

Peyronie hastalığı: Cerrahi dışı tedavi yaklaşımları

Peyronie's disease: Non-surgical treatment options

Arif Kol¹, Erhan Ateş¹

ÖZ

Peyronie hastalığı, tunika albuginea'da ilerleyici fibrozis ile karakterize bir durumdur ve buna bağlı olarak penil kısalık, eğrilik gibi deformitelere sebep olmaktadır. Bu durum sadece seksüel sorunlara yol açmaz aynı zamanda kişide cinsel performans kaygısının artmasına, ilişkide güçlük çekmesine ve depresyona neden olabilmektedir. Hastalık seyri akut ve kronik olmak üzere iki dönemden meydana gelir. Akut fazda ve stabil hastalık periyodunda daha çok semptomları gidermek ve fibrozisi geriletmek amacı ile cerrahi dışı tedavilerden faydalanırken, özellikle ciddi deformiteler geliştikten sonra cerrahi tedaviler gündeme gelmektedir. Cerrahi dışı tedavi metodları, oral tedaviler, intralezyonel enjeksiyon tedaviler, topikal tedaviler, vakum ve traksiyon cihazları ve şok dalga tedavileridir. İntralezyonel clostridium histolyticum kolajenaz tedavisi, Amerikan FDA tarafından onay almıştır ve kalsiyumlu olmayan plakları bulunan hastalar için endikedir. Multimodal tedaviler için ise henüz net bir görüş birliği yoktur.

Anahtar Kelimeler: Peyronie hastalığı, penil eğrilik, medikal tedavi, vakum cihazı

ABSTRACT

Peyronie's disease is a condition characterized by progressive fibrosis in the tunica albuginea, resulting in deformities such as penile shortening and curvature. This situation not only causes sexual problems, but also can cause an increase in sexual performance anxiety, difficulty in relationship and depression. The course of the disease consists of two periods, acute and chronic. In the acute phase and in the stable disease period, while non-surgical treatments are used to relieve symptoms and regress fibrosis, surgical treatments are on the agenda, especially after serious deformities develop. Non-surgical treatment methods are oral treatments, intralesional injection treatments, topical treatments, vacuum and traction devices and shock wave treatments. Intralesional clostridium histolyticum collagenase treatment has been approved by the US-FDA and it's indicated in patients with noncalcified plaques. For multimodal treatments, there is no clear consensus yet.

Keywords: Peyronie's disease, penil curvature, medical therapy, vacuum device

GİRİŞ

Peyronie hastalığı (PH), 1793'de Francois G. de la Peyronie tarafından tanımlanmasından bu yana önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmakla birlikte, etiyojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.^[1] Literatürde prevalansı, çalışmaların tasarımına ve hastalığın tanımlanma kriterlerine bağlı olarak %0,38–23 arasında geniş bir aralıkta verilmektedir. Ancak dünya çapındaki erkeklerin %0,3 ile 13,1'inde görüldüğü ve risk faktörlerinin eşlik ettiği bireylerde bu oranın daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir.^[1,2]

Peyronie hastalığı, penil ağrı, deformite ve erektil disfonksiyonun eşlik edebildiği, tunika albugineanın progresif fibrozisi ile karakterize penil anormallikler olarak

tanımlanmaktadır.^[3] Tunikal fibrozisi başlatan mekanizmalar netlik kazanmasa da tekrarlayan travmalara bağlı olduğu görüşü hâkimdir. Cinsel ilişki sırasındaki travmalara bağlı olarak, tunika tabakaları arasında ayrışma ve pıhtı oluşumu gözlenmektedir. Bunun tetiklediği enflamatuvar mekanizmalar da, Transforming Growth Factor (TGF)- β 1, fibrin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 gibi faktörlerin ortamda artmasına yol açar. Süreç sonucunda, dokuda özellikle tip III kolajen yoğunluğunda artışa ve elastin miktarında azalmaya, fibrin birikimine ve anormal yara iyileşmesine, fibroze ve plak formasyonunun oluşmasına neden olmaktadır.^[4,5]

Peyronie hastalığı, cinsel sorunlara neden olmasının yanı sıra psikososyal yönüyle de, bireyin ve partnerinin yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, bu bakımından da önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerek penil deformiteler veya bozulmuş venookluziv mekanizmalara bağlı gerekse psikolojik sorunlar nedeniyle, hastaların %20–50'sinde erektil disfonksiyon (ED) gözlenmektedir. Benzer şekilde, plaklara bağlı ağrı, hassasiyet ve kurvatur nedeni ile seksüel pozisyonlarda veya vajinal penetrasyonda zorlanma, cinsel ilişkide başarısızlık ile sonuçlanabilmektedir.

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim dalı, Aydın, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Arif Kol
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, 09010
Aydın - Türkiye
Tel: +90 505 653 74 26
E-mail: drarifkol@hotmail.com

Geliş/ Received: 06.06.2023

Kabul/ Accepted: 03.07.2023

Böylelikle vücut görüntüsünü beğenmeme, partnere zarar verme endişesi gibi kaygılar, cinsel ilişkiden kaçınmaya neden olarak hem erektil disfonksiyona katkı sağlamakta hemde psikolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.^[5,6] Bu hastaların hemen hemen yarısında depresyon ve anksiyetenin bulunduğu, %50'sinden fazlasında partner ile ilgili sorunların eşlik ettiği gösterilmiş ve çiftlerin daha düşük yaşam kalitesi endeksine sahip olduğu saptanmıştır.^[6,7]

Tedavideki ana amaçlar, penil deformiteyi azaltmak, cinsel fonksiyonları iyileştirmek ve bunun yanında hem bireyin hemde partnerin yaşam kalitesini artırmak olmaktadır. Kronik dönemdeki hastalıkta ana hedef penil deformiteleri ve kurvaturü ortadan kaldırmak adına cerrahi yaklaşımlar iken akut dönemde daha çok penil ağrı ve rahatsızlık hissinin azaltmak ve plakların ilerlemesini önlemek üzere konservatif yaklaşımlardan oluşmaktadır.^[3,8]

Konservatif Tedavi Seçenekleri:

- 1- Oral Tedaviler
 - a. Non-steroidal antienflamatuvar (NSAİ) ajanlar
 - b. Fosfodiesteraz tip 5 Enzim inhibitörleri (PDE5I)
 - c. Tamoksifen
 - d. Kolşisin
 - e. Pentoksifilin
 - f. Potasyum Paraamino Benzoat (POTABA)
 - g. E Vitamini
 - h. Prokarbazine
 - i. Omega-3 yağ asitleri
 - j. Karnitin
 - k. Arjinin
 - l. Ko-enzim Q10
- 2- İntralezyonel Tedaviler
 - a. Verapamil
 - b. Nikardipine
 - c. Klostridium kolajenaz
 - d. İnterferon α_{2B}
 - e. Hyaluronik asit
 - f. Botulinum toksin
 - g. Steroidler
- 3- Topikal Tedaviler
 - a. Topikal H-100 jel
 - b. Verapamil
- 4- Diğer Tedavi Seçenekleri
 - a. Traksiyon araçları

- b. Extracorporeal Shockwave Treatment (ESWT)
- c. Vakum ereksiyon cihazları
- d. Kök hücre tedavisi

ORAL TEDAVİLER

Non-Steroidal Antienflamatuvar Ajanlar

İbuprofen ve naproksen PH akut döneminde, ağrı tedavisinde en sık kullanılan iki nonsteroidal antienflamatuvar ilaçtır. Hem European Association of Urology (EAU) (kanıt düzeyi 4) ve hem de American Urological Association (AUA) kılavuzlarında ağrı ve plaklara bağlı penil rahatsızlıkların giderilmesinde önerilen bir tedavidir. Ancak plakların tedavisinde ve hastalık progresyonunda herhangi bir etkisi yoktur.^[3,8]

PDE-5 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz tip5 (PDE-5) enzim inhibitörleri, nitrik oksit (NO) yolağı ile etkilenen dokuda NO ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışına neden olur. NO, serbest oksijen radikallerini ve oksidatif stresi azaltarak dokuda kolajen sentezini ve miyofibroblastların farklılaşmasını engellemekte, pro-apoptotik etkisiyle de miyofibroblastların azalmasına neden olmaktadır. Yine cGMP üzerinden de anti-fibrotik etki göstermektedir.^[9] Deneysel plak modeli oluşturulan ratlarda vardenafilin, kolajen/düz kas oranı ile tip III/tip I kolajen oranını ve miyofibroblast sayısını azaltmakta, apoptotik endeksi artırmaktadır.^[10]

Sildenafil tedavisi ile penil ağrı ve erektil disfonksiyonda anlamlı iyileşme sağlanırken, plaklar üzerinde ise daha az anlamlı etkisinin olduğu gösterilmiştir.^[11] TGF- β 1 ekspresyonunu ve oksidatif stresi azaltarak kolajen birikimini engellemekte ve böylelikle antifibrotik etki de göstermektedir.^[9] Deneysel çalışmalarda da sildenafilin miyofibroblast farklılaşmasını azalttığı ve tip I kolajen sentezi üzerinde down-regülasyon etkisi olduğu gösterilmiştir.^[12]

Radikal prostatetomi sonrası veya kavernoza sinir hasarı gibi venookluzif bozukluklarda kavernoza dokuda fibrozisin engellenmesinde PDE5-inhibitörleri benzer etkinlik göstermekle birlikte^[9], tadalafilin günlük uzun süreli kullanımı ile hem erektil fonksiyonlarda anlamlı iyileşme sağlandığı hem de plak boyutunda gerileme olduğu ortaya konulmuştur.^[13]

Bu bakımda eşlik eden erektil disfonksiyonu olan veya deformiteleri nedeni ile cinsel ilişkide zorlanan hastalarda EAU kılavuzları PDE5 inhibitörlerinin kullanımını önermektedir.^[8]

Tamoksifen

Tamoksifen fibroblastlardan TGF- β salınımını artırmakta ve yüksek konsantrasyonda dokuda enflamasyonu azaltarak fibrozisi engellemektedir. Ağrıda azalma ve plaklarda iyileşmeye katkı sağlaması tedavide yer edinmesini sağlamıştır.^[14] Ancak güncel veriler eşliğinde ağrı ve penil plaklarda anlamlı iyileşme sağlamadığı gösterilmiş ve kılavuzlarda kullanımı önerilmemektedir.^[3,15,16]

Kolşisin

Kolşisin, kolajenaz aktivitesini artırarak, kolajen sentezini azaltmakta ve fibrosizi inhibe etmektedir.^[17] Oral kolşisin tedavisi ile ağrılı ereksiyonlarda %95 ve penil kurvatürde %30 oranında iyileşme gözlenirken, özellikle 30° altında eğriliği olanlarda bu oranın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu açıdan, plak boyutu ve penil kurvatürü azaltmada, ağrılı ereksiyonları iyileştirmede etkili gibi görünse de^[18], plasebo kontrollü çalışmalarda ağrıyı azaltmada ve penil kurvatürü iyileştirmede anlamlı bir fark da gösterilememiştir.^[17] Kolşisin kullanımı sırasında özellikle gastrointestinal sistem yan etkileri ile deri döküntüleri, aplastik anemi, miyopati veya anjiyoneotik ödem gözlenebilmektedir.^[19]

American Urological Association kılavuzlarında tek başına kullanımı önerilmezken, Canadian Urological Association (CUA) kılavuzlarında tek başına ya da multimodal tedavinin bir parçası olarak kullanılabilceği vurgulanmaktadır. European Association of Urology kılavuzları ise oral tedavide kolşisin kullanımını önermemektedir.^[3,8,16]

Pentoksifilin

Pentoksifilin tam olarak etki mekanizması bilinmese de, dokuda TGF- β 1 salınımını ve tip I kolajen birikimini engellemektedir. Antifibrotik ve antienflamatuvar etki göstermektedir.^[5] Günde üç kez 400 mg pentoksifilin oral kullanımı ile plasebo kontrollü bir çalışmada, penil kurvatürde ve erektil fonksiyonlarda iyileşme ile plak boyutunda azalma olduğu gösterilmiştir.^[20] İki aylık tedavi sonunda etkiler başlamış ve giderek arttığı gözlenmiştir. Hastaların sadece %10,8'inde progresyon gözlenirken %36,9'unda ise tedaviye anlamlı cevap alınmıştır. Ayrıca hastaların kaverozal arterde pik sistolik kan akımlarının da arttığı izlenmiştir. Yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranı ise düşük saptanmış ve en sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistem rahatsızlıkları olarak ortaya çıkmıştır.^[20]

Randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeni ile hem AUA hemde EAU kılavuzlarında kullanımı önerilmemektedir.^[3,8] CUA kılavuzlarında ise tek başına veya multimodal tedavide önerilebileceği söylenmektedir.^[16]

POTABA

Potasyum paraamino benzoat, antienflamatuvar ve anti-fibrotik etkisi ile anormal fibroblast büyümesini inhibe etmektedir. Dokularda monoamin oksidaz düzeyini yükseltir ve serotonin seviyesini azaltarak doku oksijenasyonunu artırmaktadır.^[5,19]

Penil ağrı, plak boyutu ve kurvatür üzerine olumlu etkileri olmaktadır. Weidner tarafından yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, plak boyutu ve kurvatür üzerinde %30 oranında azalma gösterilmiş. Yeni gelişen plak oluşumu veya plaklarda progresyon bakımından POTABA grubu daha başarılı olarak izlenmiştir. Mevcut deviasyonun düzeltilmesi açısından ise fark gösterilememiş. Daha çok gastrointestinal yan etkiler gözlenmekle birlikte plasebo ile anlamlı fark saptanmamıştır.^[21]

Günde dört kez alınan 3 gramlık dozlar nedeni ile kullanımı zor ve pahalı bir tedavidir, tedaviyi bırakma oranı yüksektir. Fotosensitizasyon, anksiyete, konfüzyon benzeri olası yan etkileri de mevcuttur.^[19,22]

Bu nedenle AUA ve EAU kılavuzlarında kullanımı önerilmemekle birlikte CUA kılavuzunda tek başına veya multimodal tedavinin bir parçası olarak kullanılabilceği vurgulanmıştır.^[3,8,16]

Diğer Oral Ajanlar

E vitamini antioksidan özellik göstermektedir ve serbest oksijen radikallerini azaltarak dokuda kolajen birikimini azaltmaktadır. Günlük 600 mg dozlar ile kullanılmaktadır. Plak boyutunda, plak kalsifikasyon oranında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde penil kurvatürde de iyileşme sağladığı gösterilmiş, IIEF (International Index of Erectile Function) skoru ve erektil kapasitede kontrol grubuna göre anlamlı derecede düzelme sağlanmıştır.^[23] Randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ise, vitamin E tedavisi ile penil plak boyutu, kurvatür derecesi ve penil ağrı bakımından herhangi bir fark yaratmadığı ortaya konulmuştur. Yine benzer şekilde penil kavernoöz arteriyel kan akımı ölçümleri ve IIEF skorları bakımından da gruplar arasında fark saptanamamıştır.^[24] Bu bakımdan güncel üroloji kılavuzlarında da kullanımı önerilmemektedir.^[3,8]

Karnitin, antienflamatuvar, antioksidan ve antiproliferatif etki gösteren bir diğer ajandır. Endotelial hücrelerde intraselüler kalsiyum düzeyini azaltır ve fibroblast proliferasyonunu baskılar.^[22]

Safarinejad ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çalışmalarında plak boyutu, ağrı ve kurvatür üzerinde herhangi anlamlı fark yaratmadığı gösterilmiştir.^[24] Başka bir çalışmada

ise tamoksifen ile karşılaştırıldığından karnitinin plak boyutunda azalma ve penil ağrı üzerine daha etkin bir tedavi sağladığı gösterilmiş. Aynı zamanda yan etkiler ve hastalık progresyonu bakımından değerlendirildiğinde yine karnitin daha üstün olarak bulunmuştur.^[25] Verilerin yetersiz olması bakımından güncel kılavuz önerilerinde karnitin, PH tedavisinde yer almamaktadır.^[3,8]

Güçlü bir antioksidan olan koenzim Q10, enflamasyonu ve skar oluşumunu azaltması bakımından PH tedavisinde kullanılmaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada, plak boyutunu azaltmada ve kurvatür derecesini iyileştirmede plaseboya göre anlamlı derecede fark yaratmış. Penil ağrı üzerinde hastalarda herhangi iyileşme gözlenmezken, IIEF skorlarında ise tedavi ile anlamlı bir iyileşme yakalanmış.^[26] AUA ve EAU kılavuzları kanıt düzeyi düşük olması nedeni ile PH tedavisinden koenzim Q10'u önermemektedir (3,8). Canadian Urological Association kılavuzunda ise yeterli kanıt düzeyi olmadığına vurgu yapılarak tek başına veya multimodal tedavinin bir parçası olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir.^[16]

İNTRALEZYONEL TEDAVİLER

Direkt olarak plak içine verilen uygulamaların avantajı, hem daha hızlı bir şekilde ve yüksek konsantrasyonda hem de lokalize etkili olarak tedavi imkânı sağlanabilmeleridir. Bunun yanında özellikle kalsifik plaklar mevcutsa, enjeksiyonlar zor olabilir ve yeterli düzeyde uygulama yapılamayabilir.

Verapamil ve Nikardipin

Kalsiyum kanal blokerleri ekstraselüler alanda, plak komponentlerinden olan kolajen, fibronektin ve glikozaminoglikanların sentez ve sekresyonunu inhibe ederek fibrozisi azaltmaktadır. Bu yönü ile PH tedavisinde gündeme gelmişlerdir.^[27,28]

Shirazi ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize bir çalışmada, bir gruba 10 mg (10 ml distile su ile seyreltilmiş) verapamil intralezyonal olarak ve bir gruba da serum fizyolojik enjeksiyonu 12 hafta boyunca haftada bir olarak uygulanmış. Yirmi dört haftalık takip sonrası plak boyutu ve kurvatür derecesi bakımından kontrol ile anlamlı fark ortaya konulamamış. Yine aynı şekilde ağrı ve erektil fonksiyonlarda da benzer sonuçlar elde edilmiş.^[29] Literatürde, %18–57 oranında plak boyutunda azalma, %18–76 oranında penil eğrilikte düzelleme, %30–100 oranında penil ağrıda azalma ve %5–72 cinsel işlevde iyileşme olmak üzere çok farklı başarı oranları veren çalışmalar da mevcuttur.^[30]

İntralezyonel nikardipin kullanılan, randomize prospektif başka bir seride ise, 48 haftalık takiplerde ağrı skorunda anlamlı azalma ile birlikte erektil kapasitede de artış saptanmış. Ultrasonografi ile ölçülen plak boyutunda tedavi grubunda anlamlı gerileme izlenmiş ancak kurvatür derecesi açısından ise herhangi bir fark ortaya konulamamış. Kalsifiye plakları olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemişler ancak takip boyunca tedavi grubunda plaklarda kalsifikasyon izlenmemiş ve de herhangi bir hastaya cerrahi gereksinimi doğmamış. Yan etkiler ise minör olarak raporlanmış.^[31]

Çalışma tasarımlarına bağlı olarak verilerin yeteri kadar destekleyici olmaması ve penil kurvatürde anlamlı bir iyileşme sağlayamaması nedeni ile EAU kılavuzu intralezyonel kalsiyum kanal blokeri tedavisini önermemektedir.^[8]

Klostridyum Kollajenaz

Bir bakteri olan Clostridium histolyticum'dan elde edilen Klostridyum kollajenaz (Collagenase Clostridium Histolyticum –CCH), plak içerisindeki hem tip I hem de tip III kolajeni parçalamaktadır. Randomize kontrollü IMPRESS (The Investigation for Maximal Peyronie's Reduction Efficacy and Safety Studies) I ve II çalışmalarında, direkt olarak primer plak alanına, her biri 0,58 mg CCH ile 24–72 saat arayla yapılan iki enjeksiyondan oluşan kürler uygulanmış. Her kür sonunda araştırmacılar tarafından uygulanan penil düzeltme uygulamasına daha sonra hastalar günde üç kez devam etmişler. Altı hafta sonra tekrar enjeksiyon uygulanmış ve tedavi toplam dört kürden oluşmaktaymış. Yirmi dört haftalık tedavi sonunda kurvatürde CCH ile tedavi edilenlerde %34 iyileşme sağlanırken kontrol grubunda bu oran %18 olarak izlenmiş. Psikolojik yakınmalar, IIEF skorları ve penil ağrı açısından da CCH tedavi grubunda daha iyi yanıtlar elde edilmiş. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik ve hematoma gibi yan etkiler saptanmış ve üç olguda korporal rüptür gözlenmiş. Kurvatürü 30° ile 60° arasında olan ve kalsifiye olmayan plaklarda daha başarılı sonuçlar saptanmış.^[32] İntralezyonal olarak tek enjeksiyon, 0,9 mg CCH uygulanan başka bir seride, enjeksiyon sonrası hem hasta tarafından penil düzeltme ve şekillendirme uygulanmış hem de vakum cihazları kullanılmış. Modifiye bu protokolda dört haftalık takipte üç enjeksiyon uygulanmış. Dorsal, lateral veya dorsolateral kurvatürü olan, 12 aydan uzun süreli ve stabil hastalığı olanlar çalışmaya dâhil edilmişler. Çalışma sonundan penil kurvatürde %31,4 iyileşme (kontrol grubuna %17,36) sağlanmış. Ortalama kurvatürü 54° (30–90)'den, 36,9° (12–75)'ye gerilemiş. Aynı şekilde gerilmiş penis boyunda da anlamlı derecede artış yakalanmış. International Index of Erectile Function

skorları ile ağrı ve penil rahatsızlık gibi hastalık ile ilişkili yakınmalar tedavi grubunda anlamlı derecede iyileşme göstermiş.^[33] Bu veriler eşliğinde, 2013 yılında Amerikan FDA (Food and Drug Admin.) tarafından PH'da kullanım onayı almıştır. Kalsifiye olmayan palpe edilebilir plağı bulunan ve en az 30°'lik ventral olmayan kurvatürü bulunan hastalarda endikedir.^[8]

Klostridium kolajenazın akut fazda kullanımı ile hastalık progresyonuna etki edebileceği düşüncesi olmakla birlikte penil traksiyon ve şekillendirmenin plasebo etkisini ayırt edecek kontrollü çalışmalar eksiktir. Yinede akut fazda CCH tedavisi ile kurvatür derecesinde önemli iyileşme sağlayabileceği ve hastalık ilerlemesine etki ederek kronik döneme göre avantajlı olabileceğini gösteren veriler de vardır.^[34]

Şiddetli plakları mevcut olan hastalarda da CCH uygulaması ile penil kurvatürde gerileme sağlanabilir ve böylelikle greft cerrahileri yerine plak insizyon uygulamalarına imkân tanıyarak erektil fonksiyonlar üzerindeki cerrahinin olumsuz risklerini de azaltabilir. Bu bakımdan mevcut kılavuz önerileri de, dorsal veya lateral plağı bulunan, 30° ve üzerinde kurvatürü olan stabil dönemdeki hastalarda intralez-yonal CCH tedavisi yönündedir.^[8]

Interferon α-2b

İnterferon (IFN) plak formasyonundaki fibroblast proliferasyonunu engellemektedir. Standart tedavi uygulaması, 12 hafta boyunca 10 ml serum fizyolojik içerisinde 5×10^6 ünite IFN-α2b'nin, iki haftada bir altı kez enjeksiyonu şeklindedir. Plasebo kontrollü randomize, prospektif bir çalışmanın verilerine göre, penil kurvatür derecesinde azalma, plak boyutunda gerileme ve penil ağrıda azalma bakımından anlamlı derecede üstün olarak saptanmış. International Index of Erectile Function skorları açısından ise IFN ve plasebo arasında ise fark gözlenmemiş. Bunun yanında IFN tedavisi alan grupta penil doppler ultrasonografisi ile elde edilen ölçümlerde iyileşme olduğu da gösterilmiş. Yan etkiler ise penil ödem, ekimoz, döküntü, grip benzeri semptomlar gibi minör şikâyetler olarak rapor edilmiş.^[35] Yine hem dorsal/lateral, hemde ventral kurvatürü mevcut hastalarda yapılan başka bir çalışmada da hastaların %54'ünde, penil kurvatürde %20 üzerinde anlamlı iyileşme gözlenmiş ve her iki grupta da iyileşme oranları benzer olarak saptanmış. Ventral kurvatürü mevcut hastalar içinde komplikasyon oranlarını artırmadan güvenli ve etkin olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir.^[36] Bu bakımdan hem AUA hem de EAU kılavuzları tarafından stabil hastalık için kullanımı önerilmektedir.^[3,8]

Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit (HA), antiinflamatuvar ajan olarak oksidatif stresi azaltmakta ve skar formasyonunu inhibe etmektedir.^[22] Prospektif, çok merkezli bir çalışma verilerine göre, intralez-yonal HA tedavisi ile plak boyutu, kurvatür derecesi ile IIEF ve ağrı skorlarında anlamlı derecede iyileşme saptandığı gözlenmiştir.^[37] Yine çok merkezli, randomize bir çalışmada da, intralez-yonal verapamil ve HA karşılaştırılmış. Hyaluronik asit tedavisi verilen grupta penil kurvatürde anlamlı derecede iyileşme saptanmış. Plak boyu ve IIEF skoru açısından ise fark gösterilememiş. İntralez-yonal verapamile göre HA daha başarılı sonuçlar gösteriyor gibi durmaktadır.^[38]

Randomize faz III başka bir seride, oral ve intralez-yonal HA uygulamasının etkinliği değerlendirilmiş. Stabil hastalığı olan hastalar oral+intralez-yonal ve sadece intralez-yonal HA tedavi kollarına ayrılarak takip edilmişler. Üç aylık takip sonrasında kombine tedavi verilenlerde, tek başına intralez-yonal tedavi alanlara göre kurvatürde azalma ve IIEF skorunda iyileşme bakımından çok daha iyi sonuçlar olduğu gösterilmiş. Aynı şekilde gruplar kendi içlerinde değerlendirildiği zaman da tedavi öncesi duruma göre kurvatür derecesinde anlamlı düzeyde iyileşme saptanmış. Benzer şekilde plak boyutunda gerileme ve penil ağrıda azalma için, her iki grupta da anlamlı düzelleme rapor edilmiş.^[39]

Akut dönemdeki hastalık evresinde de intralez-yonal HA uygulaması ile verapamile göre daha iyi kurvatür derecesinde gerileme olduğu gösterilmiş. Plak boyutu bakımından her iki tedavi için fark izlenmez iken erektil yanıt ve ağrı bakımından HA daha iyi gibi durmaktadır. Yan etki bakımından benzer olarak akut dönemde de uygulanabilir bir yöntemdir.^[40]

Randomize kontrollü çalışmaların yetersiz olması nedeni ile kılavuz önerilerinde intralez-yonal HA tedavisi yer almamaktadır.^[3,8]

Botulinum Toksin ve Steroidler

Akut dönemde, metilprednizolonun haftalık 40 mg ve sekiz hafta boyunca intralez-yonal uygulaması ile plak boyutunda anlamlı gerileme sağlanmışken, kurvatür derecesinde azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış. Randomize olmayan bir çalışma olsa da, penil ağrı ve ereksiyonda rahatsızlık gibi şikâyetlerde iyileşme sağlanırken erektil fonksiyonlara etkisi gösterilememiş.^[41] EAU kılavuzunda, randomize kontrollü çalışma verilerine göre betametazonun plak boyutu ve kurvatür derecesi üzerine faydası olmaması ve yan etkileri nedeni ile kullanımı önerilmemektedir.^[8]

Botulinum toksin ile yapılan prospektif bir çalışmada, penil kurvatürde ve plak boyutunda azalma sağlandığı, hastaların %30,8'inde ereksiyon kapasitelerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.^[42] Ancak randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeni ile kılavuz önerilerinde yer almamaktadır.^[8]

TOPIKAL TEDAVİLER

Randomize kontrollü çalışma verilerine göre topikal olarak uygulanan verapamil ile hastaların %87,5'inde penil ağrıda azalma, %77,8'inde penil eğrilikte düzelme ve 18 hastanın (%100) tamamında penil plak boyutunda gerileme olduğu gösterilmiştir. Ortalama kurvatür derecesindeki değişim verapamil grubunda %43,6 (kontrol %18,5) ve plak boyutundaki değişim ise %55 (kontrol %5) olarak istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir.^[43]

Topikal uygulamalarda transdermal verapamilin doku penetrasyonunu artırmak amacı ile iyontoforezden faydalanılabilmektedir. Electromotive Drug Administration (EMDA), ile hedef dokuda ilaç yoğunluğu %70'den fazla artırılabilir. Plasebo kontrollü bir çalışmada, topikal EMDA ile verapamil uygulaması sonrası, hastaların %65'inde penil eğrilikte azalma sağlanmışken kontrol grubu ile anlamlı bir etki gösterilememiştir.^[44] Electromotive Drug Administration ile verapamil ve deksametazonun birlikte kullanıldığı randomize bir diğer seride ise, plak boyutunda kontrole göre anlamlı azalma saptanmıştır. Penil eğrilik kontrol grubunda değişmemiş ve artış göstermiş olmasına karşın elektromotiv tedavi verilenlerde ise %14 hastada tamamen gerileme sağlanmış ve %54'ünde %50'den daha fazla iyileşme elde edilmiştir.^[45]

Yine bir topikal ajan olan ve nikardipin, süperoksit dismutaz ve taşıyıcı olarak emu yağı içeren H-100 jel ile yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, akut fazda etkinliği incelenmiştir. Penis boyunda üç aylık tedavide ortalama 1,8 cm ve altıncı ayda ise ortalama 2,4 cm artış sağlanmış. Penil eğrilikte %37,1'e karşılık kontrol grubunda %2,5 ile anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür. H-100 ile tedavi edilen grupta bu iyileşme üçüncü ayda ortalama 13,9° ve altıncı ayda ortalama 20,2° ile istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir. Benzer şekilde penil ağrı şikâyeti açısından H-100 ile tedavi edilen grupta anlamlı azalma mevcut.^[46]

Hem AUA hem de EAU kılavuzlarında, PH tedavisinde topikal tedavi uygulamaları önerilmemektedir.^[3,8]

DiĞER TEDAVİLER

Traksiyon ve Vakum Ereksiyon Cihazları

Penil traksiyon tedavisi (PTT), penisin devamlı olarak gerilmesi sonucu mekanik olarak penil re-modeling uyarılarak

deforme olan penisin şekillenmesi, penil uzunluğunun geri kazanılması ve eğriliğin iyileştirilmesini hedefleyen bir yöntemdir. Levine ve arkadaşları tarafından yapılan pilot çalışmada, hastalara günde minimum 2 saat olacak şekilde altı ay boyunca traksiyon cihazı yerleştirilmiş ve glans iskemisini önlemek için her 2 saatte bir 10–20 dk kadar ara verilmiştir. İki haftada bir cihazın ayarları 5 mm artırılarak uzatılmış. Altı aylık tedavi sonunda ölçülen gerilmiş penis boyunda 0,5–2,0 cm artış olduğu ve ortalama eğrilik düzeyinde 22° kadar azalma sağlandığı saptanmıştır. Hastaların IIEF skorlarında da iyileşme olduğu bildirilmiştir.^[47] Çok merkezli, prospektif kontrollü bir seride, PTT uygulanan hastalarda anlamlı derecede eğrilikte azalma olduğu gösterilmiştir. Yine tedavi grubunda ölçülen gerilmiş penis boyunda ortalama 1,8 cm'lik artış sağlanmış. Bu hastaların IIEF skorları daha iyi olsada, anlamlılık göstermemekteymiş. Yan etki oranı %43 olmakla birlikte çoğunluğu glansta uyuma ve lokal rahatsızlık gibi minör sorunlardan oluşmaktaymış.^[48]

Akut dönemdeki hastalık grubunda PTT uygulamasını içeren bir çalışmada, yine altı aylık tedavi sonunda penil eğrilikte ortalama 20°'lik bir azalma sağlanmış. Dokuz aylık takipte hastaların %36,4'ünde 20° ve üzeri, %54,5'inde 12° ile 20° arasında eğrilikte anlamlı derecede düzelme gösterilirken %10 hastada stabil hastalık veya eğrilikte kötüleşme saptanmıştır. Yine penis boyunda anlamlı düzeyde artış gözlenirken hastaların ağrı puanları ve erektil kapasitelerinde de iyileşme mevcutmuş. Noninvaziv bir yöntem olarak bu bakımdan akut dönemde de etkin görünmektedir.^[49]

Vakum ereksiyon cihazları da benzer şekilde etki gösteren noninvaziv bir diğer yöntemdir. Rat modelinde plaklarda TGF-β1 salınımını azalttığı gösterilmiştir.^[22] On iki haftalık süreçte günde iki defa 10'ar dakikalık vakum cihazı uygulanan bir seride, hastaların penil eğriliklerinde 5° ile 25° arasında değişen iyileşme oranı saptanmıştır. %10 hastada eğrilikte ilerleme olurken %23'ünde herhangi bir değişim gözlenmemiş. Yine penil ağrıda azalma yanı sıra penis boyunda ortalama 5 mm kadar artış izlenmiştir. Ancak erektil ve seksüel kapasite ile IIEF skorlarında ise anlamlı bir farklılık ortaya konulamamıştır. Ekimoz ve ağrı gibi minör komplikasyonlar ile güvenli bir yöntem gibi görünmektedir.^[50] Ghasemlaei ve ark. tarafından üç aylık vakum tedavi periyodu uygulanan ve uygulamalarda artan çaplarda farklı silindirlerin kullanıldığı bir seride, ortalama plak boyutunda 0,64 cm ve penil eğrilikte 11,6°'lik anlamlı bir iyileşme sağlandığı gözlenmiştir. Bu çalışmada gözlenen önemli bir noktada, plak sayısı az ve başlangıç plak boyutu 2 cm'den daha küçük olanlarda sonuçların daha iyi olduğunun saptanmasıdır. Plak boyutu ve eğrilik derecesindeki azalma oranları hasta yaşı ile ilişkili bulunmazken, başlangıçtaki

eğrilik derecesinin tedavi sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir. Buna göre başlangıç penil kurvaturü 45°'den daha az olanlarda tedavi sonuçları daha iyi olmaktadır.^[51]

Bu bakımdan henüz yeterli veri olmasa da vakum cihazları ve PTT, hem monoterapide hem de multimodal tedavinin parçası olarak kılavuzlar tarafından önerilmektedir.^[8,16]

Ekstrakorporal Şok Dalga Tedavisi (ESWT)

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber ESWT noninvaziv bir yöntem olarak PH tedavisinde kullanılmaktadır. Plakta mekanik hasar yolu ile plakta yeniden düzenlenmeye yol açması; aynı zamanda dokuda nitrik oksit ile vasküler endotelial growth faktör (VEGF) artışına neden olarak dokuda anjiyogeneze ve böylelikle plaklarda gerilemeye neden olması olası etki mekanizmalarıdır.^[8,27]

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonucunda, 12 haftalık tedavide ESWT grubunda ağrı skorlarında gerileme saptanmış olsa da kontrol grubu ile arasında anlamlı fark gösterilememiş. Aynı şekilde IIEF skorları da benzer izlenmiş. Plak boyutu ve penil eğrilik derecesi bakımından da ESWT'nin anlamlı bir etkisi gösterilememiş.^[52] Çok merkezli geniş hasta popülasyonlu başka bir seride altı haftalık ESWT tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesine göre, plak boyutunda ortalama 1,53 cm² gerileme ile eğrilik derecesinden ortalama 25°'lik anlamlı bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Aynı şekilde tedavi sonrası ağrı ve IIEF skorlarında da anlamlı bir düzelleme ortaya konulmuş.^[53] Metanализ verileri, plak boyutu ve ağrının azaltılmasında faydalı olabilir iken eğrilik derecesi ve erektil fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı yönündedir.^[54] Bu veriler eşliğinde penil ağrıda olumlu katkı gösterse de, plak boyutu ve eğrilik derecesi açısından etkili gibi durmamaktadır. Mevcut kılavuzlarda PH tedavisinde ESWT'yi önermemektedirler.^[3,8,16]

Kök Hücre Tedavisi

Kök hücreler farklılaşmamış hücrelerdir ve doku onarımı, immün düzenleyici ve antiinflamatuvar etkileri nedeni ile çok farklı alanlarda uygulanabilmektedir. Adipoz doku kök hücre kolay elde edilebilir ve farklı fibrotik süreçler ile serebral hastalıklarda kullanım alanı vardır. Rat çalışmalarında kronik fazda fibroziste azalma olduğu gösterilmiştir.^[55] Levy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, plasenta kaynaklı mezankimal kök hücre ile tedavi edilen beş hastalık bir seride plak boyutunda anlamlı derecede azalma gösterilmiş ve dört hastada ölçülen plakların tamamı altıncı aydan sonra kaybolmuş. Penil eğrilikte altıncı haftadan sonra %14–100 arasında iyileşme elde edilmiş. İki hastada eğrilik kaybolmuş. Bu veriler ile etkili ve umut vadeci durmaktadır.^[56]

SONUÇ

Peyronie hastalığı, hem bireyin hemde partnerinin yaşam kalitesini bozan önemli bir sağlık sorunudur. Tedavide amaç penil deformiteleri ortadan kaldırmak ve erektil fonksiyonları iyileştirmek, böylelikle hastaların yaşam kalitelerini artırmak olmaktadır. Oral medikal tedavilerin etkinliği zayıf olması nedeni ile kullanımı kılavuzlarca önerilmemektedir. İntralezyonal tedavilerden klostridium kolajenaz ve interferon plak boyutu ve eğrilik derecesi üzerine etkili tedaviler olarak öne çıkmaktadırlar. Aynı zamanda vakum cihazları ve penil traksiyon tedavileri kurvatur üzerinde etkili ve başarılı uygulamalardır. Ancak henüz multimodal tedavinin nasıl ve ne şekilde yapılacağına dair net bir görüş birliği yoktur.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. Müller A, Mulhall JP. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med.* 2009;6:848–61. [CrossRef]
2. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. *Trans Androl Urol.* 2016;5(3):280–9. [CrossRef]
3. Peyronie's Disease: American Urological Association (AUA) Guideline 2015. Available at: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/peyronies-disease-guideline>
4. Ateş E, Gökçe A. Peyronie hastalığı patofizyolojisi. *Androl Bul.* 2019;21:161–9. [CrossRef]
5. Ostrowski KA, Gannon JR, Walsh TJ. A review of the epidemiology and treatment of Peyronie's disease. *Res Rep Urol.* 2016;8:61–70. [CrossRef]
6. Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological impact of Peyronie's disease: A review. *J Sex Med.* 2013;10:653–60. [CrossRef]
7. Terrier JE, Nelson CJ. Psychological aspects of Peyronie's disease. *Transl Androl Urol.* 2016;5(3):290–5. [CrossRef]
8. EAU guidelines on sexual and reproductive health, 2023. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/related-content>
9. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Treatment of Peyronie's disease with PDE5 inhibitors: An antifibrotic strategy. *Nat Rev Urol.* 2010;7(4):215–21. [CrossRef]
10. Ferrini MG, Kovanecz I, Nolzco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effect of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2006;97:625–33. [CrossRef]

11. Ozturk U, Yesil S, Goktug HNG, Gucuk A, Tuygun C, Sener NC, et al. (2013). Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. *Ir J Med Sci.* 2014;183(3):449–53. [\[CrossRef\]](#)
12. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NE. 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. [\[CrossRef\]](#)
13. Dell'Atti L. Tadalafil once daily and intralesional verapamil injection: A new therapeutic direction in Peyronie's disease. *Urol Ann.* 2015;7(3):345–9. [\[CrossRef\]](#)
14. Ralph DJ, Brooks MD, Bottazzo GF, Pryor JP. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Br J Urol.* 1992;70(6):648–51. [\[CrossRef\]](#)
15. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int.* 2001;88(1):63–7. [\[CrossRef\]](#)
16. Canadian Urological Association (CUA) guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature, 2018.
17. Safarinejad MR. 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):238–43. [\[CrossRef\]](#)
18. 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. *Int J Impot Res.* 2000;12(3):169–75. [\[CrossRef\]](#)
19. Çınar D, Sarı S, Alkan H, Ay KB, Borcaktepe E, Duyum AY, et al. Non-surgical treatment options for Peyronie's disease. *Arch Curr Med Res.* 2021;2(3):136–46. [\[CrossRef\]](#)
20. Safarinejad MR., Asgari MA, Hosseini SY, Dadkhah F. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int.* 2009;106(2):240–8. [\[CrossRef\]](#)
21. Weidner W, Hauck EW, Schnitker, J. Potassium paraaminobenzoate (POTABA™) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol.* 2005;47(4):530–6. [\[CrossRef\]](#)
22. Chernylovsky VA, Krathotkin DV, Chaikovskiy VP. Non-surgical treatment of Peyronie's disease. A comprehensive review. *Wiad Lek.* 2021;74(3p. I):559–46. [\[CrossRef\]](#)
23. Paulis G, Brancato T, D'Ascenzo R, Giorgio G, Nupieri P, Orsolini G, Alvaro R. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology.* 2013;1:120–8. [\[CrossRef\]](#)
24. Safarinejad MR., Hosseini SY, Kolahi AA. 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. *J Urol.* 2007;178(4):1398–403. (no:20) [\[CrossRef\]](#)
25. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int.* 2001;88(1):63–7. [\[CrossRef\]](#)
26. Safarinejad MR. Safety and efficacy of coenzyme Q10 supplementation in early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Int J Impot Res.* 2010;22(5):298–309. [\[CrossRef\]](#)
27. Teloken P, Katz D. Medical management of Peyronie's disease: Review of the clinical evidence. *Med Sci.* 2019;7:96. [\[CrossRef\]](#)
28. Levine LA, Estrada CR. Intralesional verapamil for the treatment of Peyronie's disease: a review. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):324–8. [\[CrossRef\]](#)
29. Shirazi M, Haghpanah AR, Badiie M, Afrasiabi MA, Haghpanah S. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):467–71. [\[CrossRef\]](#)
30. Sadagopan A. A snapshot of intralesional verapamil injection in the treatment of Peyronie's disease today. *Andrologia.* 2019;51(10):e13388. [\[CrossRef\]](#)
31. Soh J, Kawauchi A, Kanemitsu N, Naya Y, Ochiai A, Naitoh Y, et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med.* 2010;7(11):3743–9. [\[CrossRef\]](#)
32. 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. *J Urol.* 2013;190:199–207. [\[CrossRef\]](#)
33. Abdel Raheem A, Capece M, Kalejaiye O, Abdel-Raheem T, Falcone M, Johnson M. et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. *BJU Int.* 2017;120(5):717–23. [\[CrossRef\]](#)
34. El-Khatib FM, Towe M, Yafi FA. Management of Peyronie's disease with collagenase Clostridium histolyticum in the acute phase. *World J Urol.* 2020;38(2):299–304. [\[CrossRef\]](#)
35. Kendirci M, Usta MF, Matern RV, Nowfar S, Sikka SC, Hellstrom WJG. The impact of intralesional interferon α -2b Injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2005;2(5):709–15. [\[CrossRef\]](#)
36. Stewart CA, Yafi F, Knoedler M, Mandava SH, McCaslin IR, Sangkum, P. et al. Intralesional injection of interferon- α 2b Improves penile curvature in men with Peyronie's disease independent of plaque location. *J Urol.* 2015;194(6):1704–7. [\[CrossRef\]](#)
37. Zucchi A, Costantini E, Cai T, Cavallini G, Liguori G, Favilla V, et al. Intralesional injection of hyaluronic acid in patients affected with Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, multicenter, pilot study. *Sex Med.* 2016;4(2):e83–8. [\[CrossRef\]](#)
38. Favilla V, Russo GI, Zucchi A, Siracusa G, Privitera S, Cimino S, et al. Evaluation of intralesional injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study. *Andrology.* 2017;5(4):771–5. [\[CrossRef\]](#)
39. Cai T, Tiscione D, Favilla V, Puglisi M, Palumbo F, Zucchi A, et al. Oral administration and intralesional injection of hyaluronic acid versus intralesional injection alone in Peyronie's disease: results from a phase III study. *World J Mens Health.* 2021;39(3):526–32. [\[CrossRef\]](#)
40. Cocci A, Di Maida F, Cito G, Verrienti P, Laruccia N, Campi R, et al. Comparison of intralesional hyaluronic acid vs. verapamil for the treatment of acute phase Peyronie's disease: a prospective, open-label non-randomized clinical study. *World J Mens Health.* 2021;39(2):352–7. [\[CrossRef\]](#)
41. Ure I, Ozen A. Intralesional low dose methylprednisolone for the treatment of active phase peyronie's disease: a single center, preliminary prospective non-randomised study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13754. [\[CrossRef\]](#)
42. Muñoz-Rangel CA, Fernandez-Vivar E, Bañuelos-Gallo RA, Gonzalez-Ojeda A, Macias-Amezcuca MD, Chavez-Tostado M, et al. Minimally invasive therapy using intralesional on a botulinumtoxin A in Peyronie's disease. *Urol J.* 2015;12(2):2105–10.
43. Fitch WP, Easterling WJ, Talbert RL, Bordovsky MJ, Mosier M. Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease -a placebo-controlled pilot study. *J Sex Med.* 2007;4(2):477–84. [\[CrossRef\]](#)

44. Greenfield JM, Shah SJ, Levine LA. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2007;177(3):972–5. [\[CrossRef\]](#)
45. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Giurioli A, Jannini EA, Vespasiani G. A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *J Urol.* 2004;171(4):1605–8. [\[CrossRef\]](#)
46. 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. *Int J Impot Res.* 2015;28(2):41–5. [\[CrossRef\]](#)
47. Levine LA, Newell M, Taylor FL. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *J Sex Med.* 2008;5(6):1468–73. [\[CrossRef\]](#)
48. 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 multicenter study. *BJU Int.* 2019;123(4):694–702. [\[CrossRef\]](#)
49. 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. *J Sex Med.* 2014;11(2):506–15. [\[CrossRef\]](#)
50. Raheem AA, Garaffa G, Raheem TA, Dixon M, Kayes A, Christopher N, Ralph D. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int.* 2010;106(8):1178–80. [\[CrossRef\]](#)
51. Ghasemlouei A, Khayyamfar F, Foroutan SK, Rajabi M. Effect of modified vacuum in patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. *TRU.* 2020;2(1):22–7.
52. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2009;56(2):363–70. [\[CrossRef\]](#)
53. Di Mauro M, Russo GI, Camera PAD, Di Maida F, Cito G, Mondaini N, et al. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: clinical efficacy and safety from a single-arm observational study. *World J Mens Health.* 2019;37(3):339–46. [\[CrossRef\]](#)
54. Gao L, Qian S, Tang T, Li J, Yuan J. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2016;28:161–6. [\[CrossRef\]](#)
55. Moussa M, Abou Chakra M, Moussa Y. Advances in stem cell therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9(1). [\[CrossRef\]](#)
56. Levy JA, Marchand M, Iorio L, Zribi G, Zahalsky MP. Effects of stem cell treatment in human patients with Peyronie disease. *J Am Osteopat Assoc.* 2015;115(10):e8. [\[CrossRef\]](#)