

PEYRONİE OLGULARINDA İNTRALEZYONAL VERAPAMİL ENJEKSİYONUNUN ERKEN VE GEÇ DÖNEM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMASI**THE COMPARISON OF EARLY AND LONG-TERM RESULTS OF INTRALESIONAL VERAPAMIL INJECTION IN PATIENTS WITH PEYRONIE'S DISEASE**

TURAN, T., TUNCAY, Ö.L., ATAHAN, Ö., BOZBAY, C., YONGUÇ, T., AYBEK, Z.
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

ÖZET

Penisin kavernoöz cisimlerinin tunika albugineasında fibrotik plakların oluşumu ile karakterize benign bir hastalık olan Peyronie hastalığının tedavisi için değişik seçenekler mevcut ise de, günümüzde Peyronie hastalığının tedavisi ürologlar için halen netleşmiş değildir.

Çalışmamızda, son yıllarda önemli bir konservatif tedavi seçeneği haline gelen intralezional verapamil enjeksiyonunun erken ve geç dönem sonuçları, literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Çalışmamıza daha önce herhangi bir tedavi görmemiş 14 Peyronie olgusu dahil edildi. Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrası 2. ve 6. ayda plak hacmi ölçümü, penil kurvatür ve ereksiyon değerlendirmesi yapıldı. Tüm olgulara 6 hafta süre ile haftada bir ve her 1 cm³ plak volümü için 10 mg intralezional verapamil uygulandı.

Tedavi sonrası 2. ayda %71 olguda plak hacmi azalması, %42 olguda penil kurvatürde iyileşme saptanırken, %91 olguda ağrının kaybolduğu ve %86 olguda plak yumuşaması olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası 2. aydaki ortalama plak hacmi, ortalama kurvatür derecesi ve ortalama ereksiyon skalası değerleri tedavi öncesi değerlerden anlamlı olarak farklı bulunurken, 6. aydaki değerler ile 2. ay arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalığın 1 yıldan daha az süredir mevcut olduğu ve penil kurvatürün 30 dereceden az olduğu olgularda alınan sonuçlar daha yüz güldürücü idi.

Sonuç olarak her bir cm³ plak volümü için 10 mg dozunda 6 haftalık intralezional verapamil enjeksiyonunun Peyronie olgularında kolaylıkla tolere edilebilen, ucuz, non-toksik ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu kanaatindeyiz. Bu şekilde uygulanan tedavi ile elde edilen sonuçlar, verapamilin 2 haftada bir toplam 6 ay süre ile kullanıldığı çalışmaların sonuçları ile oldukça benzerdir. Bu şekilde kısa süreli tedavi sonrası önemli oranlarda iyileşme sağlanabilmekte ve hastalık en az 6 ay süre ile stabilize edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Peyronie hastalığı, verapamil

ABSTRACT

Although different kinds of therapies for the treatment of Peyronie's disease, which is a disease characterized by a fibrous plaque involving tunica albuginea of the corpora cavernosa, have been offered; today it is still a therapeutic dilemma for the urologists. In our study, the early and long term results of intralesional verapamil injection therapy, which has become an important conservative choice, were investigated with the literature review.

Fourteen patients with no history of previous therapy were included in our study. Plaque volume and penile curvature were measured and erection quality were investigated before and 2 and 6 months after therapy. Intralesional verapamil was injected 10 mg to every 1cm³ plaque volume weekly for 6 weeks.

Plaque volume decreased in 71%, penile curvature improved in 42% of our patients while pain resolved in 91% and plaque softening was noted in 86% of them. The mean values of plaque volume, penile curvature degree and erection quality scale after 2 months of the therapy were significantly different from the beginning values, but no significant difference were present between the values of 2 and 6 months. The results were better in patients with a disease duration of less than 1 years and penile curvature of less than 30 degrees.

We concluded that, intralesional verapamil injection as 10 mg to 1cm³ plaque volume weekly for 6 weeks is a tolerable, inexpensive and an effective therapeutic choice for Peyronie's disease. This kind of therapy has the similar results of biweekly therapies for 6 months and also has the advantage to stabilize the disease at least for 6 months.

Key Words: Peyronie's disease, verapamil

GİRİŞ

İlk kez Francois Gigot de la Peyronie tarafından 1743 yılında tarif edilen Peyronie hastalığı, penisin kavernöz cisimlerinin tunika albugineasında fibrotik plakların oluşumu ile karakterize benign bir hastalıktır¹. Plak genellikle penisin dorsal ve dorsolateral bölümünde ve damar-sinir demetinin altında bulunmakla birlikte, kavernöz cisimlerin herhangi bir yerinde de teşekkül edebilir. Tunika albugineanın fibröz plak ile kaplanan kısmında elastikiyet azalır.

Tipik olarak penis cismi üzerinde fibröz plak palpe edilir ve hastalar ereksiyon esnasındaki ağrıdan ve/veya penil kurvaturden dolayı hekime başvururlar. Bazı olgularda penil deformite ve/veya ereksiyon yetersizliği nedeni ile seksüel disfonksiyon da bulunabilir.

Hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemel sebepler genetik predispozisyon², travma³, vaskülit⁴, otoimmün reaksiyon⁵ ve serbest oksijen radikal hasarı⁶ olarak tahmin edilmektedir.

Uzun yıllardan beri hastalığın tedavisinde çok değişik alternatifler sunulmuş olmasına karşın günümüzde Peyronie hastalığının tedavisi ürologlar için halen netleşmiş değildir. Tedavide oral olarak vitamin E ve para-aminobenzoat⁷, prokarbazin⁸, kolşisin⁹ tamoksifen¹⁰, intralezyonal olarak steroidler ve hyaluronidaz¹¹, kollagenaz¹², orgotein¹³, paratiroid hormonu¹⁴, dimetilsülfoksit¹⁵, interferon¹⁶ önerilmiştir. Ayrıca, ultrason dalgaları ile birlikte steroid kullanımı¹⁷, lazer¹⁸ ve şok dalga tedavileri¹⁹ de önerilmiştir. Ancak sayılan tüm tedavi alternatifleri hastalığın tedavisinde yeterli iyileşmeyi sağlayamamış ve çeşitli yan etkiler nedeni ile de pratik kullanım için yaygın kabul görmemiştir. Para-aminobenzoat kullanımında gastrointestinal toksisite, kolşisin kullanımında kemik iliği depresyonu ve gastrointestinal toksisite, dimetilsülfoksit kullanımında katarakt oluşumu ve interferon kullanımında görülen miyalji ve ateş önemli yan etkilerdendir²⁰.

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde ise plak insizyonu ile beraber greft kullanımı^{21,22} korporeal pilikasyon²³ ve penil protez tatbiki²⁴ çeşitli seçeneklerdir.

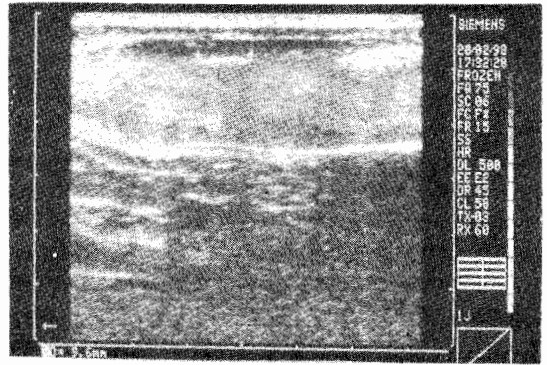
Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar kalsiyum antagonistlerinin kollagen, glikozaminoglikan ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin sentez ve sekresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir²⁵⁻²⁷. Günümüzde enjeksiyon formundaki tek kalsiyum antagonisti verapamildir. Verapamil kullanımında, gerekli degradasyonu sağlayabilecek doz normal serum doz aralığından 100 kat fazla olduğu için, sadece intralezyonal kullanım mümkün olmaktadır²⁵.

Çalışmamızda Peyronie olgularında intralezyonal verapamil enjeksiyonunun erken ve geç dönem sonuçları literatür eşliğinde incelenmiş ve tartışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 1994-99 yılları arasında 6 ay süre ile takip ettiğimiz ve daha önce Peyronie hastalığı nedeniyle tedavi görmemiş ve oral kalsiyum antagonisti kullanmayan 14 olgu dahil edildi. Olgularımızın yaşları 46-62 arasında olup (ortalama 51.4), 8'inde (%57) hastalık 1 yıl veya daha az, 6'sında ise (%43) 1 yıldan daha uzun süredir mevcut idi.

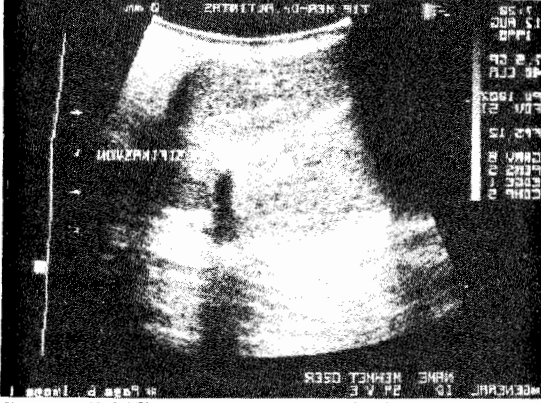
Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrası 2. ve 6. ayda ultrasonografi (US) ile plak hacmi ölçümü (Resim 1) ile, 40 mg intrakavernöz papaverin enjeksiyonu sonrası penil kurvatur ve ereksiyon değerlendirmesi yapıldı. Hastalar ayrıca subjektif olarak ereksiyon kaliteleri hakkında 1 ila 5 arasında değişen skala ile sorgulandı (1=hiç ereksiyon yok, 5=tam ereksiyon).



Resim 1: US ile saptanmış Peyronie plağı

Tedavi öncesi olgularımızın plak hacmi ortalama \pm standart sapma olarak 1.5 ± 0.2 cm³ idi. İki olgumuzda plak US de belirgin kalsifikasyon

çeriyordu (Resim 2). Olgularımızın 8' inde 10 ila 60 derece arasında değişen (ort: 31 derece) dorsal ve 6' sında ise 20 ila 45 derece arasında (ortalama 33 derece) değişen lateral kurvatur mevcut idi. Total kurvatur derecesi ortalama \pm standart sapma olarak 32 ± 9 olarak bulundu. Papaverin testi sonrası 5 olguda (%35) tama yakın ve diğer olgularda tam ereksiyon elde edildi. Ereksiyon kalitesi skalası ise tedavi öncesi ortalama 2.8 ± 0.3 olarak bulundu (Tablo 1). Ayrıca 11 olguda (%78) ereksiyon esnasında ağrı ve dispareni mevcut idi.



Resim 2: Kalsifikasyon gösteren Peyronie plağı

Parametreler (n: 14)	Ortalama \pm SD
Yaş	51.4 ± 5.2
Plak hacmi (cm ³)	1.5 ± 0.2
Penil kurvatur derecesi	32 ± 9
Ereksiyon kalitesi skalası	2.8 ± 0.3

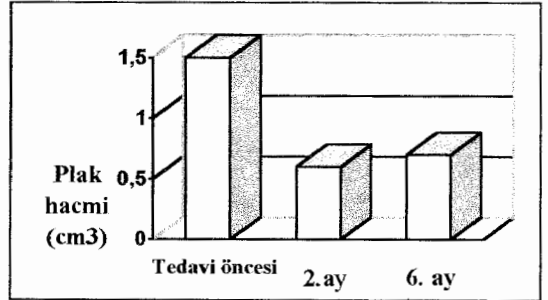
Tablo 1: Olgularımızın tedavi öncesinde saptanan çeşitli parametrelerine ait özellikler

Tüm olgulara 6 hafta süre ile haftada bir intralezyonal verapamil uygulandı. Her 1 cm³ plak volümü için 10 mg verapamil, plak içine 3-4 değişik yerden girilerek enjekte edildi. Her enjeksiyon esnasında, iğnenin plak içinde yukarı-aşağı oynatılmasıyla ilacın plak içine yaygın olarak dağıtılmasına çalışıldı. Dorsal damar ve sinirlerin zarar görmemesi amacı ile enjeksiyon daha çok dorsolateral ve lateralden uygulandı. Ayrıca her enjeksiyon öncesi ve sonrasında nabız ve arteriyel tansiyon ölçümü yapıldı. İstatistiksel analiz için Wilcoxon testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Tedavi uygulaması esnasında enjeksiyon yerindeki geçici ekimoz dışında hiçbir hastada sistemik veya lokal bir toksisite oluşmadı. Genellikle ilk enjeksiyonlarda karşılaşılan fibröz doku direncinin zamanla azaldığı görüldü. Tedavi öncesi ağrılı ereksiyon tanımlayan 11 olgumuzun 10' unda (%91) ilk 2 ila 3 enjeksiyondan sonra ağrının gittikçe azaldığı ve kaybolduğu saptandı. US ile belirgin kalsifikasyon saptanan 2 olgu hariç, tüm olgularda tedavinin 1. ayından itibaren plak kıvamında yumuşama ve elastikiyet artışı tespit edildi.

Tedavi sonrası 2. ayda, 10 olgumuzda plak hacminde azalma saptanırken (%71) 4 olguda (%29) plak hacmi değişmedi. Plak hacminde değişim saptanmayan 4 olgunun 2' si US ile kalsifikasyon saptanan olgular idi. Plak hacminde azalma saptanan 10 olgunun 6' sında (%60) tedavi öncesi hacmin yarısından fazla bir azalma olduğu görüldü. Tedavi sonrası 6. ayda ise sadece kalsifiye olgularda plak hacminde yaklaşık %20 oranında bir artış saptandı. Tedavi öncesi 1.5 ± 0.2 cm³ olarak saptanan ortalama plak hacmi tedavi sonrası 2. ayda 0.6 ± 0.2 cm³ olup aradaki azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Buna karşın 6. ayda saptanan ortalama plak hacmi 0.7 ± 0.1 cm³ olup aradaki değişim 2. aydaki sonuçlara göre anlamsız bulundu (Tablo 2 ve 3).



Tablo 2: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2. ve 6. ayda gözlenen plak hacim değişiminin (ortalama \pm SD) grafiksel ifadesi.

Subjektif olarak ölçülen ereksiyon kalitesi skalası tedavi öncesi ortalama 2.8 ± 0.3 iken tedavi sonrası 2. ayda olguların 5'inde (%36) artış göstererek 3.6 ± 0.2 ve 6. ayda 3.4 ± 0.3 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel analizde 2. ayda saptanan artışın, tedavi öncesine göre anlamlı olduğu ($p < 0.05$) ancak 6. ayda saptanan

değerlerin 2. aya göre anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p>0.05$) (Tablo 3). Tedavi öncesi 40 mg intrakavernöz papaverin enjeksiyonu ile tama yakın ereksiyon elde edilen 5 olgunun 4'ünde 2. ve 6. ayda tam ereksiyon elde edildi. Buna karşın tedavi öncesi ve 2. ayda papaverin enjeksiyonu ile tam ereksiyon saptanan 1 olguda, 6. ayda tama yakın ereksiyon saptanırken hastanın ereksiyon kalitesi skalasının değişmediği gözlemlendi.

Parametreler (n: 14)	Ölçüm şekli	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 2. ay	Tedavi sonrası 6. Ay
Plak hacmi (cm ³)	Objektif	1.5±0.2	0.6±0.2	0.7±0.1
Penil kurvatur derecesi	Objektif	32 ± 9	22 ± 6	24 ± 5
Ereksiyon kalitesi skalası	Subjektif	2.8±0.3	3.6±0.2	3.4±0.3

Tablo 3: Olgularımızın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2. ve 6. ayda saptanan çeşitli parametrelerine ait ölçümler (ortalama ± standart deviasyon) ve istatistiksel analizi.

Tedavi sonrası 2. ayda 6 olguda (%42) penil kurvaturde azalına tespit edildi. Bu 6 olgunun birinde ve diğer bir olguda ise 6. ayda kurvaturün arttığını saptandı. Tedavi öncesi intrakavernöz papaverin enjeksiyonu ile ortalama 32 ± 9 olarak ölçülen penil kurvatur derecesi tedavi sonrası 2. ayda 22 ± 6 derece olarak saptandı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Buna karşın 6. ayda 24 ± 5 olarak saptanan ortalama kurvatur derecesi 2. aydaki sonuçtan istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Olgularımızın 8'inde (%57) hastalık 1 yıl veya daha az, 6'sında ise (%43) 1 yıldan daha uzun süredir mevcut idi. Yapılan değerlendirmede 1 yıl veya daha erken gruptaki 8 olgunun 7'sinde (%88) plak volümünde azalma saptanırken, hastalığın 1 yıldan daha uzun süredir mevcut olduğu 6 olgunun ise 3'ünde (%50) plak volümü azalması olduğu tespit edildi.

Tedavi öncesi 30 derecenin üzerinde penil kurvatur saptanan 5 olgunun 3'ünde (%60) plak volümü azalması saptanırken, 30 derece ve daha az kurvaturü olan 9 olgunun ise 7'inde (%77) plak volümü azalması tespit edildi.

TARTIŞMA

Peyronie hastalığının etyolojisinde fibroblast aktivitesinin önemli rolü olduğu ve fibroblast metabolizmasında da kalsiyum iyonunun gerekliliği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{28,29}. Ağgeler ve arkadaşları, fibroblast aktivitesinin kalsiyum antagonistleri ile değiştirilebileceğini ve bunun sonucunda ekstraselüler kollajenaz aktivitesindeki artışla beraber kollajen ve fibronektin sentezi ve salgısının azaldığını göstermişlerdir³⁰. Daha sonraki in vitro çalışmalar verapamilin, fibroblast sekresyonunu inhibe ettiğini³¹ ve ekstraselüler matrix moleküllerinin sentez ve sekresyonunu azalttığını göstermiştir²⁵. Yapılan in vivo hayvan deneylerinde ise verapamilin peritoneal yapışıklıkları azalttığı gösterilmiştir^{32,33}. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise ilk olarak verapamilin intralezyonal enjeksiyonu ile yanık nedbelerini küçülttüğü saptanmıştır³⁴.

Peyronie hastalığında verapamil enjeksiyonunu ilk olarak Levine ve arkadaşları uygulamışlar ve verapamil dozu gittikçe artırılarak (max: 10 mg) olgulara 6 ay süresince iki haftada bir enjeksiyon uygulanmıştır³⁵. Toplam 14 olguyu içeren bu çalışmaya US' de kalsifikasyon saptanan hastalar dahil edilmemiştir. Olguların tümünde plak yumuşaması, % 42'sinde kurvaturde düzelleme, % 58'inde seksüel performansta iyileşme, %30'unda plak volümünde başlangıç volümünün % 50'sinden daha fazla bir azalma ve toplam olarak olguların % 83'ünde hastalıkta duraklama veya iyileşme saptanmıştır.

Levine daha sonra yayınladığı 38 hastalık serisinde standart doz olarak 10 mg verapamili 2 haftada bir toplam 6 ay kullanmış ve 6. ayda olguların %97'sinde ağrının kaybolduğu görülürken %57'sinde plak hacminin azaldığı veya aynı kaldığı, %43'ünde ise plak volümünün arttığı saptanmış ve olguların %76'sında subjektif ve %54'ünde de objektif olarak kurvaturde azalma tespit edilmiştir³⁶. Bu çalışmadaki olguların 15 tanesinin kalsifiye plaklı olması ve ortalama plak volümünün fazla olması, %43'lük plak volümü artışını açıklamaktadır. Ayrıca, plak volümüne bakılmaksızın standart 10 mg verapamil kullanılmış olması da çalışmanın diğer bir handikabıdır. Levine sonuç olarak intralezyonal verapamil tedavisinin etkin, ucuz ve non-toksik bir tedavi olduğunu ancak büyük hacimli, kalsifiye plaklı ve

kurvatür derecesi fazla olan olguların çok fazla fayda görmediklerini belirtmiş ve bu tür olgularda daha ziyade cerrahi tedavi alternatifinin düşünülmesi gerektiğini ifade etmiştir.

Rehman ve arkadaşları 1997 yılında yayınladıkları 14 olguyu içeren plasebo kontrollü çalışmalarında (7+7), her 1 cm³ plak volümü için 10 mg verapamili haftada bir 6 ay uygulamışlar ve ortalama plak hacminde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma ile tüm olgularda plak yumuşaması saptamışlardır. Araştırmacılar ayrıca, subjektif ereksiyon kalitesinde verapamil grubunda olguların %43'ünde iyileşme saptarken kontrol grubunda hiçbir hastada ereksiyon kalitesinde artış saptamamışlardır. Rehman ve arkadaşları sonuç olarak intralezyonal verapamil enjeksiyonunun erken tanı konmuş düşük hacimli non-kalsifiye plaklarda ve kurvatür derecesi 30 dan az olan olgularda ideal tedavi olduğunu belirtmişlerdir³⁷.

İncelenen bu 3 çalışma, Peyronie hastalığının tedavisinde intralezyonal verapamil enjeksiyonunun etkili ve faydalı bir tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu çalışmalarda elde edilen iyileşme oranları, hastalığın doğal seyrinde görülen spontan değişim oranlarının üzerindedir³⁸.

Çalışmamızda, her 1cm³ plak volümü için 10 mg verapamil kullanıldı ve bu doz seçimi Levine ve Rehman'ın çalışmaları örnek alınarak yapıldı. Çalışmamızda 2. ay sonunda %71 olguda plak hacini azalması, %42 olguda penis kurvatüründe iyileşme saptanırken, %91 olguda ağrının kaybolduğu ve %86 olguda plak yumuşaması olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular verapamilin 2 haftada bir toplam 6 ay süre ile kullanıldığı çalışmaların sonuçları ile oldukça benzerdir. İntralezyonal verapamil enjeksiyonu sonrası ilk aydan itibaren, kalsifiye olgular hariç, plak kıvamında yumuşama ve elastikiyet artışı saptanması tedavinin ve enjeksiyon tekniğinin etkinliğini ortaya koymaktadır. Bu durum literatür bilgilerimiz ile de uyum göstermektedir ve kalsifiye plaklarda fibroblastların ve damar yapısının kaybolması dolayısıyla bu gibi olguların verapamile yanıtını zayıf olacağı bilinmektedir.

Bizim olgularımızın 8'inde (%57) hastalık 1 yıl veya daha az, 6'sında ise (%43) 1 yıldan daha uzun süredir mevcut idi. Yapılan değerlendirme-

de 1 yıl veya daha erken gruptaki 8 olgunun 7'sinde (%88) plak volümünde azalına saptanırken, hastalığın 1 yıldan daha uzun süredir mevcut olduğu 6 olgunun ise 3'ünde (%50) plak volümü azalması olduğu tespit edildi. Tedavi öncesi 30 derecenin üzerinde penis kurvatür saptanan 5 olgunun 3'ünde (%60) plak volümü azalması saptanırken, 30 derece ve daha az kurvatürü olan 9 olgunun ise 7'sinde (%77) plak volümü azalması tespit edildi. Ayrıca US ile kalsifikasyon saptadığımız 2 olgumuzda verapamil enjeksiyonu herhangi bir fayda sağlamazken bu olgularda progresyon gözlemlendi. Tüm bu bulgular literatür bilgilerimiz ile uyum göstermektedir.

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz bulgular, verapamil enjeksiyonunun erken ve geç dönem sonuçlarının farklı olmadığını ortaya koymuştur. Diğer bir ifade ile, 2. ay sonunda alınan cevap o hasta için tedavinin geleceğini belirlemede yeterli olmaktadır. Levine ve Rehman'ın da önerdiği gibi, başlangıçta verapamil enjeksiyonuna cevap veren Peyronie olgularında total tedavi süresi daha da uzatılabilir. Ancak yüksek hacimli, kalsifiye, eski ve belirgin kurvatürü olan veya verapamil enjeksiyonuna ilk 2 ayda cevap vermeyen olgularda cerrahi tedavi önerilmelidir.

Elde ettiğimiz diğer bir sonuç ise 6 haftalık verapamil enjeksiyonunun en az 6 ay boyunca Peyronie hastalığını stabilize ettiğini ve progresyonunu engellediğini göstermiş olmamızdır. Bu bulgu, özellikle cerrahi tedavi için kendisini psikolojik olarak hazır hissetmeyen ve ereksiyon esnasında belirgin ağrı şikayeti olan hastalar için önem taşıyabilir.

Sonuç olarak her bir cm³ plak volümü için 10 mg dozunda 6 haftalık intralezyonal verapamil enjeksiyonunun Peyronie olgularında kolaylıkla tolere edilebilen, ucuz, non-toksik ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu kanaatindeyiz. Bu şekilde uygulanan tedavi ile elde edilen sonuçlar, verapamilin 2 haftada bir toplam 6 ay süre ile kullanıldığı çalışmaların sonuçları ile oldukça benzerdir. Bu şekilde kısa süreli tedavi sonrası önemli oranlarda iyileşme sağlanabilmekte ve hastalık en az 6 ay süre ile stabilize edilebilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **De la Peyronie F:** Sur Quelques obstacles qui's opposent al' ejaculation naturelle de la semence. Mem Aca Roy Chur. 425, 1743.
- 2- **Gueneri S, Stioui S, Mantovani F, Austoni E and Simoni G:** Multiple clonal chromosome abnormalities in Peyronie's disease. Cancer Genet Cytogenet. 52: 181-185, 1991.
- 3- **Hinman F Jr:** Etiologic factors in Peyronie's disease. Urol Int. 35: 407-413, 1980.
- 4- **Smith BH:** Peyronie's disease. Am J Clin Pathol. 45: 670-678, 1966.
- 5- **Rompel R, Weidner W and Mueller-Eckhardt G:** HLA association of idiopathic Peyronie's disease: an indication of autoimmune phenomena in etiopathogenesis? Tissue Antigens. 38: 104-106, 1991.
- 6- **Novak GI, Burdina GV and Salomatina LA:** Activity of free radical processes in Peyronie's disease. Lab Delo. 11: 42-43, 1983.
- 7- **Kierkegaard E and Nielsen B:** Peyronie's disease treated with K-para-aminobenzoate and vitamin E. Ugeskr Laeg. 141: 2052-2053, 1979.
- 8- **Morgan JR and Pryor JP:** Procarbazine in the treatment of Peyronie's disease. Br J Urol. 50: 11-113, 1978.
- 9- **Akkus E, Carrier S, Rehman J, Breza J, Kadioğlu A and Lue TF:** Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. Urology. 44: 291-295, 1994.
- 10- **Ralph DJ, Brooks MD, Battazzo GF and Pryor JP:** The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. Br J Urol. 70: 648-651, 1992.
- 11- **Teasley G:** Peyronie's disease. A new approach. J Urol. 71: 611-614, 1954.
- 12- **Hamilton RG, Mintz GR and Gelbard MK:** Humoral immune responses in Peyronie's disease patients receiving clostridial collagenase therapy. J Urol. 135: 641-647, 1986.
- 13- **Primus G:** Orgotein in the treatment of plastic induration of the penis (Peyronie's disease). Int Urol Nephrol. 25: 169-172, 1993.
- 14- **Morales A and Bruce AW:** The treatment of Peyronie's disease with parathyroid hormone. J Urol. 114: 901-902, 1975.
- 15- **Verges J and Chateau A:** New therapy for Peyronie's disease: superoxide dismutase by ionization. Comparison with an earlier classical series. Ann Urol. 22: 143-144, 1988.
- 16- **Duncan MR, Berman B and Nseyo UO:** Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. Scand J Urol Nephrol. 25: 89-94, 1991.
- 17- **Miller HC and Ardizzone J:** Peyronie disease treated with ultrasound and hydrocortisone. Urology. 21: 584-585, 1983.
- 18- **Mazo VE:** Nov metod za Ischenie na bolestta na Peironi. Khirurgiia. 42: 30, 1989.
- 19- **Bellorofonte C, Ruoppolo M, Tura M, Zaata C, Tombolini P, Menchini T and Fabris GF:** Possibilita di impiego del litotritore piezoelettrico nel trattamento delle fibrosi cavernose gravi. Arch Ital Urol Nefrol Androl. 61: 417, 1989.
- 20- **Rehman J, Benet A and Melman A:** Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie disease plaque: a long-term single blind study. Urology. 51: 620-626, 1997.
- 21- **Lue TF and Ahmed IE:** Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: Technique. J Urol. 160: 2047-2049, 1998.
- 22- **Kadioglu A, Tefekli A, Usta M, Demirel S, Tellaloglu S:** Surgical treatment of Peyronie's disease with incision and venous patch technique. Int J Impot Res, 11(2): 75-81, 1999.
- 23- **Mufti GR, Aitchison M, Bramwell SP, Paterson PJ and Scott R:** Corporeal plication for surgical correction of Peyronie's disease. J Urol. 144: 281, 1990.
- 24- **Eigner EB, Kabolin JN and Kessler R:** Penile implants in the treatment of Peyronie's disease. J Urol. 145: 69, 1991.
- 25- **Lee RC and Pink SA:** Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. J Surg Res. 49: 463, 1990.
- 26- **Stetler-Stevenson, WG:** Dynamics of matrix turnover during pathologic remodeling of the extracellular matrix. Amer J Path. 148: 1345, 1996.
- 27- **Wolf JS Jr, Soble JJ, Ratliff TL and Clayman RV:** Ureteral cell cultures II. Collagen production and response to pharmacological agents. J Urol. 156: 2067, 1996.
- 28- **Devine CJ Jr, Sommers KD, Wright GL Jr, Gilbert DA, Horton CE and Schlossberg, SM:** A working model for the genesis of Peyronie's disease derived from its pathobiology. J Urol part 2, 139: 286A, abstract 495, 1998.
- 29- **Kelly RB:** Pathways of protein secretion in eukaryotes. Science. 230: 25, 1985.
- 30- **Aggeler J, Frish SM and Werb Z:** Changes in cell shape correlete with collagenase gene expression in rabbit synovial fibroblasts. J Cell Biol, 98: 1662, 1984.
- 31- **Askey DB, Miller EA, Holguin MA and Lee RC:** Tha effect of weak electric field and verapamil on exocytosis in human fibroblasts (abstract). J Cell Biol, 107: 336A, 1988.
- 32- **Steinleitner A, Kazensky BS and Lambert H:** Calcium channel blockade prevents post surgical

reformation of adenexal adhesions in rabbits. *Obstet Gynecol*, 74: 796-798, 1989.

- 33- **Kappas AM, Barsoum GH, Ortis JB and Keighley MR:** Prevention of peritoneal adhesions in rats with verapamil, hydrocortisone sodium succinate and phosphatidylcholine. *Eur J Surg*, 158: 33-35, 1992.
- 34- **Lee RC, Doong H and Jellema AF:** The response of burn scars to intralesional verapamil. Report of five cases. *Arch Surg*, 129: 107-111, 1994.
- 35- **Levine LA, Merrick PF and Lee RC:** Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*, 151: 1522-1524, 1994.
- 36- **Levine LA:** Treatment of Peyronie's disease with intralesional verapamil injection. *J Urol*, 158: 1395-1399, 1997.
- 37- **Rehman J, Benet A and Melman A:** Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: A long-term single-blind study. *Urology*, 51(4): 620-626, 1998.
- 38- **Gelbard MK, Dosey F and James K:** The natural history of Peyronie's disease. *J Urol*, 144: 1376, 1990.
- 39- **Schubert GE:** Anatomy and pathophysiology of Peyronie's disease and congenital deviation of the penis. *Urol Int*, 47: 231, 1991.

YORUM:

Peyronie Hastalığının medikal tedavisinde placebo kontrollü çift kör çalışma uygulama zorlukları bilinmektedir. Bu nedenle medikal tedavi araştırmalarında ilacın etkisi tek yönlü olarak değerlendirilmektedir. Unutulmaması gereken bir nokta Peyronie Hastalığının bağlı ağrı ve lezyonlarda spontan gerilemeleri de olduğudur. Bu nedenle olası ağrı ve lezyon gerilemelerinde salt ilacın başarısı düşünülmemelidir. Bir başka nokta Peyroniede medikal tedavinin özellikle hastalığın akut dönemi olan ilk 12-16 aylık sürede etkili olabileceğidir. Kronik dönemdeki olguların medikal tedaviden yararlanma olasılıkları oldukça azdır. Intralezyoner verapamil enjeksiyonuyla ilgili Cerrahpaşa'da yapılan çalışmamızda 27 olguda penil kurvaturde %25 düzelme, ağrıda ise %85 gerileme saptadık. %43.5 olguda ise plak volümde %50 veya daha fazla küçülme saptanmıştır¹.

Doç. Dr. Emre Akkuş
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

KAYNAK:

- 1- Alıcı B., Akkuş E., Özkara H., Yaycıoğlu Ö., Hattat H.: Peyronie Hastalığında Verapamil Tedavisi, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 28: 33-36, 1997.