

Peyronie hastalığı patofizyolojisi

The pathophysiology of peyronie's disease

Erhan Ateş¹, Ahmet Gökçe²

ÖZ

Peyronie hastalığı (PH) peniste tunika albuginea'nın (TA) progresif lokalize fibrotik hastalığıdır. Fibröz, elastik olmayan skar formasyonu ve kalsifiye plak oluşumuyla sonuçlanan bir yara iyileşme bozukluğu olarak da kabul edilmektedir. Klinik olarak bu plaklar, peniste eğrilik, kısılma ve daralma gibi deformitelere ve ağrıya neden olabilir. Peyronie hastalığı için etiyolojik faktörlerin tam spektrumu bilinmemesine rağmen, travma, bozulmuş fibrin klirensi, otoimmün ve genetik faktörler dahil olmak üzere birçok etiyolojik mekanizma ileri sürülmüştür. Penise tekrarlayan mikrotravmalar ile bilaminar yapıdaki TA'nın delaminasyonunun ve sonrasındaki enflamatuvar sürecin peyronie plaklarının gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Travma sonrası enflamatuvar süreç, myofibroblast persistansına ve sonrasında anormal kollajen birikimine neden olur. Beraberinde anormal fibrin birikimi ve elastik liflerin düzensiz bir hal almasıyla, karakteristik tunikal fibröz plak ve skar oluşumu gerçekleşir ve enflamatuvar süreç tamamlanır. PH'nin patogenezi hayvan modellerinde, hücre kültürlerinde ve klinik çalışmalarda ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu hastalığın etyopatolojisinin daha iyi anlaşılması tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Peyronie hastalığı, tunica albuginea, patofizyoloji, fibrozis

ABSTRACT

Peyronie's disease (PD) is a progressive localized fibrotic disease of tunica albuginea (TA) in the penis. It is also considered as a wound healing disorder with fibrous and non-elastic scar formation and calcified plaque formation. Clinically, these plaques can cause deformities such as curvature, shortening and contraction of the penis and pain. Although the complete spectrum of etiologic factors for PD is unknown, multiple mechanisms have been proposed including trauma, impaired fibrin clearance, autoimmune and genetic factors. It is thought that delamination of bilaminar TA in the penis with repetitive microtrauma and subsequent inflammatory process may cause the development of the Peyronie plaques. The post-traumatic inflammatory process causes myofibroblast persistence and subsequent abnormal collagen accumulation. Accompanying abnormal fibrin accumulation and irregular form of elastic fibers, characteristic tunical fibrous plaque and scar formation occur and the inflammatory process is completed. Pathogenesis of PD has been tried to be demonstrated in animal models, cell cultures and clinical studies. A better understanding of the etiopathology of this disease is important for the development of treatment strategies.

Keywords: Peyronie's disease, tunica albuginea, pathophysiology, fibrosis

GİRİŞ

Peyronie hastalığı'nın (PH) uzun tarihi boyunca birçok faktör bu hastalığın potansiyel nedeni olarak öne sürülmüştür. Yedinci yüzyılda yaşamış bir Bizans imparatoru olan Heraklius'un epispadik bir meaya ve dorsal kurvatürü olan bir penise sahip olduğu ve yüzüne doğru işeyip, boşaldığı bilinmektedir. Onun bu durumu dönemin insanları tarafından öz yeğeni ile yapmış olduğu ensest evlilik ile ilişkilendirilmiş ve tanrının bir gazabı olarak görülmüştür. [1,2] Theodoric isimli bir araştırmacı 1267 yılında penis

üzerinde “sert tüberküller” olarak tanımladığı lezyonların bulaşıcı infeksiyöz bir hastalık neticesinde geliştiğini bildirmişti. [3] 1561 yılında Fallopius tarafından tarif edilmişse de PH ilk olarak 1743 yılında Fransa kralı XV. Louis'nin baş cerrahı olan Francois Gigot de La Peyronie tarafından tanımlanmıştır. [4] Amerikan literatüründe Birinci Dünya Savaşı'na kadar “Van Buren hastalığı” olarak isimlendirilen bu hastalık Van Buren tarafından penis kalsifikasyonu ve korpus kavernozum'daki erektil dokuların kronik inflamasyonu olarak tarif edilmiştir. [5]

Peyronie hastalığı, tunika albuginea (TA) ve TA ile erektil doku arasındaki areolar boşluğu etkileyen lokalize bir bağ doku bozukluğudur. [6,7] Günümüzde bu hastalık TA'da fibrozis, elastik olmayan skar formasyonu ile giden bir yara iyileşme bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Penis flask halde iken palpe edilebilen bu skar dokusu ereksiyonda peniste kurvatür, kısılma, daralma gibi çeşitli penil deformitelere ve ağrılı ereksiyona yol açarak koitusta zorlanmaya neden olur. [8] Hastaların %20–40'ında PH'na bağlı erektil

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Erhan Ateş
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı,
09010 Aydın, Türkiye
Tel. +90 506 532 31 43
E-mail: drerhanates@yahoo.com

Geliş/ Received: 18.05.2019

Kabul/ Accepted: 12.06.2019

disfonksiyon (ED) bildirilmiştir.^[9-11] Hatta, sıklıkla hastalar PH tanısını ED şikayetiyle başvurduklarında tesadüfen alırlar.^[12] Spontan komplet rezölüsyonun nadir (%3-13) olduğu PH progresif (%30-40) bir hastalıktır.^[10,13]

Tüm dünyada %0,3 ile %13,1 arasında değişen prevalansa sahip olduğu tahmin edilmektedir. İleri yaşın yanı sıra ED'li diabetik hastalar ya da radikal prostatektomili hastalarda olduğu gibi bazı subpopülasyonlarda prevalans artabilmektedir.^[6,14] Etiyolojisi tam olarak bilinmese de PH'nin genetik olarak iletildiği ve tekrarlayan penil travmaya sekonder geliştiği konusunda genel bir fikir birliği vardır.^[15,16]

TUNİKA ALBUGİNEA'NIN YAPISI

Peyronie hastalığının etiyojisinin incelenmesinde ve anlaşılmasında korpora kavernosa (KK) ve TA anatomi ve histolojisine ilişkin bazı bilgileri gözden geçirmek önem kazanmaktadır. Tunika albuginea kollajen ve elastik liflerden oluşmaktadır. Kollajen lifler tropokollajen moleküllerinin bir araya gelmesinden oluşur ve dalgalı bir patern gösterir. Moleküler konfigürasyonundan dolayı gerilmeye dirençlidir ve elastikiyeti sınırlıdır. Elastik lifler ise elastin ve mikrofibrillerden oluşur ve düz bir dizilim gösterir. Normal boyutunu %150 oranında büyütme yeteneğine sahiptir.^[17] Tunika albuginea'nın kompliyansına izin veren ve gerilmiş penil uzunluğu belirleyen elastin içeriğidir.^[18] Bu lifler dışta longitudinal, içte sirküler bir dizilim göstererek TA'ya bilaminar bir yapı kazandırır. Dış longitudinal tabaka glans penisten proksimal kruraya uzanır ve saat 5 ve 7 hizası dışında inferior pubik ramusa yapışır. İç tabaka ise sirküler olarak kavernoza dokuyu çevreler. Bu tabakadan çıkan lifler, kavernoza doku içine radyal olarak dağılarak hem erektil dokuyu hem de korporayı inkompetan olarak ayıran septumu destekleyen sütunları oluşturur.^[19-21] Tunika albugineanın bu radyal dağılımının korpus spongiyozumda (KS) olmaması, ereksiyon sırasındaki basıncın KK'daki basınçtan düşük olmasına, böylece KS'nin rahat ekspansiyonu ve ejakulasyonun engelsiz gerçekleşmesine imkan sağlamaktadır.^[21,22]

Penisin pendülöz kısmında, KK'nın iç tabakasını saat 2 ve 6 pozisyonlarında sabitleyen intrakavernöz destek lifleri vardır. Tunika albuginea kalınlığı 1,5 ile 3,0 mm arasında olup kalınlık lokalizasyona göre değişmektedir. İki tabakalı yapısı dorsal ve lateralde belirgindir. Ventralde, özellikle longitudinal liflerin seyrelmesine bağlı olarak, tek tabakalı yapıya dönüşür. Saat 5 ve 7 arasında yer alan bu bölge, TA'nın en dayanıksız bölgesidir.^[19-21]

PATOFİZYOLOJİ

Travma

Çoğu Peyronie hastasında lezyonların penis dorsal yüzünde olduğu görülmektedir.^[23-25] Ventral yüzün tek tabakalı yapısı ereksiyon sırasında dorsal bükülmeye izin vermektedir.^[21] Penisin uğradığı bu bükülme, dorsal yüzde septum bölgesinde bilaminar olan TA'daki tabakaların ayrışmasına (delaminasyon) neden olmakta ve PH gelişiminde kilit rollerden birini oynamaktadır.^[15,16,26]

Travma neticesinde oluşan subtunikal venöz yırtıklar ve kanama, iç sirküler liflerin septum ile iç içe girdiği noktadaki bu tunikal ayrışma bölgesinde birikir. Normalde ekstraselüler matriks ile karşılaşmayan vasküler komponentler ortamda birikir. Açığa çıkan trombositler pıhtılaşma faktörlerini ve serotonin, platelet derived growth faktör (PDGF-A, PDGF-B), transforming growth factor- β 1'i (TGF- β 1) ortama verirken aynı zamanda iyileşme sürecini de başlatır. Fibrinojenin aktivasyonu ile ortamda fibrin birikimi olur. Fibrin sadece kanama kontrolü yapmakla kalmaz, iyileşme sürecinde daha sonra enflamatuvar hücreler ve fibroblastlar için bağlanma yerleri olacak bir ağ oluşturur. Ayrıca ortamda biriken fibronektin de çeşitli büyüme faktörlerini bağlar ve bu faktörlerin yara yerine lokalize kalmasını sağlar.^[27,28]

Anormal Fibrin ve Kollajen Birikimi

İnflamasyon sahasındaki fibrin üretiminin artması ve fibrin yıkımını sağlayacak fibrinolitik aktivitenin inhibisyonunu aşırı fibrin birikimine neden olur.^[29] Fibrin nötrofil, makrofaj, mast hücreleri için güçlü kemotaktik etkiye sahiptir. Bu hücreler PH patofizyolojisinde hayati öneme sahip TGF- β 1 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin üretimini sağlar.^[28,30-32] Profibrotik etkinliğini Smad transkripsiyon faktörlerinin regüle ettiği, aynı zamanda otoindüksiyon yeteneğine de sahip olan TGF- β 1'in birikimi, daha fazla TGF- β 1 üretimi için indükleyici bir faktördür. TGF- β 1, hem kollajen, proteoglikanlar, ve fibronektin transkripsiyon ve sentezini, hem de bağ doku yıkımını önleyen doku kollajenaz inhibitörü sentezini artırarak fibroblast fonksiyonları üzerinde pleotropik etki gösterir.^[33] Fibroblastlar düz kas hücreleri ile aynı fenotipi paylaşan ve hem kontraksiyon, hem de kollajen sentez yeteneğine sahip mezenşimal hücreler olan myofibroblastlara differansiye olurlar.^[29,34-36] Myofibroblastlar neden veya doku tipine bakılmaksızın, tüm fibrotik hastalıkların ortak hücre tipidir.^[37] Normalde yaralarda fibroblastların myofibroblastlara differansiye olmasıyla kollajen sentezi artmakta ve granülasyon dokusu

oluşumuyla hasar onarılıp tekrar epitelizasyon gerçekleşmektedir. İyileşmenin sonraki aşamalarında, myofibroblastların apoptoza uğramasıyla kollajen sentezi inhibe olmakta, fibrinolitik sistem ile fibrin yıkılmakta, matris metalloproteinazları ile kollajen liflerin remodelling'i sağlanmaktadır.^[33] Ancak PH'da myofibroblast üretiminin devam etmesi kollajen üretimi ve birikiminin yanı sıra doku kontraksiyonuna, nihayetinde fibrozis ve plak oluşumuna neden olur.^[38]

Peyronie hastalığında yara bölgesinde fibrin ve kollajen birikiminde, üretimlerinin artmasıyla birlikte yıkımlarındaki yetersizlik de rol oynamaktadır. TGF-β1'in etkisiyle plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-1) sentezinin indüklenmesi fibrinolizis'in inhibisyonuna yol açar. Ekstraselüler matris proteinlerinin remodelling'ini, yani kollajenolizisi sağlayan matris metalloproteinazlarıdır (MMPs) ve regülasyonu doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMPs) tarafından sağlanır. Yine TGF-β1 bir yandan kollajenolitik aktiviteyi sağlayacak olan özellikle MMP-1, MMP-8, MMP-13 üretimini inhibe ederek kollajen yıkımını azaltırken, bir yandan MMP yıkımını sağlayan TIMPs sentezini arttırarak MMP aktivitesini azaltır.^[30,34,39-42]

Tunika albuginea'da bir taraftan kollajen birikimi olurken, bir taraftan histopatolojik değişimler olmaktadır. Normalde TA'da tip 1 kollajen baskın iken peyronie plağında tip 3 kollajen baskın hale gelir ve kollajen lifler dalgalı yapısını kaybeder. TGF-β1, MMP-10 aktivitesiyle elastik liflerin yıkımına neden olur. Elastin miktarı azalır. Elastik lifler fragmanete hale gelir. Hem kollajen lif hem de elastik lif dağılımında düzensizlik görülür. Bunun sonucunda ereksiyon sırasında penil deformiteler gelişir.^[43-46]

İnflamasyonun interlaminar alana hapsolması

Travma sonrasında ekstrasvazasyon ve hücre infiltrasyonu ile oluşan inflamasyon TA'nın yoğun tabakaları arasında hapsolarak sınırlanır. Gelişen ödem neticesinde venöz dönüş engellenir. Arteryal akım etkilenmediğinden nötrofil, makrofaj gibi enflamatuar hücre akımı devam eder. Hapsolmuş inflamasyon alanında sitokinler dağılıp çözünemez. Böylece daha çok ekstraselüler matris ve kollajen üretimi olur. Ayrıca fibrin bir ağ gibi sahayı sararak enflamatuar hücreler ve fibroblastlar için bağlanma yeri oluşturur. Ortamda biriken fibronektin de çeşitli büyüme faktörlerini bağlar ve bu faktörlerin uzaklaşmasını engeller. Tunika albuginea'nın tabakaları arasında inflamasyonun hapsolması anormal yara iyileşmesine neden olur. Erken dönemde ödem ve inflamasyon sinir uçlarını irrite ederek ereksiyonda ya da ereksiyonsuz penil ağrıya neden olabilir. İnflamasyon olgunlaşınca ya da sıkışmış sinir lifleri ölünce

ağrı geçer.^[27,28,47] Tunika albuginea'nın avasküler yapısı da sahanın birçok sitokin ve büyüme faktöründen temizlenmesini engeller.

Deneysel bir çalışmada rat penisinde temiz cerrahi insizyonel travma sonrası TA'da TGF-β1 protein ekspresyonunda erken ve geçici bir artış olduğu ve PH'nın akut faz dönemine benzer histolojik değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür. Kronik faz'a özgü değişikliklerin olmaması, insizyonel travmanın TA'da peyronie benzeri değişikliklere neden olmayacağı sonucunu doğurmuştur.^[48] Bu bulgular enflamatuvar hücrelerin hapsolmasının ve ekstraselüler matrisin TA'nın çok katmanlı yapısında birikiminin, PH'nın indüklenmesinde anahtar faktör olduğu fikrini desteklemektedir.^[43]

Oksidatif hasar ve serbest radikallerin etkisi

Travma, inflamasyon ve fibrozisin olduğu yerlerde genellikle serbest radikaller açığa çıkar. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNIs) serbest radikaller olarak isimlendirilir. Reaktif oksijen türleri; süperoksit anyon (O⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil anyonu'nu (OH⁻) içerir. RNI'ler ise nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit'i (OONO⁻) içerir. Bu serbest radikallerin varlığına "oksidatif stres hali" denir. Serbest radikallerin oluşumu ve oksidatif stres PH'da da bildirilmiştir.^[49]

Reaktif oksijen türleri aşırı üretimi sitokin üretimine ek olarak ortaya çıkar. Oksidatif stres süreci ilk 24-48 saatte fibrinin kemotaktik aktivitesi ile çok erken başlar.^[49] Lökosit aktivasyonundan sonra enflamatuar bölgedeki nötrofil granüositleri ve makrofajlar degranülasyona uğrar ve lizozomal enzimler (kollajenaz, elastaz, vb.) salınır. Aynı zamanda, nötrofiller ve makrofajlar tarafından hızlı bir şekilde ROS (özellikle süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit) salınımını içeren bir oksidatif patlama oluşur.^[34] Proinflamatuar sitokin ve ROS aşırı üretimi, enflamatuar yanıtta merkezi bir olay olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonuna ve enflamatuar sitokinlerin daha fazla üretilmesine neden olur.^[50-52] NF-κB, hemen hemen tüm hücre tiplerinde bulunan ve DNA transkripsiyonunu kontrol eden bir protein kompleksidir. Peyronie hastalığında FGF, TGF-β1, iNOS, fibrin, kollajen ve benzerlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenler.^[49]

Oksidatif stres, insan ve sıçan peyronie plaklarının fibroblastlarında yoğunlaşarak fibrozis gelişimde rol oynar.^[53-55] Reaktif oksijen türleri, iki profibrotik süreç olan lipid peroksidasyonunu ve TGF-β1 sentezini tetikler. Sonuçta myofibroblast differansiyasyonu ve birikimi üzerinden kollajen sentezi artar. Ayrıca anormal yara iyileşmesiyle ilişkili

bir 'olgunlaşmamış' kollajen biçimi olan kollajen 3'ün kollajen 1'e oranı eşzamanlı olarak artar.^[56] Kollajen sentezi artarken PH'de iki oksidatif stres belirteci olan ksantin oksidoredüktaz ve hemoksijenaz-I seviyelerinin de arttığı görülür.^[49,53-55,57,58]

Peyronie hastalığının genetik temelleri

Peyronie hastalığı'nın daha çok beyaz ırkta görülmesi, otozomal dominant kalıtılan Dupuytren Kontraktürü (DK) ile birliktelik göstermesi ve cinsel aktif her erkeği etkilememesi travmanın fibröz plakla sonuçlanmasında genetik faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Peyronie hastalığı ile ilişkili genetik faktörlerle ilgili bilgiler sınırlı olsa da son otuz yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve genetik etiyojolojiye yönelik farklı hipotezler ortaya konulmuştur.

Ailesel ilişki ve genetik yatkınlık

Genetik yatkınlık, PH'nin ailesel agregasyonu ve insan lökosit antijeninin (HLA) mutasyonunu değerlendiren çalışmalar sonucunda nedensel bir faktör olarak önerilmiştir.^[59] Chilton ve ark. 1982'de 408 hastanın retrospektif analizinde hastaların %1,9'unda pozitif aile hikayesi bulunduğunu, ayrıca PH'nin etyolojik faktörleri arasında genetik sebeplerin %17 oranında olduğunu bildirmişlerdir.^[60] Bu çalışmada ayrıca PH'li hastalardaki DK insidansının %15,3 olduğu bildirilmiştir. Bias ve ark. da aynı yıl hem PH hem de DK'dan etkilenen üç ailenin soyağacı analizi ile genetik faktörlerin PH patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir.^[61] Üç ailede de inkomplet penetrans ile otozomal dominant kalıtım şekli tanımlanmış, bir ailede ise üç kuşak babadan oğula geçiş görülmüştür.

Otozomal dominant kalıtmalı ve beyaz ırkın hastalığı olan DK^[62] ve PH, konnektif dokuda anormal kollajen birikimi ile ilişkili fibrotik bozukluklar olmaları bakımından benzerdir. Gen ekspresyonu analizi DK ve PH lezyonları arasında önemli bir örtüşme olduğunu öne sürerek, fibrotik koşullara genetik yatkınlığın bu iki duruma katkıda bulunabileceğini göstermektedir.^[63] Dupuytren kontraktürünün "çapraz çizgili" çekirdekli tipik hücreleri peyronie plaklarında da gözlenmiştir.^[64] Peyronie plaklarının histolojik incelemesinde DK'da meydana gelenlere benzer şekilde, tip 3 kollajen içeriğinde bir artış olduğu kanıtlanmıştır.^[65] Ayrıca, PH ve DK dokularında kollajen degradasyonu, ossifikasyonu ve myofibroblast farklılaşması ile ilişkili genlerde upregülasyon bildirilmiştir.^[63] Son zamanlarda, PH'nin DK ile paylaştığı ve her ikisinde de genetik yatkınlıkla ilgili genetik bir lokus olan WNT2 tanımlanmıştır.^[66]

Peyronie hastalığının olası HLA ilişkisi de araştırılmış, genel popülasyonla kıyaslandığında idiyopatik PH'li hastalarda HLA-B7 çapraz reaksiyon grubunun artmış sıklığı gösterilmiştir.^[67] Bias ve arkadaşları da HLA-B7 çapraz reaksiyona giren grubun antijenlerinin, PH'den etkilenen her üç ailenin aile üyeleri arasında bulunduğunu ortaya koymuştur.^[61] Peyronie hastalığının belirli bir HLA özgülük grubu ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirildiğine dair bu gözlem, patogeneze üzerinde immünojenik bir etki olduğunu da ortaya koymuştur.

Otoimmün faktörler

Travmaya sekonder otoimmün yanıt, testis (testis travmasına veya cerrahiye cevaben antisperm antikörlerinin üretilmesi) ve göz (penetran travmaya cevaben kontralateral gözde sempatik oftalmis gelişmesi) dahil olmak üzere bir dizi başka organ sisteminde gösterilmiştir.^[7,68] Bu nedenle, TA'ya travmanın daha fazla fibrozis ve tunikal hasara yol açan bir otoimmün reaksiyon oluşturabileceği takdir edilebilir. Peyronie hastalığının HLA ile ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır.^[69-74] Peyronie hastalığı ile HLA B27 arasında güçlü bir ilişki bildirilirken, diğer HLA-B grubu antijenleri veya HLA-Cw7, HLA-DR3, HLA-DQ2 ile anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.^[73] Öte yandan Schiavino ve ark. PH olan hastaların %76'sının en az bir anormal immünojenik teste, %48'inin T hücre aracılı immünitede bir anormallik ve %38'inin otoimmün hastalık marker'ına sahip olduğunu göstermiştir.^[70]

Peyronie'li 100 erkeğin antikör düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, dolaşımdaki antipenis antikörlerinin varlığı serumda gösterilememiştir. Buna karşın plak dokusu incelenmiş ve subtunikal boşluk içinde IgM antikörleri ve T lenfosit birikimi görülmüştür.^[74] Bununla birlikte başka bir çalışmada, PH olan erkeklerde serumda anti-elastin antikörlerinin seviyelerinde bir artış olduğu gösterilmiştir.^[75]

Kromozom anomalileri

Birkaç fibroblast hücre kültürü modeli, PH ile ilişkili sayısal ve yapısal kromozomal anormalliklerini göstermiştir. Somers ve ark. 28 hasta'nın 7'sinde peyronie plağı kaynaklı fibroblastlarda karyotipik anormallikler tespit etmiştir. Üç hastada 7. ve 8. kromozomların duplikasyonunu ve Y kromozom delesyonunu içeren sayısal anomaliler görülmüştür. Yapısal kromozomal değişiklikler; 46XY, inv (7) (p22q36) inversiyonunun yanı sıra 46XY, t (11; 12) (q11, p11) ve 46XY, t (1; 5) (q25; q11) resiprokal translokasyonunu içermektedir.^[76]

Tek Nükleotid Polimorfizmleri

Gen ekspresyonunu etkileyen kalıtsal tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), yüksek seviyelerde TGF- β 1 ile ilişkilendirilmiştir.^[77] TGF- β 1 geninde, rs1800469 (C-509T), rs1800471 (G915C) ve rs1982073 (T + 29C) dahil olmak üzere birçok SNP tanımlanmıştır. Bu polimorfizmlerden sadece G915C PH ile ilişkilendirilmiştir. TGF- β 1 proteininde 25. pozisyonda arginin'in prolin yerine geçmesiyle sonuçlanan G915C SNP'nin, PH olan erkeklerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir.^[78,79]

Gen Ekspresyonu

Peyronie plaklarında en yüksek ekspresyon seviyesine sahip olan gen, salgılanmış bir heparin bağlayıcı protein veya fibroblast proliferasyonunu, osteoblast alımını ve osteogenezi indükleyen büyüme faktörü olan pleiotrofindir (PTN/OSF-1). Monosit kemotaktik prekürsör protein 1 (MCP-1) geni, enflamatuvar kaskadı uyarır ve ossifikasyona upregülasyonunu sağlar. Normal TA'dan türetilen fibroblastlara kıyasla peyronie plağı türevli fibroblastlarda daha yüksek MCP-1 mRNA seviyeleri gözlenmiştir.^[80]

Peyronie hastalarının ekspresyon profillerinin DK'lı hastalar ile karşılaştırıldığı bir çalışmada peyronie plağında normal TA'ya göre 15 genlik bir serinin upregüle olduğu, buna karşın hiç downregülasyon olmadığı gösterilmiştir. Upregüle edilen genler, kollajen yıkımıyla ilişkili MMP-2 ve MMP-9 ile ve timozinlerdir (MMP aktivatörleri). MMP-2 veya MMP-9, kasılma kuvvetlerini oluşturmak için fibroblastlar ve miyofibroblast için gerekli olan aktin-hücre iskeleti etkileşimlerinde rol alan genlere ek olarak peyronie plaklarının bir yarısında eksprese edilir.^[63]

Yeni jenerasyon RNA dizilimi kullanılarak yapılan yeni bir çalışmada, çok sayıda farklı eksprese edilmiş gen ortaya çıkarılmıştır. Transkripsiyonel düzenleme analizi, NF- κ B ve transkripsiyonun sinyal iletimi ve aktivatörü (STAT-Signal transducers and activators of transcription) yolağının PH'de fibrozis'in devamlılığında önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. NF- κ B yolunun aktivasyonu esas olarak tümör nekroz faktör- α (TNF α) ve toll-like reseptör (TLR) sinyali ile gerçekleşirken, STAT aktivasyonuna sitokinler ve tip I/II interferonlar aracılık etmektedir.^[81]

Apoptotik anormalliklerin de PH gelişiminde etkili olabileceği gösterilmiştir. Apoptotik genlerin ekspresyonlarının (Fas, Fas Ligand, Bcl-2, p53, caspase 3 and 8) araştırıldığı bir çalışmada, apoptotik genlerin daha düşük ekspresyonunun kollajen üreten miyofibroblastların kalıcılığına neden

olabileceği gösterilmiştir.^[82] Böylece normalde apoptozis ile uzaklaştırılan miyofibroblastların persistansı, fibrozis ve sonunda plak formasyonu gelişimine neden olacaktır.

Patofizyolojideki diğer teoriler

İnfeksiyon

Peyronie hastalığı, hastalığın ilk tanındığı yıllarda infeksiyöz patolojilerle ilişkilendirilmiş ancak şimdiye kadar bulaşıcı bir ajanın rolünü destekleyen hiçbir veri üretilememiştir.

Bakterilerin varlığı için dışkı, idrar ve üretral örneklerin analiz edildiği, antibakteriyel antikorlar için de serum titrilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, tüm örnek kültürlerinin negatif olduğu ve PH'li hastaların, anti-Klebsiella, anti-Proteus veya anti-Escherichia antikorları için herhangi bir serum titre artışı görülmediği bildirilmiştir.^[73]

Kanıtlar, biyolojik olarak fibroblast ve fibrozis içeren koşullar olan ateroskleroz gelişimi ve koroner arter anjiyoplasti sonrasında arteriyel restenoz gelişiminde, özellikle Sitomegalovirüs (CMV) ve Chlamydia pneumoniae gibi enfeksiyöz ajanların rolünü desteklemektedir. Ateroskleroz nedeniyle cerrahiye giden hastalarda, travmayla reaktif olduğuna inanılan CMV'nin antikor titrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir. Her ne kadar CMV endotel hücrelerine ve düz kas hücrelerine girse de, CMV'nin fibroblastlar için özellikle yüksek bir afiniteye sahip olduğu bilinmektedir. Bir ön çalışmada, hücre kültürlerinde PCR teknikleri kullanılarak bazı peyronie plak türevli fibroblastlarda CMV deoksiribonükleik asidi (DNA) tanımlanmıştır.^[83-87]

Arteriyel Hastalıklar

Patolojik bulgular ve perivasküler inflamasyon arteriyel hastalığın veya vaskülitin PH'nin bir komponenti olabileceğini düşündürmüştür.^[88] Peyronie hastalığı'nın erken fazında perivasküler lenfositik ve plazmositik inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir. Bu erken inflamatuvar faz, fibrozise ilerleme ve plak oluşumu ile sonlanır. Bu plakların elektronmikrografik olarak değerlendirilmesi ile TA'daki mast hücreleriyle ilişkili bir vaskülit destekleyebilecek bulgular elde edilmiştir.^[89]

Peyronie hastalığına karşı aktif savunma mekanizmaları

Peyronie hastalığı patofizyolojisinde rol oynayan tüm faktörler fibrozis oluşumuna hizmet ederken, ilginç bir şekilde sistem kendi savunma mekanizmasını da faaliyete geçirmektedir.

Nitrik oksit sentaz

Peyronie plaklarında yükselen ROS seviyelerine, indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) formunun spontan indüksiyonu eşlik eder. Sonuç, tunikal fibroblastlardan sürekli olarak nitrik oksidin (NO) salınmasıdır.^[49,50,53-55,57,58] iNOS ile NO üretimi, sadece penisin ereksiyonu sırasında oluşan nöronal nitrik oksit sentaz'ın (nNOS) ürettiği NO'dan bağımsızdır.^[90] iNOS ile sentezlenen NO, kendisi de bir serbest radikal olan peroksinitriti üretmek için ROS ile reaksiyona girer, böylece ROS seviyelerini ve aktivitesini düşürür, myofibroblastların apoptozise gitmesini sağlar; böylece kollajen sentezini ve fibrozis'i inhibe eder. L-N6-(1-iminoetil) lizin asetat ile uzun süreli iNOS inhibisyonunun, sıçanlarda PH benzeri plaklarda kollajen birikimini arttırdığı^[53] ve iNOS substratı olan L-arginin ile uzun süreli tedavinin TGF-β1 modellerinde plak gelişimini önlediği gösterilerek iNOS'un antifibrotik etkinliği desteklenmiştir.^[58] Ayrıca, TA'ya enjekte edilen iNOS tamamlayıcı DNA yapısına sahip gen terapisi, fibrin enjeksiyonlu sıçan modelinde PH benzeri plağın regresyonunu indüklemiştir.^[91]

Fibrozisteki oksidatif ve nitrozatif mekanizmalar arasındaki etkileşim PH ve fibroblastlarla sınırlı değildir; Aynı zamanda yaşlanma ve diyabette KK düz kası ve penil arterlerde de gözlenmiştir.^[92-94]

Diğer savunma mekanizmaları

Peyronie plaklarındaki fibrotik ve antifibrotik mekanizmalar arasındaki denge yalnızca ROS ve iNOS'tan etkilenmez. DNA mikroarray analizi, peyronie plakları ve normal tunika arasındaki çoklu genlerin diferansiyel ekspresyonunu ortaya koymuştur. Bu doku tiplerinin hücre kültürleri, PH'deki upregüle gen gruplarının tanımlanmasına yardımcı olmuştur. Bu genler, profibrotik ve proenflamatuar proteinleri ve Rho proteinlerini, cortactin, monosit kemotaktan protein-1, integrin β ve kollajen α2 dahil olmak üzere bu işlemlerin markerlerini kodlar.

Beta timosin, MMP'ler (MMP-2 ve 9) ve decorin (TGF-β1'i bağlayan) gibi diğer diferansiyel olarak eksprese edilmiş genler, bir antifibrotik ve anti-enflamatuar savunma mekanizmasının bir parçası gibi görünmektedir.^[34,63] Decorin'in maksimum kavernoöz basıncı üzerindeki etkisi ve fibrotik penisin kollajen organizasyonu, bir sıçan modelinde gösterilmiş ve yeni bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir.^[95] Ayrıca, PH'de TGF-β1 ile indüklenen doku inhibitörleri tarafından inhibe edilen MMP-1,-8 ve-13, normal olarak lizise dirençli kollajen 1 ve 3 liflerini yenileyebilmektedir.^[96] Bu, peyronie plaklarının en azından bazılarının, zaman zaman gözlemlenen kendiliğinden gerilemeyi açıklayacak

olan, gelişimlerinin belirli aşamalarında turnover'a girebileceği görüşünü desteklemektedir.^[97,98]

Peyronie hastalığı ve Erektile Disfonksiyon

Peyronie hastalığı ve ED'si olan erkeklerde yapılan görüntüleme çalışmaları, en az üçte birinin arteriyel yetmezliğe ve neredeyse %60'ının venooklüziv hastalığa sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalığın kronik fazında plak stabil hale geldiğinde plak içinden geçerek dorsal vene dökülen bir emisyonlu veno oluşacak lokal venooklüziv yetmezlik sonucu, bu venin tunikal tabakalar arasında komprese olmaması ED için bir etken olabilir.^[99,100]

Nitrik oksit sentaz bir yandan savunma mekanizması içinde görev üstlenirken bir yan ED gelişiminde rol oynamaktadır. NOS'un endotel ve nöronal formlarının erektil fonksiyon fizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.^[101-103] Bununla birlikte, erektil süreçte iNOS'un rolü çok net değildir. Son zamanlarda, Ferrini ve arkadaşları, yaşlı sıçan kavernoöz dokularında iNOS ekspresyonunda, peroksinitrit oluşumunda ve apoptoziste önemli bir artış olduğunu göstermiştir.^[92] Ayrıca, fazla miktarda NO üretiminin, insan kavernoöz düz kas hücre kültüründe sitotoksisiteye neden olduğu gösterilmiştir.^[104] NO'in indüklediği yüksek toksisiteye sahip bir serbest radikal olan peroksinitrit, lipid peroksidasyonu ve DNA fragmentasyonu yaparak hücre hasarına, endotel hücrelerinin, düz kas hücrelerinin ve sinir dokusunun kaybına yol açar.^[50] Endotelial düz kas relaksasyonunun bozulması ve vasküler tonus değişiklikleri yoluyla erektil yanıtın fizyolojisini değiştirebileceği gösterilmiştir.^[92]

Penil ereksiyonun primer mediatörü olan NO, guanilat siklaz enzimini aktive ederek Peyronie plağı üzerinde antifibrotik etkiye de sahip olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır.^[90] cGMP yıkımını ise fosfodiyesteraz-5 (PDE-5) enzimi gerçekleştirir. Rat modellerinde, sildenafil gibi bir PDE-5 inhibitörü ajanın uzun dönem kullanımı sonucunda peyronie plak oluşumunun önlenildiği gösterilmiştir.^[55]

SONUÇ

Peyronie hastalığı ürolojide en kafa karıştırıcı hastalıklardan biri olup peniste potansiyel travma sonucu gelişen enflamatuar yanıtı içeren TA'nın fibrotik bir hastalığıdır. Patogenezi belirsizliğini koruyan ve hala uygun yönetimi konusunda tartışmaların olduğu PH'nin patogenezi hayvan modellerinde, hücre kültürlerinde ve klinik çalışmalarda ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için önemlidir.

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. Lascaratos J, Poulakou-Rembelakou E, Rembelakos A, Marketos S. The first case of epispadias: An unknown disease of the Byzantine Emperor Heraclius (610–641 AD). *Br J Urol* 1995;76:380–3. [CrossRef]
2. Murphy LJT. Miscellanea: Peyronie's disease (fibrous cavernositis). In: Murphy LJT. *The History of Urology*, 1st ed. Springfield, IL: Charles C Thomas Pub Ltd; 1972. pp.485–6.
3. Campbell E, Colton J. Warts and tubercles occurring on the penis or other parts of the body; corns and black warts. In: *The surgery of Theodorica ca. AD 1267*, 1st ed., Vol 2. New York, NY: Appleton-Century-Crofts; 1960. pp.109–14.
4. Kuss R, Gregoir W. L'Induration Plastique des Corps Caverneux. In: *Histoire Illustrée de L'Urologie de l'Antiquité à nos jours*, 1st ed. Paris: Roger Dacosta; 1984. pp.461–4.
5. Van Buren VH, Keyes EL. Practical treatment on the surgical disease of the urinary tract. New York: Appleton-Century-Crofts, Inc.; 1874.
6. 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. *Adv Urol* 2011;2011:282503. [CrossRef]
7. Smith BH. Peyronie's disease. *Am J Clin Pathol* 1966;45:670–8. [CrossRef]
8. Levine LA. Peyronie's disease and erectile dysfunction: Current understanding and future direction. *Indian J Urol* 2006;22:246–50. [CrossRef]
9. Carson CC. Peyronie's disease: medical and surgical management. In: Hellstrom WJG, editor. *Handbook of sexual dysfunction*. San Francisco: American Society of Andrology; 1999. pp.93–8.
10. Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990;144:1376–79. [CrossRef]
11. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int* 2001;88:727–30. [CrossRef]
12. Kadioglu A, Oktar T, Kandirali E, Kendirci M, Sanli O, Ozsoy C. Incidentally diagnosed Peyronie's disease in men presenting with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16:540–3. [CrossRef]
13. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol* 2002;68:1075–9. [CrossRef]
14. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's disease: A literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. *Transl Androl Urol* 2016;5:280–9. [CrossRef]
15. Jarow JP, Lowe FC. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol* 1997;158:1388–90. [CrossRef]
16. Devine CJ, Somers KD, Jordan GH, Schlossberg SM. Proposal: trauma as a cause of Peyronie's lesion. *J Urol* 1997;157:285–90. [CrossRef]
17. Junqueiro LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology*, 7th ed. Norwalk CN: Appleton and Lange; 1992. p.95.
18. Udelson D, Nehra A, Hatzichristou DG, Azadzi K, Moreland RB, Krane J, et al. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural dynamic relationships: Part I. Clinical implications of penile tissue mechanical properties. *Int J Impot Res* 1998;10:15–24. [CrossRef]
19. Hsu GL, Brock GB, Martínez-Piñero L, Nunes L, von Heyden B, Lue TF, Tanagho EA. The three-dimensional structure of the tunica albuginea: anatomical and structural levels. *Int J Impot Res* 1992;4:117–29.
20. Hsu GL, Brock G, Martínez-Piñero L, von Heyden B, Lue TF, Tanagho EA. Anatomy and strength of the tunica albuginea: its relevance to penile prosthesis extrusion. *J Urol* 1994;151:1205–8. [CrossRef]
21. Brock G, Hsu GL, Nunes L, von Heyden B, Lue TF. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and in Peyronie's disease. *J Urol* 1997;157:276–81. [CrossRef]
22. Goldstein AM, Meehan JP, Morrow JW, Buckley PA, Rogers FA. The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. *Br J Urol* 1985;57:574–8. [CrossRef]
23. Gelbard M. Peyronie's disease. In: Hashmat AI, Das S, editors. *The Penis*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. pp.244–365.
24. Krane RJ. The treatment of loss of penile rigidity associated with Peyronie's disease. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997;179:147–50.
25. Devine CJ Jr. International Conference on Peyronie's disease advances in basic and clinical research. March 17-19, 1993. Introduction. *J Urol* 1997;157:272–5.
26. Devine CJ Jr, Horton CE. Peyronie's disease. *Clin Plast Surg* 1988;15:405–9.
27. Van de Water L. Mechanisms by which fibrin and fibronectin appear in healing wounds: implications for Peyronie's disease. *J Urol* 1997;157:306–10. [CrossRef]
28. Somers KD, Dawson DM. Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J Urol* 1997;157:311–5. [CrossRef]
29. El-Sakka AI, Salabas E, Dincer M, Kadioglu A. The pathophysiology of Peyronie's disease. *Arab J Urol* 2013;11:272–7. [CrossRef]
30. Garaffa G, Trost LW, Serefoglu EC, Ralph D, Hellstrom WJG. Understanding the course of Peyronie's disease. *Int J Clin Pract* 2013;67:781–8. [CrossRef]
31. Gentile V, Modesti A, La Pera G, Vasaturo F, Modica A, Prigiotti G, et al. Ultrastructural and immunohistochemical characterization of the tunica albuginea in Peyronie's disease and veno-occlusive dysfunction. *J Androl* 1996;17:96–103. [CrossRef]
32. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity* 2016;44:450–62. [CrossRef]
33. Diegelmann RF. Cellular and biochemical aspects of normal and abnormal wound healing: an overview. *J Urol* 1997;157:298–302. [CrossRef]
34. Gonzalez-Cadavid NF, Magee TR, Ferrini M, Qian A, Vernet D, Rajfer J. Gene expression in Peyronie's disease. *Int J Impotence Res* 2002;14:361–74. [CrossRef]
35. Agarwal SK. Integrins and cadherins as therapeutic targets in fibrosis. *Front Pharmacol* 2014;5:131. [CrossRef]
36. Ryu JK, Kim WJ, Choi MJ, Park JM, Song KM, Kwon MH, et al. Inhibition of histone deacetylase 2 mitigates profibrotic TGF- β 1 responses in fibroblasts derived from Peyronie's plaque. *Asian J Androl* 2013;15:640–5. [CrossRef]

37. Cannito S, Novo E, Parola M. Therapeutic pro-fibrogenic signaling pathways in fibroblasts. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;121:57–84. [CrossRef]
38. Ilg MM, Mateus M, Stebbeds WJ, Milenkovic U, Christopher N, Muneer A, et al. Antifibrotic synergy between phosphodiesterase type 5 inhibitors and selective oestrogen receptor modulators in Peyronie's disease models. *Eur Urol* 2019;75:329–40. [CrossRef]
39. Moreland RB, Nehra A. Pathophysiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14:406–10. [CrossRef]
40. Del Carlo M, Cole AA, Levine LA. Differential Calcium Independent Regulation of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases by Interleukin-1b and Transforming Growth Factor-b in Peyronie's Plaque Fibroblasts. *J Urol* 2008;179:2447–55. [CrossRef]
41. Edwards DR, Leco KJ, Beaudry PP, Atadja PW, Veillette C, Riabowol KT. Differential effects of transforming growth factor-b1 on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in young and old human fibroblasts. *Exp Gerontol* 1996;31:207–23. [CrossRef]
42. Mulhall JP. The clinical implications of basic science research in Peyronie's disease, a guide to clinical management. In: Levine LA, editor. *Current Clinical Urology: Peyronie's Disease*. Totowa, NJ, USA: Humana Press; 2007. pp.39–58.
43. Akkus E, Carrier S, Baba K, Hsu GL, Padma-Nathan H, Nunes L, Lue TF. Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence. *Br J Urol* 1997;79:47–53. [CrossRef]
44. Bitsch M, Kromann-Andersen B, Schou J, Sjøntoft E. The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa. *J Urol* 1990;143:642–5. [CrossRef]
45. Chiang PH, Chiang CP, Shen MR, Huang CH, Wang CJ, Huang IY, Shieh TY. Study of the changes in collagen of the tunica albuginea in venogenic impotence and Peyronie's disease. *Eur Urol* 1992;21:48–51. [CrossRef]
46. Dini G, Grappone C, Del Rosso M, Lunghi F, Bartoletti R. Intracellular collagen in fibroblasts of Peyronie's disease. *J Submicrosc Cytol* 1986;18:605–11.
47. Lue TF. Peyronie's disease. An anatomically-based hypothesis and beyond. *Int J Impot Res* 2002;14:411–3. [CrossRef]
48. El-Sakka AI, Selph CA, Yen TSB, Dahiya R, Lue TF. The effect of surgical trauma on rat tunica albuginea. *J Urol* 1998;159:1700–7. [CrossRef]
49. Sikka SC, Helstrom WJG. Role of oxidative stress and antioxidants in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14:353–60. [CrossRef]
50. Bivalacqua TJ, Champion HC, Hellstrom WJG. Implications of nitric oxide synthase isoforms in the pathophysiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14:345–52. [CrossRef]
51. Paulis G, Brancato T. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease: Therapeutic rationale and related emerging treatment strategies. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:48–57. [CrossRef]
52. Van't Hof RJ, Armour KJ, Smith LM, Armour KE, Wei XQ, Liew FY, Ralston SH. Requirement of the inducible nitric oxide synthase pathway for IL-1- induced osteoclastic bone resorption. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2000;97:7993–8. [CrossRef]
53. Ferrini MG, Vernet D, Magee TR, Shahed A, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide* 2002;6:283–94. [CrossRef]
54. Vernet D, Ferrini MG, Valente EG, Magee TR, Bou-Gharios G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effect of nitric oxide on the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts in the Peyronie's fibrotic plaque and in its rat model. *Nitric Oxide* 2002;7:262–76. [CrossRef]
55. 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;9:229–44. [CrossRef]
56. Quan TE, Cowper S, Wu SP, Bockenstedt LK, Bucala R. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:598–606. [CrossRef]
57. Davila HH, Ferrini MG, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Fibrin as an inducer of fibrosis in the tunica albuginea of the rat: a new animal model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2003;91:830–8. [CrossRef]
58. Davila HH, Magee TR, Vernet D, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Gene transfer of inducible nitric oxide synthase complementary DNA regresses the fibrotic plaque in an animal model of Peyronie's disease. *Biol Reprod* 2004;71:1568–77. [CrossRef]
59. Herati AS, Pastuszak AW. The Genetic Basis of Peyronie's Disease: A Review. *Sex Med Rev* 2016;4:85–94. [CrossRef]
60. Chilton CP, Castle WM, Westwood CA, Pryor JP. Factors associated in the etiology of Peyronie's disease. *BJU* 1982;54:748–50. [CrossRef]
61. Bias WB, Nyberg LM Jr, Hochberg MC, Walsh PC, Opitz JM. Peyronie's disease: a newly recognized autosomal-dominant trait. *Am J Med Genet* 1982;12:227–35. [CrossRef]
62. Hindocha S, John S, Stanley JK, Watson SJ, Bayat A. The heritability of Dupuytren's disease: familial aggregation and its clinical significance. *J Hand Surg* 2006;31:204–10. [CrossRef]
63. Qian A, Meals RA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Comparison of gene expression profiles between Peyronie's disease and Dupuytren's contracture. *Urology* 2004;64:399–404. [CrossRef]
64. Byström J, Rubio C. Induratio penis plastica (Peyronie's disease): Clinical features and etiology. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:12–20. [CrossRef]
65. Somers KD, Sismour EN, Wright GL Jr, Devine CJ Jr, Gilbert DA, Horton CE. Isolation and characterization of collagen in Peyronie's disease. *J Urol* 1989;141:629–31. [CrossRef]
66. Dolmans GH, Werker PM, de Jong IJ, Nijman RJ, Wijmenga C, Ophoff RA. WNT2 Locus Is Involved in Genetic Susceptibility of Peyronie's Disease. *J Sex Med* 2012;9:1430–4. [CrossRef]
67. Willscher MK, Cwazka WF, Novicki DE. The association of histocompatibility antigens of the B7 cross-reacting group with Peyronie's disease. *J Urol* 1979;122:34–5. [CrossRef]
68. Somers KD, Dawson DM, Wright GL Jr, Leffell MS, Rowe MJ, Bluemink GG, et al. Cell culture of Peyronie's disease plaque and normal penile tissue. *J Urol* 1982;127:585–8. [CrossRef]
69. Nachstein DA, Rearden A. Peyronie's disease is associated with an HLA class II antigen HLA-DQ5, implying an autoimmune etiology. *J Urol* 1996;156:1330–4. [CrossRef]
70. Schiavino D, Sasso F, Nucera E, Alcini E, Gulino G, Milani A, Patriarca G. Immunologic findings in Peyronie's disease: a controlled study. *Urology* 1997;50:764–8. [CrossRef]
71. Rompel R, Weidner W, Mueller-Eckhardt G. HLA association of idiopathic Peyronie's disease: an indication of autoimmune phenomena in etiopathogenesis? *Tissue Antigens* 1991;38:104–6. [CrossRef]
72. Rompel R, Mueller-Eckhardt G, Schroeder-Printzen I, Weidner W. HLA antigens in Peyronie's disease. *Urol Int* 1994;52:34–7. [CrossRef]
73. Ralph DJ, Schwartz G, Moore W, Pryor JP, Ebringer A, Bottazzo GF. The genetic and bacteriological aspects of Peyronie's disease. *J Urol* 1997;157:291–4. [CrossRef]
74. Ralph DJ, Mirakian R, Pryor JP, Bottazzo GF. The immunological features of Peyronie's disease. *J Urol* 1996;155:159–62. [CrossRef]

75. Stewart S, Malto M, Sandberg L, Colburn KK. Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease. *J Urol* 1994;152:105–6. [CrossRef]
76. Somers KD, Winters BA, Dawson DM, Leffell MS, Wright GL Jr, Devine CJ Jr, et al. Chromosome abnormalities in Peyronie's disease. *J Urol* 1987;137:672–5. [CrossRef]
77. El-Sakka AI, Hassoba HM, Pillarisetty RJ, Dahiya R, Lue TF. Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor-beta protein expression. *J Urol* 1997;158:1391–4. [CrossRef]
78. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta 1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998;66:1014–20. [CrossRef]
79. Hauck EW, Hauptmann A, Schmelz HU, Bein G, Weidner W, Hackstein H. Prospective analysis of single nucleotide polymorphisms of the transforming growth factor beta-1 gene in Peyronie's disease. *J Urol* 2003;169:369–72. [CrossRef]
80. Szardening-Kirchner C, Konrad L, Hauck EW, Haag SM, Eickelberg O, Weidner W. Upregulation of mRNA expression of MCP-1 by TGFbeta1 in fibroblast cells from Peyronie's disease. *World J Urol* 2009;27:123–30. [CrossRef]
81. Milenkovic U, Janky R, Hatzichristodoulou G, van Renterghem K, Celtek S, Bivalacqua T, et al. Transcriptome-wide analysis of Peyronie's disease plaques using RNA sequencing uncovers targetable signalling pathways for medical therapy. *Eur Urol Suppl* 2019;18:e1245. [CrossRef]
82. Zorba OU, Sirma S, Ozgon G, Salabas E, Ozbek U, Kadioglu A. Comparison of apoptotic gene expression profiles between Peyronie's disease plaque and tunica albuginea. *Adv Clin Exp Med* 2012;21:607–14. <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2012/21/5/607.pdf>
83. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095–103. [CrossRef]
84. Sambiasi NV, Higuchi ML, Nuovo G, Gutierrez PS, Fiorelli AI, Uip DE, Ramires JA. CMV and transplant-related coronary atherosclerosis: an immunohistochemical, in-situ hybridization and PCR in situ study. *Mod Pathol* 2000;13:173–9. [CrossRef]
85. Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R, Robertson AL Jr. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988;130:71–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1880556/>
86. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, Popma JJ, Yu ZX, Finkel T, Epstein SE. Association between prior CMV infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996;335:624–30. [CrossRef]
87. Wong YK, Dawkins KD, Ward ME. Circulating Chlamydia pneumoniae DNA as a predictor of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1435–9. [CrossRef]
88. Smith BH. Subclinical Peyronie's disease. *Am J Clin Pathol* 1969;52:385.
89. Vande Berg JS, Device CJ, Horton CE, Somers KD, Wright GL Jr, Leffell MS, et al. Peyronie's disease: an electron micrographic study. *J Urol* 1981;126:333–6. [CrossRef]
90. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Therapy of erectile function: potential future treatments. *Endocrine* 2004;23:167–76. [CrossRef]
91. Kim JJ, Bae JH, Moon DG, Shim KS, Kim YS. Novel animal model of Peyronie's disease by tunical injection of autologous blood. *J Sex Med* 2004;1:51.
92. Ferrini M, Magee TR, Vernet D, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Aging-related expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and markers of tissue damage in the rat penis. *Biol Reprod* 2001;64:974–82. [CrossRef]
93. Ferrini MG, Davila HH, Valente EG, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Aging-related induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS) is vasculoprotective in the arterial media. *Cardiovasc Res* 2004;61:796–805. [CrossRef]
94. Kovanecz I, Ferrini MG, Davila HG, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Pioglitazone ameliorates penile corpora veno-occlusive dysfunction (CVOD) in a rat model of type 2 diabetes. *J Urol* 2005;173:283–4. [CrossRef]
95. Akman T, Tefekli A, Armagan A, Kilicaslan I, Ozerman B, Tepeler A, Kadioglu A. Decorin as a new treatment alternative in Peyronie's disease: preliminary results in the rat model. *Andrologia* 2013;45:101–6. [CrossRef]
96. Chung E, De Young L, Solomon M, Brock GB. Peyronie's disease and mechanotransduction. An in vitro analysis of the cellular changes to Peyronie's disease in a cell-culture strain system. *J Sex Med* 2013;10:1259–67. [CrossRef]
97. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Molecular and cellular aspects of the pathophysiology of Peyronie's disease. *Drug Discovery Today. Disease Mech* 2004;1:99–106.
98. Gholami SS, Gonzalez-Cadavid NF, Lin CS, Rajfer J, Lue TF. Peyronie's disease: a review. *J Urol* 2003;169:1234–41. [CrossRef]
99. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levine L, et al. Peyronie's Disease. *J Sex Med* 2004;1:110–5. [CrossRef]
100. Lopez JA, Jarow JP. Penile vascular evaluation of men with Peyronie's disease. *J Urol* 1993;149:53–5. [CrossRef]
101. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997;157:320–4. [CrossRef]
102. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992;326:90–4. [CrossRef]
103. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mehta YS, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, Ignarro LJ, et al. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age-related erectile dysfunction in the rat. *Int J Impot Res* 2000;12 Suppl 3:S8–17. [CrossRef]
104. Rajasekaran M, Hellstrom WJ, Sikka SC. Nitric oxide induces oxidative stress and mediates cytotoxicity to human cavernosal cells in culture. *J Androl* 2001;22:34–9. [CrossRef]