarasekera C, Siebert A, et al. Peyronie's disease: pharmacological treatments and limitations. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2021;14(6):703-13.
12. Davis SN, Ferrar S, Sadikaj G, Gerard M, Binik YM, Carrier S. Female partners of men with Peyronie's disease have impaired sexual function, satisfaction, and mood, while degree of sexual interference is associated with worse outcomes. The Journal of Sexual Medicine. 2016;13(7):1095-103.
13. Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological impact of Peyronie's disease: a review. The journal of sexual medicine. 2013;10(3):653-60.

14. Coyne KS, Currie BM, Thompson CL, Smith TM. Responsiveness of the Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ). *The Journal of Sexual Medicine*. 2015;12(4):1072-9.
15. Burri A, Porst H. The relationship between penile deformity, age, psychological bother, and erectile dysfunction in a sample of men with Peyronie's Disease (PD). *International journal of impotence research*. 2018;30(4):171-8.
16. Burnett AL, Nehra A, Breaux RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile dysfunction: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2018;200(3):633-41.
17. Allen MS, Walter EE. Erectile dysfunction: an umbrella review of meta-analyses of risk-factors, treatment, and prevalence outcomes. *The Journal of Sexual Medicine*. 2019;16(4):531-41.
18. Wiggins A, Farrell MR, Tsambarlis P, Levine LA. The penile sensitivity ratio: a novel application of biothesiometry to assess changes in penile sensitivity. *The Journal of Sexual Medicine*. 2019;16(3):447-51.
19. Nascimento B, Cerqueira I, Miranda EP, Bessa Jr J, Ivanovic RF, Guglielmetti G, et al. Impact of camera deviation on penile curvature assessment using 2D pictures. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(11):1638-44.
20. Wymer K, Ziegelmann M, Savage J, Kohler T, Trost L. Plaque calcification: an important predictor of collagenase Clostridium histolyticum treatment outcomes for men with Peyronie's disease. *Urology*. 2018;119:109-14.
21. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2006;175(6):2115-8.
22. Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 1990;144(6):1376-9.
23. Bella AJ, Lee JC, Grober ED, Carrier S, Benard F, Brock GB. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. *Canadian Urological Association Journal*. 2018;12(5):E197.
24. Weidner W, Hauck EW, Schnitker J, Group PsDS. Potassium paraaminobenzoate (POTABA™) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *European urology*. 2005;47(4):530-6.
25. Ferrini MG, Kovanez I, Nolazco G, Rajfer J, GONZALEZ-CADAVID NF. 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):625-33.
26. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide*. 2003;9(4):229-44.
27. Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, Verze P, Fusco F, Mirone V. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *International journal of andrology*. 2012;35(2):190-5.
28. Abern MR, Larsen S, Levine LA. Combination of penile traction, intravesical verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(1):288-95.
29. Smith JE, Shindel AW, Huang Y-C, Clavijo RI, Flechner L, Breyer BN, et al. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian journal of andrology*. 2011;13(2):322.
30. Kadioğlu A, Tefekli A, Köksal T, Usta M, Erol H. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *International journal of impotence research*. 2000;12(3):169-75.
31. Safarinejad M. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *International journal of impotence research*. 2004;16(3):238-43.
32. Paulis G, Brancato T, D'ascenzo R, De Giorgio G, Nupieri P, Orsolini G, et al. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology*. 2013;1(1):120-8.
33. Colletta A, Wakefield L, Howell F, Van Roozendaal K, Danielpour D, Ebbs S, et al. Anti-oest-

- rogens induce the secretion of active transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts. *British journal of cancer*. 1990;62(3):405-9.
34. Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, DA ROS CT, SOGARI PR, SOUTO CAV. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 1999;162(6):2003-5.
 35. Leone M, Giustiniani A, Cecchini AP. Cluster headache: present and future therapy. *Neurological Sciences*. 2017;38(1):45-50.
 36. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Giurioli A, Jannini EA, et al. A prospective, randomized study using dermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2004;171(4):1605-8.
 37. Greenfield JM, Lucas S, Levine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *The Journal of urology*. 2006;175(1):238-41.
 38. Twidwell J, Levine L. 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):41-5.
 39. Riedl CR, Plas E, Vorauer K, Vcelar B, Wagner A, Pflüger H. Pilot study on liposomal recombinant human superoxide dismutase for the treatment of Peyronie's disease. *European urology*. 2001;40(3):343-9.
 40. Liu T, Shindel AW, Lin G, Lue TF. Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. *International journal of impotence research*. 2019;31(3):170-6.
 41. Gao L, Qian S, Tang Z, Li J, Yuan J. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *International journal of impotence research*. 2016;28(5):161-6.
 42. Lin H, Liu C, Wang R. Effect of penile traction and vacuum erectile device for Peyronie's disease in an animal model. *The Journal of Sexual Medicine*. 2017;14(10):1270-6.
 43. Levine LA, Newell M, Taylor FL. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(6):1468-73.
 44. Martínez-Salamanca JI, Egui A, Moncada I, Minaya J, Ballesteros CM, Del Portillo L, et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(2):506-15.
 45. Moncada I, Krishnappa P, Romero J, Torremade J, Fraile A, Martínez-Salamanca JI, et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU international*. 2019;123(4):694-702.
 46. Alom M, Sharma KL, Toussi A, Kohler T, Trost L. Efficacy of combined collagenase Clostridium histolyticum and RestoreX penile traction therapy in men with Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2019;16(6):891-900.
 47. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2002;168(2):621-6.
 48. Russo GI, Milenkovic U, Hellstrom W, Levine LA, Ralph D, Albersen M. Clinical efficacy of injection and mechanical therapy for Peyronie's disease: a systematic review of the literature. *European Urology*. 2018;74(6):767-81.
 49. Favilla V, Russo GI, Privitera S, Castelli T, Madonia M, La Vignera S, et al. Combination of intralesional verapamil and oral antioxidants for Peyronie's disease: a prospective, randomised controlled study. *Andrologia*. 2014;46(8):936-42.
 50. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, Cockerham Y, Myers L, Sikka SC, 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):394-8.
 51. Mills SA, Gelbard MK. Sixty years in the making: collagenase Clostridium histolyticum, from benchtop to FDA approval and beyond. *World Journal of Urology*. 2020;38(2):269-77.
 52. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, McMahon CG, Smith T, Tursi J, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *The Journal of*

- urology. 2013;190(1):199-207.
53. Carson III CC, Sadeghi-Nejad H, Tursi JP, Smith TM, Kaufman GJ, Gilbert K, et al. Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase *Clostridium histolyticum* (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). *BJU international*. 2015;116(5):815-22.
 54. Chung E, Wang R, Ralph D, Levine L, Brock G. A worldwide survey on Peyronie's disease surgical practice patterns among surgeons. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(4):568-75.
 55. Mobley EM, Fuchs ME, Myers JB, Brant WO. Update on plication procedures for Peyronie's disease and other penile deformities. *Therapeutic advances in urology*. 2012;4(6):335-46.
 56. Levine LA, Larsen SM. Surgery for Peyronie's disease. *Asian journal of andrology*. 2013;15(1):27.
 57. Reddy RS, McKibben MJ, Fuchs JS, Shakir N, Scott J, Morey AF. Plication for severe Peyronie's deformities has similar long-term outcomes to milder cases. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(10):1498-505.
 58. Leungwattanakij S, Bivalacqua T, Reddy S, Hellstrom W. Long-term follow-up on use of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. *International journal of impotence research*. 2001;13(3):183-6.
 59. Lentz AC, Carson CC. Peyronie's surgery: graft choices and outcomes. *Current urology reports*. 2009;10(6):460-7.
 60. Chow AK, Sidelsky SA, Levine LA. Surgical outcomes of plaque excision and grafting and supplemental tunica albuginea plication for treatment of Peyronie's disease with severe compound curvature. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(7):1021-9.
 61. Flores S, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: Short-term assessment of incidence and predictors. *The Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(7):2031-7.
 62. Garaffa G, Minervini A, Christopher NA, Minhas S, Ralph DJ. The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. *BJU international*. 2011;108(7):1152-6.
 63. Wilson SK, Delk II JR. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *The Journal of urology*. 1994;152(4):1121-3.
 64. Levine LA, Benson J, Hoover C. Inflatable penile prosthesis placement in men with Peyronie's disease and drug-resistant erectile dysfunction: A single-center study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(11):3775-83.
 65. Chung PH, Scott JF, Morey AF. High patient satisfaction of inflatable penile prosthesis insertion with synchronous penile plication for erectile dysfunction and Peyronie's disease. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(6):1593-8.
 66. Khera M, Bella A, Karpman E, Brant W, Christine B, Kansas B, et al. Penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease: results of the PROPPER study demonstrates a decrease in patient-reported depression. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(5):786-8.
 67. Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R, Egydio P, Vespasiani G, Miano R, et al. Simultaneous penile lengthening and penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease, refractory erectile dysfunction, and severe penile shortening. *The Journal of Sexual Medicine*. 2012;9(1):316-21.
 68. Rolle L, Falcone M, Ceruti C, Timpano M, Sedigh O, Ralph DJ, et al. A prospective multicentric international study on the surgical outcomes and patients' satisfaction rates of the 'sliding' technique for end stage Peyronie's disease with severe shortening of the penis and erectile dysfunction. *BJU international*. 2016;117(5):814-20.
 69. Egydio PH, Kuehhas FE, Valenzuela RJ. Modified sliding technique (MoST) for penile lengthening with insertion of inflatable penile prosthesis. *The Journal of Sexual Medicine*. 2015;12(5):1100-4.
 70. Wilson SK, Mora-Estaves C, Egydio P, Ralph D, Habous M, Love C, et al. Glans necrosis following penile prosthesis implantation: prevention and treatment suggestions. *Urology*. 2017;107:144-8.