T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Hakan AKDERE

PEYRONİE PLAK İNDÜKSİYONU YAPILAN SIÇANLARDA ANDROJENİN ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Göktan Alptuğ ÖZ

EDİRNE- 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım ve eğitim sorumlum Sn. Doç. Dr. Hakan AKDERE'ye;

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübeleriyle yol gösterici olan Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sn. Prof. Dr. İrfan H. ATAKAN'a, Sn. Prof. Dr. H. Mete ÇEK'e, , Sn. Prof. Dr. Tevfik AKTOZ'a, Sn. Doç. Dr. Ersan ARDA'ya,

Tez yazımı sürecinde yardımlarını benden esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN'e,

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman yanımda olan aileme ve tez yazım sürecimin her aşamasında yanımda olan sevgili eşim Özlem YAZICI ÖZ'e,

Tezime destek olan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

PENİS ANATOMİSİ **3**

PEYRONİE HASTALIĞI **7**

TESTOSTERON **15**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **17**

BULGULAR **20**

TARTIŞMA **29**

SONUÇLAR **33**

ÖZET. **34**

SUMMARY **36**

KAYNAKLAR **38**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ESWT : Extracorporeal Shock Wave Therapy (Ekstra Korporeal Şok Dalga Tedavisi)
DHT : Dihidrotestosteron
ED : Erektil Disfonksiyon
FSH : Folikül Stimüle Edici Hormon
GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
LH : Lüteinizan Hormon
NSAİD : Non-steroid Anti İnflamatuar İlaç
PDE5İ : Fosfodiesteraz 5 Enzim İnhibitörü
PH : Peyronie Hastalığı
PRP : Plateletten zengin plazma
SHBG : Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
TGF-beta : Transforming Growth Factor-beta (Dönüştürücü Büyüme Faktürü-beta)
TRT : Testosteron Replasman Tedavisi
TÜHDYEK : Trakya Üniversitesi Hastanesi Deney Hayvanları Etik Kurulu
5-ARİ : 5 Alfa Redüktaz İnhibitörü

GİRİŞ VE AMAÇ

Peyronie hastalığı (PH) penil eğrilik, peniste lokalize plaklar, ağrı, erektil disfonksiyon (ED) ve peniste kısalmanın eşlik ettiği penisin tunika albunigea tabakasında meydana gelen fibrotik doku oluşumudur. Hastalık en sık 50-60 yaş arası erkeklerde görülmektedir, hastalığın yaygınlığı Türkiye'de yapılan bir çalışmada %5,3 olarak bulunmuştur (1). Hastalığın dünya genelinde yaygınlığı literatürdeki çalışmalarda %0,5 ile %13,1 arasında gösterilmiştir. PH'ının yaygınlığı yaşa, sosyoekonomik duruma, ek hastalıklara, yaşanılan coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir, aynı zamanda semptomlarını doktoruyla paylaşmaktan çekinen hastaların varlığı nedeniyle PH'ının yaygınlığının eldeki verilerden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (2).

PH'ının etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın Dupuytren Kontraktürü ve HLA-B7 antijeni ile birlikteliği sebebiyle genetik geçişli olduğu öne sürülmüştür ayrıca yapılan gen analizi çalışmalarında hastalığın otozomla dominant geçişli olduğu iddia edilmiştir. Hastalığın etyolojisinde ayrıca propranolol ve metotreksat gibi ilaçlar, penisin erekte veya detümesans halinde travmaya maruz kalması olduğu iddia edilmiştir (3).

Penisin Tunika Albunigea'sında gelişen fibrotik kolajen plakları üzerinde yapılan histolojik incelemelerde plaklarda fibrotik ajanların upregülasyonu ve kolajen metabolizma bozukluklarının olduğu gösterilmiştir. Testosteronun enflamatuvar ajanların özellikle Transforming Growth Faktörü beta (TGF-beta) 'in ekspresyonunu engellediği ve kolajen metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (4).

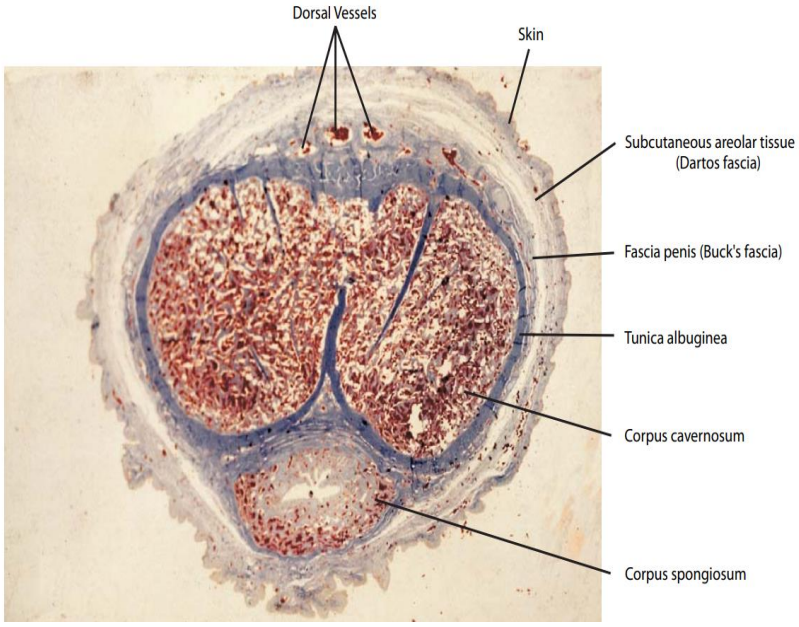
Yapılan çalışmalarda PH ve hipogonodizm birlikteliğinde penis eğriliği derecesinde istatiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (5).

Bu çalışmada PH ve testosteron metabolizması arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

PENİS ANATOMİSİ

Penis esas olarak üretrayı içeren spongioz cisim ve bir çift kavernöz cisimden oluşur. Spongioz cisim distale doğru genişler ve glans penisi oluşturur. Penis derisi karın alt duvarından devam eder, glans penisi örter ve katlanarak koronal sulcusda sonlanır. Penis derisi oldukça elastikdir, ayrıca bez, kıl kökü ve yağ dokusu yapılarını içermez. Penisin tabakaları (Şekil 1) de ki gibidir.



Şekil 1 Penisin tabakaları (Hinman F Jr. Atlas of urosurgical anatomy. Philadelphia: WB Sanders; 1993. p. 445)

Dartos Fasya'sı Scarpa Fasyası'nın devamıdır ve yüzeysel olarak bulunur. Daha derinde ise Buck Fasya'sı bulunur spongioz cisim, kavernoz cisim ve nörovasküler yapıları içerir. Distalde koronal sulcusa, proksimalde perineal membrana kadar uzanır.

Simfiziz pubisten gelen lifler Buck Fasya'sı ile birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur, suspansuar ligaman erekte haldeki penisin dik ve sabit bir açıda durmasını sağlar (6).

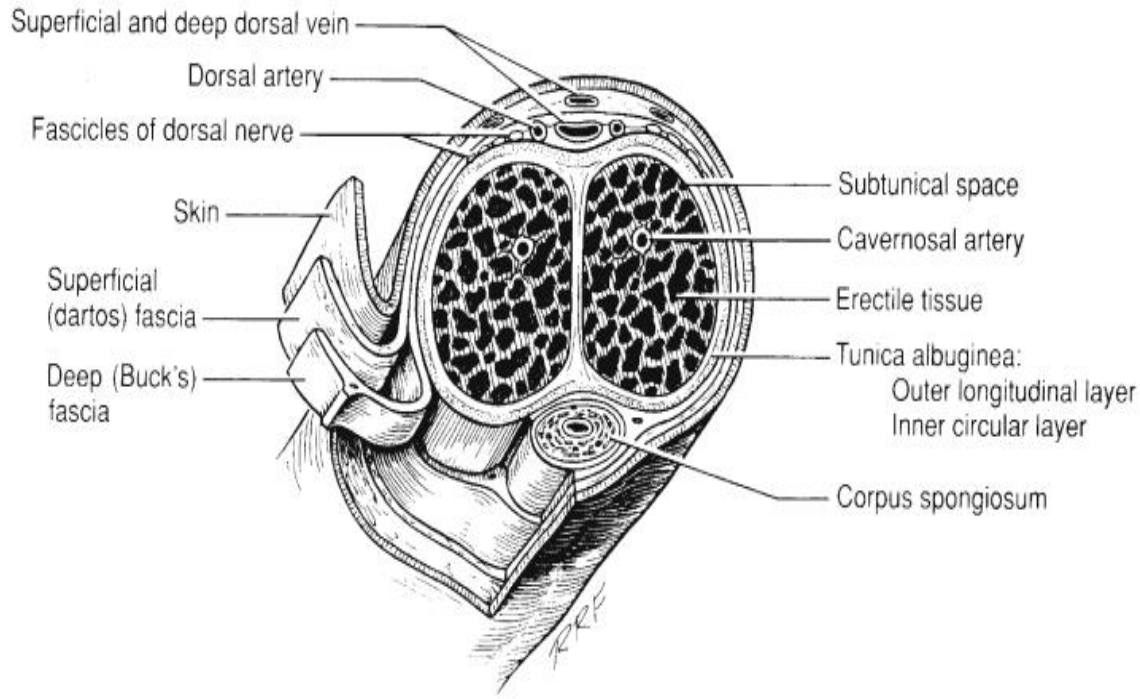
Tunika Albunigea

Tunika Albunigea heterojen kalınlığa sahip, ereksiyon ve venookluziv mekanizmanın gerçekleşmesini sağlayan güçlü bir yapıdır. Tunika Albunigea iç tabaka ve dış tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Dış tabaka uzunlamasına liflerden, iç tabaka ise çevresel liflerden oluşur. İç tabakadan çıkan lifler kavernozal boşluk boyunca ilerler ve kavernozal boşluğa destek sağlar (Şekil 2).

Tunika Albunigea'nın kuvvetli ve duvar kalınlığı bölgesel olarak farklılık gösterir. Saat 5 ve 7 hizasında korpus spongiozum hemen yanında incedir ve kalınlığı 0.8 mm'dir. Dorsalde ise kalınlaşır ve kalınlığı saat 1-11 hizasında 2.2 mm'dir (7).

Korpus Kavernozumlar

Korpus Kavernozumlar iskiopubik ramusun altında ayrı olarak bulunurlar, pubik arkı geçtikten sonra birleşirler. Korpus kavernozumlar insanda tam kapalı olmayan bir septumla birbirlerinden ayrılmışlardır. Tunika Albunigea'nın iç yapısından uzanan lifler korpus kavernozumlara fibröz bir destek sağlar. Korpus kavernozumun iç kısmı kolajen ve elastik liflerle çevrili, düz kas trabeküleriyle ayrılan sinozoidlerden oluşur. Bu sinozoidler merkezde periferdekilere oranla daha büyük olarak bulunurlar (6).



Şekil 2. Tunika Albunigea'nın yapısı (American Urological Association from AUA Update Serise, vol 13, lesson 2, 1994)

Penisin Arterleri

İnternal iliak arterin dalı olan internal pudental arter penisin esas arteridir. İnternal pudental arter perineye bir dal verdikten sonra penil arter olarak devam eder ve 3 dala ayrılır. (Şekil 2) Kavernozal arter penil tümesanstan sorumludur korpus kavernozumun ortasından seyreder ve sinozoidleri besler. Bulboüretral arter korpus spongiozumu ve glans penisi besler. Dorsal arter Buck Fasyası altında sinir ve ven ile seyreder, distale kadar olan seyrinde sirkumfleks dallar verir (6).

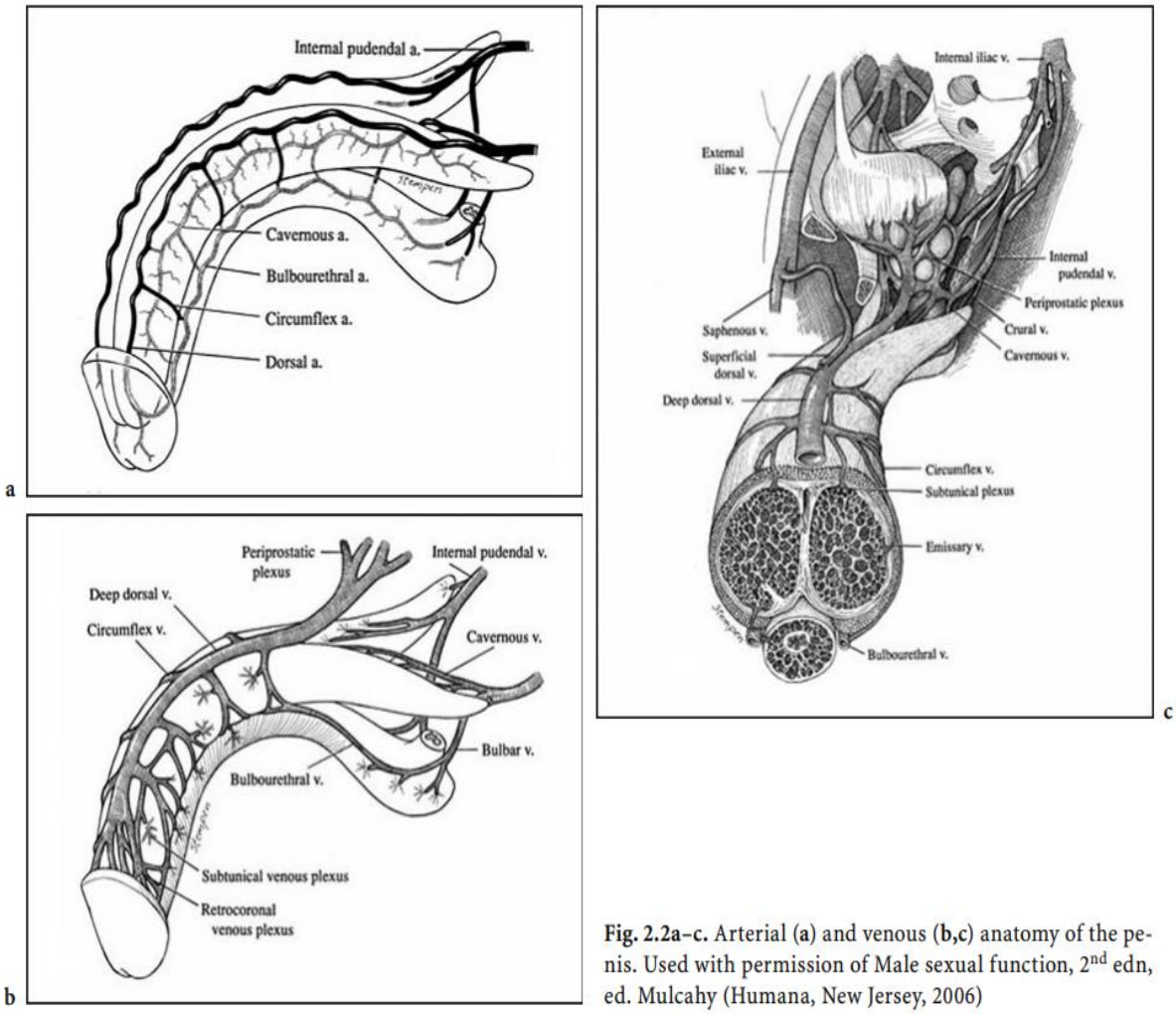


Fig. 2.2a–c. Arterial (**a**) and venous (**b,c**) anatomy of the penis. Used with permission of Male sexual function, 2nd edn, ed. Mulcahy (Humana, New Jersey, 2006)

Şekil 3. Penisin damarları (6)

Penis Venleri

Kavernozal sinüslerden çıkan intermedier venüller subtunikal kapiller pleksusu oluştururlar. Subtunikal kapiller pleksus ise emisser venleri oluştururlar, emisser venler tunika albunigea arasında oblik olarak seyrettikten sonra sirkumfleks venlere dökülürler. Penisin distal 2/3'ünde sirkumfleks venler dorsal vene dökülür, penisin proksimal 1/3'ünde emisser venler birleşerek kavernoz veni oluşturur. Penil dorsal ven preprostatik pleksusa, kavernozal venler ise internal pudental vene drene olurlar (6).

Penis Lenfatikleri

Penis şaftının lenfatikleri dorsalde birleşir ve sol-sağ yüzeyel inguinal lenf düğümlerine drene olur. Glans penis ve üretranın lenfatikleri Buck fasyasının altından ilerler ve derin inguinal lenf düğümlerine boşalırlar (6).

Penisin İnervasyonu

Penis hem otonomik hem somatik sinirler tarafından inerve edilir. Somatik sinirler penil şaftın ve glans penisin duyusunu alırlar, dorsal penil arter ile seyrederek pudental sinir adını alır ve medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşır. Hipogastrik pleksusdan çıkan otonomik sempatik lifler S2-S4 bölgesinden çıkan otonomik parasempatik lifler ile birleşerek pelvik pleksusu oluşturur. Pelvik pleksusdan çıkan lifler penis, alt üriner sistem ve rektumu inerve eder (6).

PEYRONİE HASTALIĞI

Tanım ve Tarihçe

PH penisin ereksiyon halindeki ağrısı, eğriliği ve peniste plak şeklinde ele gelen kitlelerle karakterizedir. Bu patolojik durumdan ilk bahsedenler Guillielmus de Soliceto (13.yy) ve Gabriele Fallappro (15.yy) olmuştur ancak hastalığı ilk olarak 1743 yılında Kral 15. Louis'in cerrahı olan Francois Gigot de la Peyronie (Şekil 4) tanımlamıştır (8). Francois Gigot de la Peyronie dönemin en ünlü cerrahlarından olup Fransa'da cerrahların berber sınıfından ayrılıp doktor olarak kabul edilmesini sağlamıştır (9).



Şekil 4. Francois Gigot de la Peyronie

Epidemiyoloji

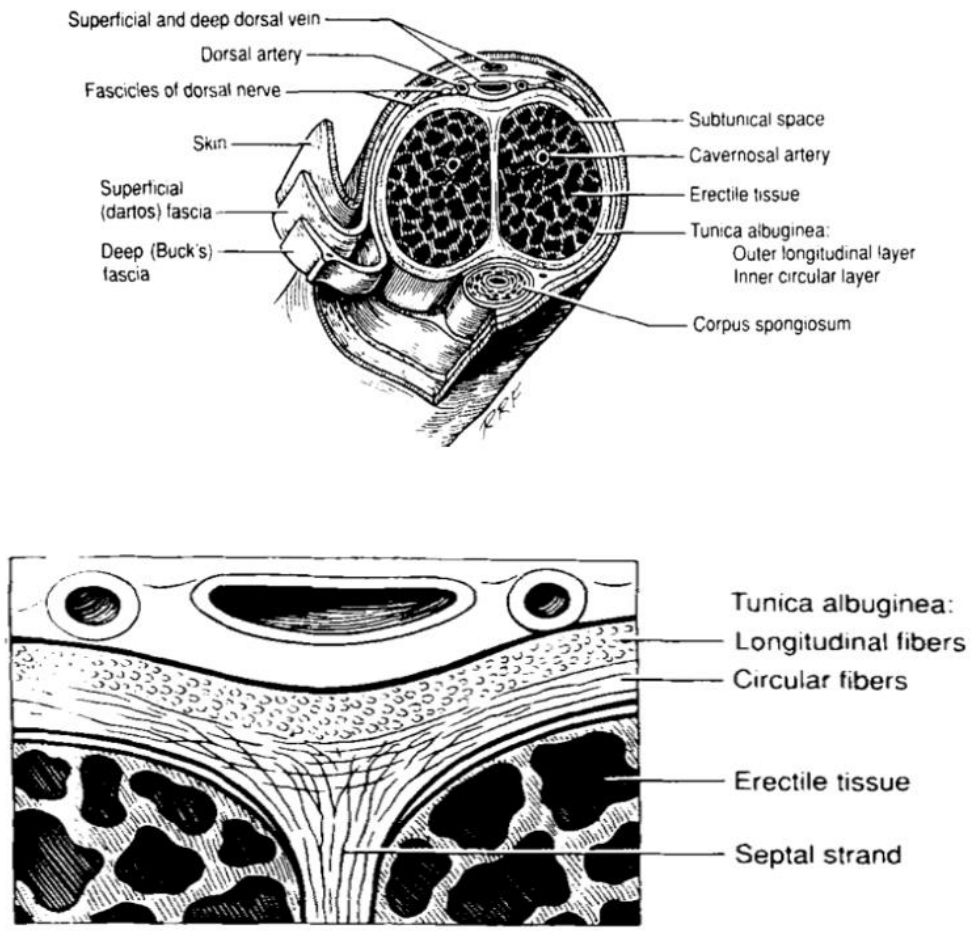
Tunika albunigeada fibrotik lezyonların oranı erkek kadavralarla yapılan bir çalışmada %22 olarak bulunmuştur (10). Ülkemizde 1208 erkekle yüz yüze görüşülerek yapılan bir araştırmada PH'nın prevelansı %5,3 olarak, hastaların yaş ortalaması ise 52 olarak bulunmuştur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 7711 erkeğin katıldığı bir araştırmada hastalığın prevelansı %11,8 olarak bulunmuştur. Hastaların yaş ortalaması 57,9 olarak bulunmuştur (2).

Etyoloji

PH'nın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. PH'nın bazı sistemik ve vasküler hastalıklarla birlikteliği gösterilmiştir. En yaygın bilinen komorbiteler diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, pelvik cerrahiler, sigara, hipogonodizmdir (11). Palmar fasyadaki fibrotik nodüller ile karakterize Duputyen Kontraktürü ile PH'nın sık birlikteliğinden ötürü hastalığın genetik tabanı olabileceğide kabul edilmektedir (12). Hastalığı etyolojisinde en çok sorumlu tutulan mekanizma ise penisin travmasıdır. Travma sonrası en çok kabul gören hipotez tunika albunigeada travmayı takiben TGF-beta aracılı fibrin birikimi ve uzamış inflamatuar yanıta bağlı plak oluştuğudur (13).

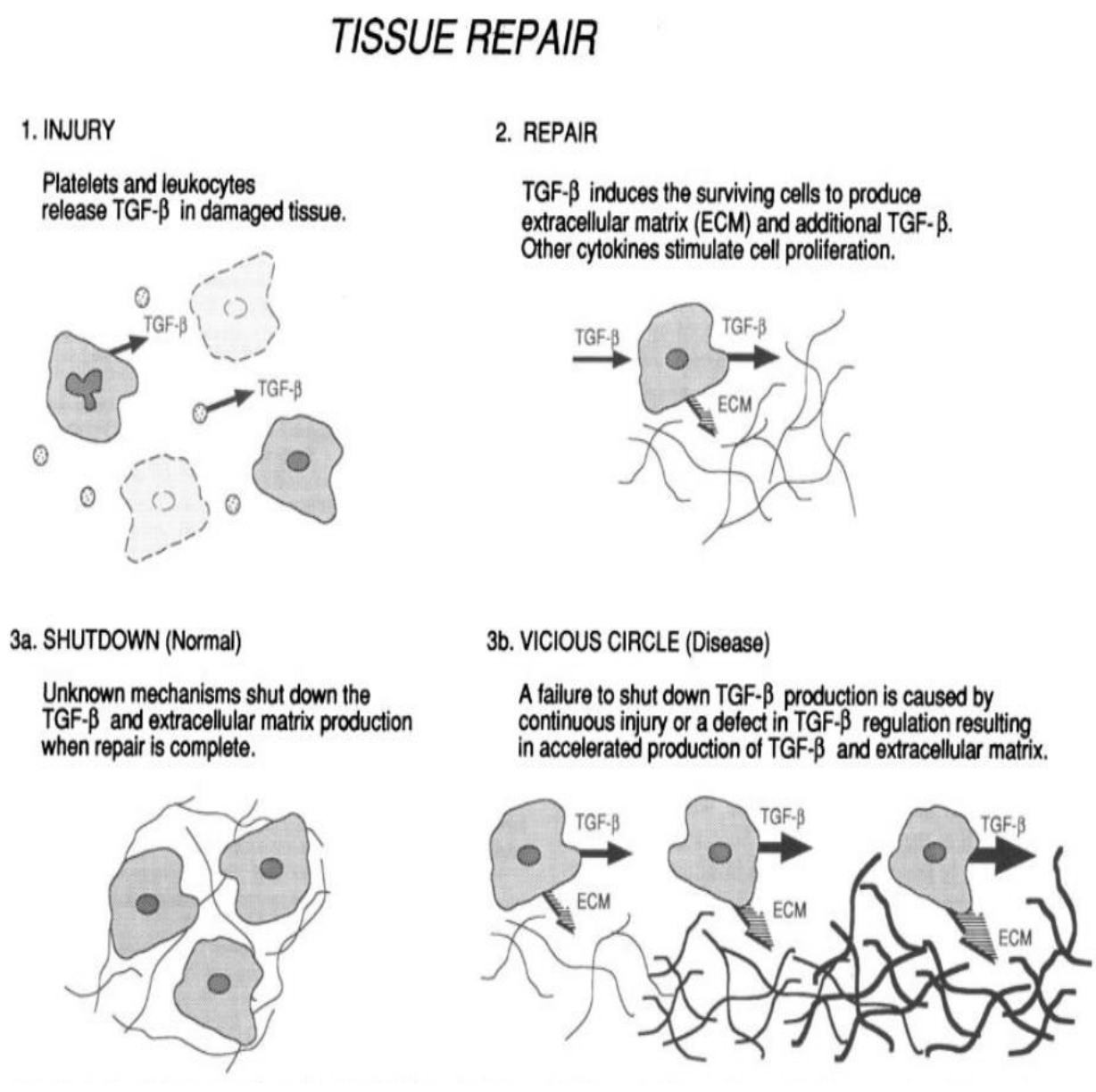
Patofizyoloji

1966 yılında Smith erektil doku ile tunika albunigea arasında bulunan subtunikal boşluğu (Şekil 5) göstermiştir (14). Travma sonrası perivasküler inflamasyon burada gerçekleşmektedir. Makroskobik ya da tekrarlayan mikroskobik travmalara bağlı vasküler hasar gerçekleşir ve onarım süreci başlar (15). Trombositlerden salınan TGF-beta ekstraselüler matriks birikimine neden olur. Fibrinojenin aktivasyonu ile ortamda fibrin birikir ve fibroblastlar ekstraselüler matrikse birikirler. Fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu sonrası aşırı fibrin birikimi olur (16).



Şekil 5. Tunika albunigea ve subtunikal boşluk. (17)

Fibrozis ve TGF-beta: İnflamatuar yanıt ve doku onarım mekanizmaları dokuları tehlikelere karşı korur, bazen de aşırıya kaçan inflamatuar yanıt dokuya zarar verir. TGF-beta doku onarımı için anahtar rol oynayan bir sitokindir. Trombositler yüksek konsantrasyonda TGF-beta içerirler ve yaralanma sonrası dokuya yüksek oranda TGF-beta salarlar. TGF-beta daha sonra bir dizi karmaşık olayı başlatır. Bunların arasında lökosit ve monositlerin kemoatraksiyonu, anjiyogenezisin uyarılması, sitokinlerin üretiminin kontrolü (Şekil 6) yer alır (18). TGF-beta'nın fibroblast fonksiyonları üzerinde de etkisi vardır. Yara iyileşmesinin ilerleyen dönemlerinde fibroblast hakimiyeti görülür. Fibroblast hakimiyeti ile, kolajen tip 3 sentezi artar ve elastik lifler esnekliğini kaybeder granülasyon dokusu oluşur (19).



Şekil 6. TGF-beta'nın etki mekanizması. (18)

Kalsifikasyon: Tunika albuginea'da plakların yaklaşık %25-30'u kalsifiye olur. Bir kısım plakların ise kemikleştiği görülmüştür. Bunun sebebinin artmış kolajen lifleri arasında hidroksiapatit kristallerinin birikmesi olduğu düşünülmektedir (20).

Tedavi

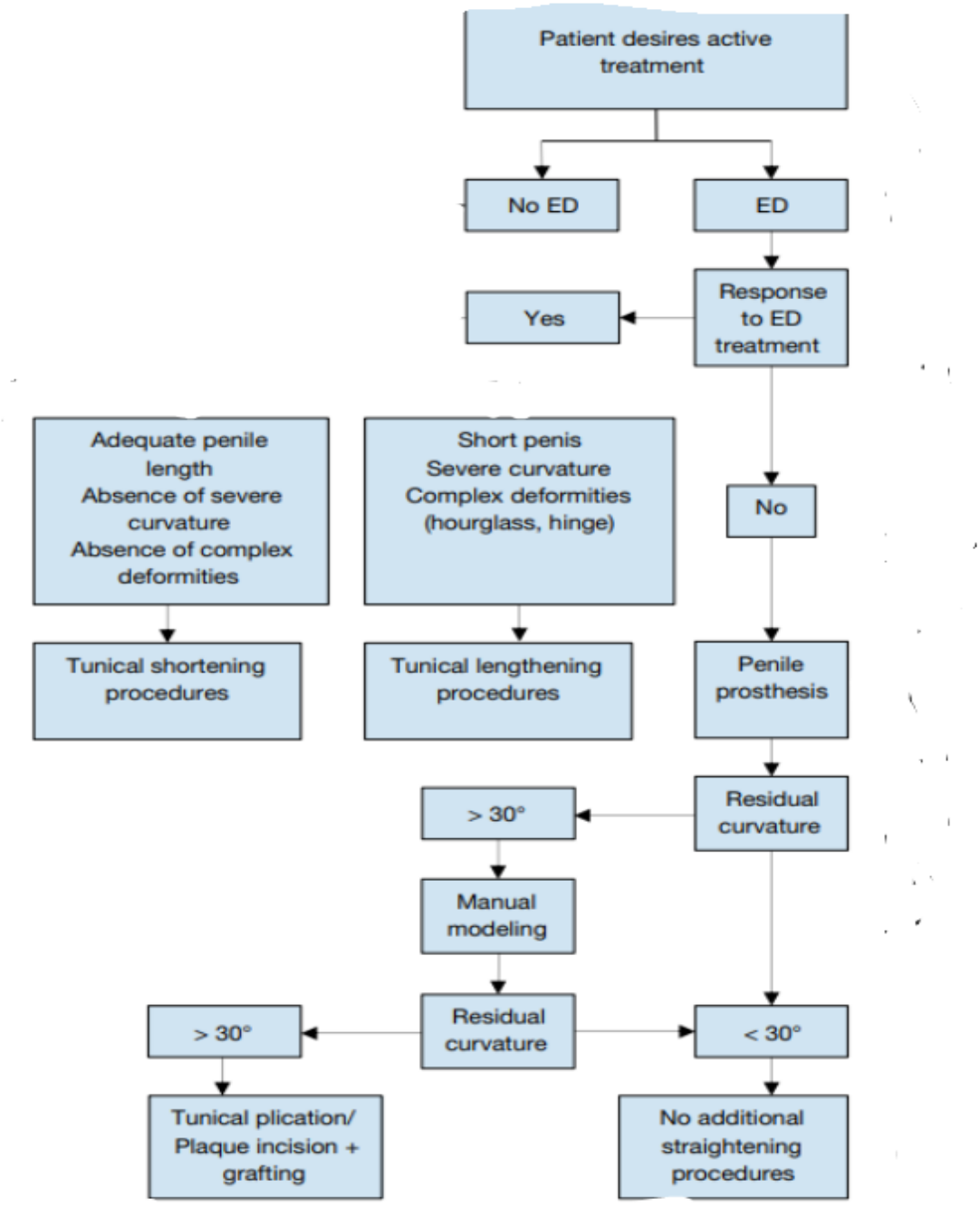
PH'nın akut faz ve kronik faz tedavisi farklı olduğundan klinik olarak bu ayrımın yapılması önerilmektedir. Akut faz subtunikal dokuda inflamasyon olan, ereksiyon sırasında ağrı ile karakterize olan fazdır. Kronik fazda ise erektil doku subtunikal boşluğu oblitere ederek

tunika albunigeaya yapışır. Eğriliğin üç ay boyunca sabit kalması kronik faz olarak kabul edilir. (21) PH'ında pentoksifilin, E vitamini, tomoksifen, prokarbazin, potaba gibi oral tedaviler önerilmemektedir. (22,23) PH'ında kullanılan cerrahi dışı tedaviler tabloda gösterilmiştir (22).

Tablo 1. Peyronie hastalığında kullanılan cerrahı dışı tedaviler. (22)

Oral Tedaviler
Non-steroid anti inflamatuar ilaçlar (NSAİD)
Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5İ)
İntralezyonel Tedaviler
Verapamil
Nikardipin
Klostridyum kollajenaz
İnterferon alfa 2b
Hiyalüronik asit
Botilinium toksin
Topikal Tedaviler
H-100 jel
Diğer Tedaviler
Traksiyon cihazı
Vakum cihazı
Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT)
Kombinasyonlar

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi sadece hastalığın kronik fazında yapılmaktadır (24). Cerrahi tedaviye karar verildiğinde ilk olarak hastanın ereksiyon işlevi sorgulanmalıdır. Hastanın eğer erektil disfonksiyonu (ED) mevcutsa ve ED tedavisine yanıt alınamıyorsa penil protez implantasyonu önerilmektedir. Peyronie hastalığında başlıca penil kısaltma ve uzatma başlıklarıyla birçok cerrahı teknik (Şekil 7) tanımlanmıştır (25).



Şekil 7. Peyronie hastalığında cerrahi tedavi algoritması (22)

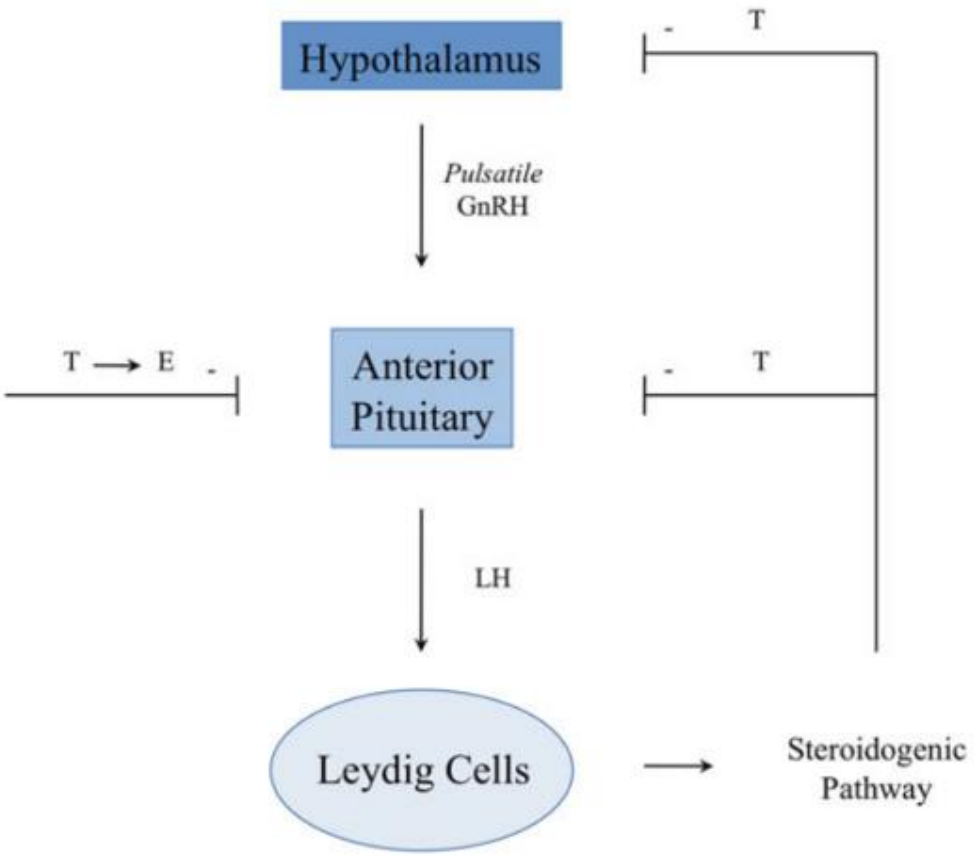
TESTOSTERON

Androjenler erkek üreme organlarının gelişiminde, erkek fertilitesinin korunmasında ve ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişiminde önemli rol oynarlar (26). Günlük yaklaşık 6-7 mg testosteron üretilir, testosteronun %95'i testislerde leydig hücrelerinden salgılanır. Dolaşımdaki testosteronun geri kalanından adrenal bezler sorumludur (27).

Leydig hücre gelişiminin ve fonksiyonunun üç dönem olarak incelenmesi önerilir. Neonatal dönemde leydig hücre sayısında artış gözlenir ve ikinci-üçüncü aylarda en yüksek seviyesine ulaşır bunu takiben testosteron seviyelerinde yükselme izlenir. Daha sonra prepubertal dönem başlar ve bir yaşından ergenliğe kadar en düşük testosteron seviyeleri izlenir (28,29). Pubertal fazda leydig hücrelerinde bir takım organel içi değişiklikler meydana gelir ve leydig hücreleri androjen biyosentezi için hazır hale gelirler (30).

Leydig hücrelerinde sentezlenen testosteron intersistiyel boşluktan panpiniform pleksus yoluyla venöz sisteme yayılır. Dolaşımdaki testosteronun %2'si serbest halde, %98'i plasma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Bağlı olarak bulunan testosteronun yaklaşık %54'ü albümine, %44'ü seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır (31).

Testosteron hedef dokularda 5 α redüktaz enzimi ile indirgenir. 5 α-redüktaz enziminin tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 adet izoformu bulunmuştur. Tip 1 5 α-redüktaz ağırlıklı olarak karaciğer ve somatik dokuda bulunurken tip 2 5 α-redüktaz enzimi daha çok prostat, epididimim, seminal vezikül ve genital deride bulunur (32). Leydig hücrelerinden testosteron salgılanması temel olarak hipotalamo hipofizer aks ile kontrol edilir. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofiz bezinden folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salgılanmasını uyarır. Hipofiz bezinden salgılanan LH testisteki leydig hücrelerini etkileyerek testosteron salınımını (Şekil 8) uyarır (33).



Şekil 8. Testosteron salınımın hormonsal kontrolü.

Yaşlanmayla beraber erkeklerde testosteron düzeylerinde azalma görülür. Hayatın dördüncü on yılından itibaren her yıl total testosteron %0,8 oranında düşmeye başlar. Bu şekilde görülen hipogonodizm tablosuna geç başlangıçlı hipogonodizm denilmektedir. Geç başlangıçlı hipogonodizm nedenleri arasında leydig hücre sayısında azalma ve SHBG miktarında artma gösterilmektedir (34). Androjenlerin yara iyileşmesini ve kolajen metabolizmasını iyi yönde etkilediği bilinmektedir. Androjenler özellikle anti inflamatuar etki göstererek kolajen metabolizması ve yara iyileşmesini etkilemektedir. Androjenlerin TGF-beta salgılanmasını engellediği de bilinmektedir (35,36).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

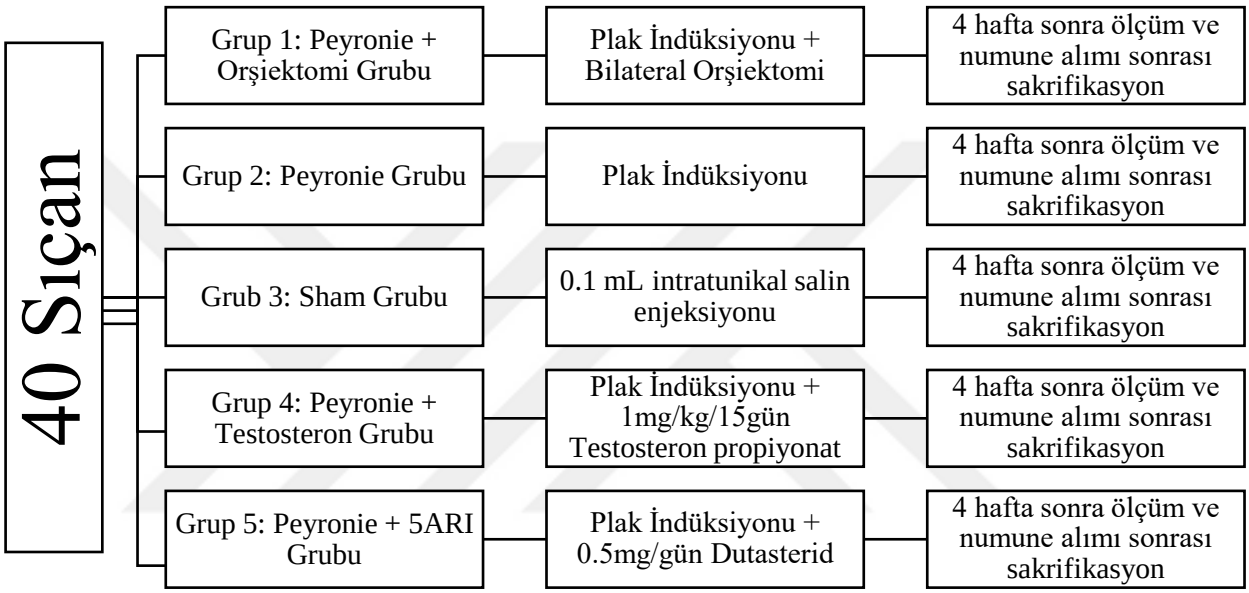
Sıçanlar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından temin edildi. Proje 22.06.2022 tarihinde onaya sunularak Ek-1'de yer alan TÜHDYEK-2022/24 protokol nolu etik kurul izni alındı. 40 adet sıçan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında oda sıcaklığında, 12 saat gece/gündüz siklüsüne sahip, sınırsız su ve standart sıçan yemine ulaşabildikleri fizyolojik kafeslerde muhafaza edildi.

Sıçanlar randomize olarak Peyronie + Orişektomi Grubu (Grup 1), Peyronie Grubu (Grup 2), Sham (Grup 3), Peyronie + Testosteron Grubu (Grup 4), Peyronie + Dutasterid (5-α redüktaz inhibitörü, 5ARI) (Grup 5) oluşturacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

Sıçanlara 1,2 ml ketamine (Ketalar, 50 mg/ml; Pfizer, Ann Arbor, MI) ve 0,8 ml xylazine (Rompun, 2%; Bayer Health Care, Pittsburgh, PA) ile genel anestezi uygulandı. Daha sonra 30 gauge iğne kullanılarak grup 3'ü oluşturan sıçanların tunika albunigelarına 0,2 ml salin (NaCl% 0,9), diğer sıçanların tunika albunigelarına 0,1 ml de 0.05 μg TGF-beta (Recombinant Rat TGFB1/TGF-beta 1 Protein (Active) Elabscience PKSR030419) ve 0,1 mL disodyum fosfat dihidrat %3 (Aethoxysklerol®%3) uygulandı (Şekil 9). Grup 1'i oluşturan sıçanlara eş zamanlı skrotal insizyon ile bilateral orşiektomi yapıldı (Şekil 10). Grup 5'ü oluşturan sıçanlara 5-alfa redüktaz inhibitörü (5-ARİ) olan dutasterid (Avodart, GSK, USA) 0.5mg/gün dozda oral gavajla 4 hafta boyunca verildi (Şekil 11). Grup 4'ü oluşturan sıçanlara 1mg/kg/15gün Testosteron propionat (SUSTANON®) ı.p. yolla uygulandı.

Sıçanlara plak indüksiyonu yapıldıktan 4 hafta sonra 1.2 mL ketamine ve 0.8 mL xylazine anestezisini takiben histopatolojik inceleme için penil doku eksizyonu yapıldı (Şekil 12). Sonrasında anestezi altındaki sıçanlar servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi.

Tablo 2. Sıçan gruplarının şematik gösterimi.





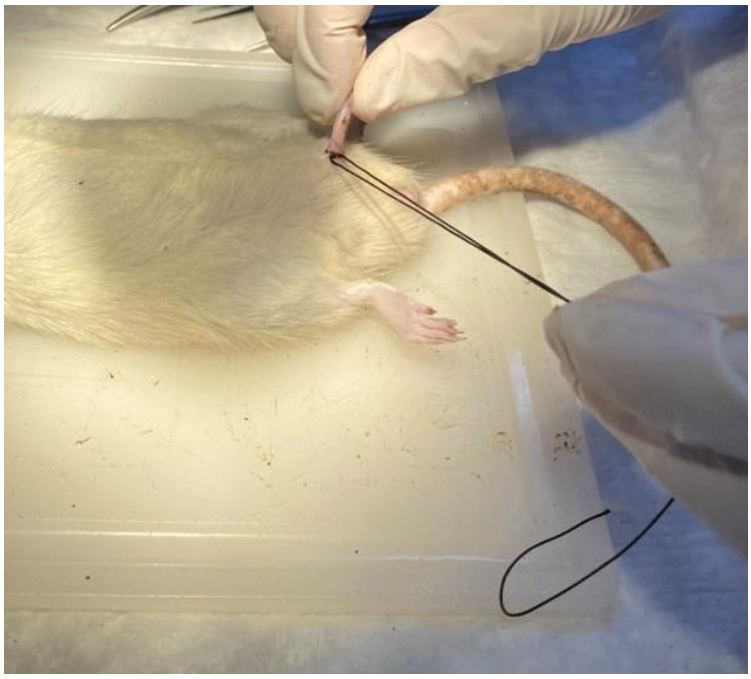
Şekil 9. Deneyin 1. Günü, sıçanların penislerine TGF-beta + disodyum fosfat dihidrat %3 enjeksiyonu işlemi.



Şekil 10. Deneyin 1. Günü, sıçanlara bilateral skrotal orşiektomi uygulanması



Şekil 11. Sıçanlara oral gavaj ile 0.5mg/gün Dutasterid verilmesi işlemi



Şekil 12. Penil dokuların eksize edilmesi

HİSTOPATOLOJİK İNCELEMEDE

Penil şaftın ortasından toplanan doku %10 formaldehitte 24 saat fikse edildikten sonra parafine gömüldü ve 5 um kesitler alındı.

Kavernoz dokuda, fibrozisi göstermek için Hematoksilen & Eozin (Sigma-Aldrich®) boyası ile ön değerlendirme yapıldı. Fibrozis skoru patolog E.T. tarafından 1 = Hafif, 2 = orta, 3 = yoğun olarak sınıflandırıldı.

Fibrozis oranını göstermek için Masson trikrom boyası (Sigma-Aldrich®) kullanılmıştır. Masson trikrom boyamada kolajen/düz kas oranı değerlendirildi. Ayrıca kolajen tiplerinin oranını değerlendirmek için dokular Picro-sirius kırmızısı (Polysciences, Inc. ®) ile boyandı ve tip 3 / tip 1 kolajen oranı belirlendi.

Polarize ışık mikroskobunda Picro-Sirius kırmızısı ile yapılan incelemede amaç tip 3 ve tip 1 kolajen liflerin ayrımını yapmaktır. Bu boyamada tip 3 kolajen lifleri yeşil, tip 1 kolajen lifleri ise sarı turuncu renkte görünmektedir. Çalışmamızda Tip 3 / Tip 1 kolajen lif oranı belirlenmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

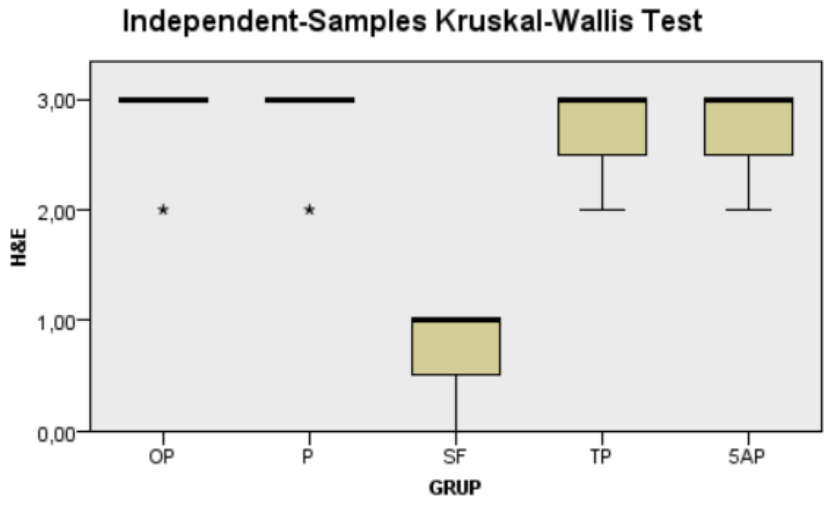
İstatistiksel analizler SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu One sample Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Değişkenler ortalama ve standart deviasyon (Ort ± SD) ile gösterildi. İstatistiksel analiz için Kruskal-Wallis ve ki-kare testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi sonucu anlamlı bulunan gruplar için ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

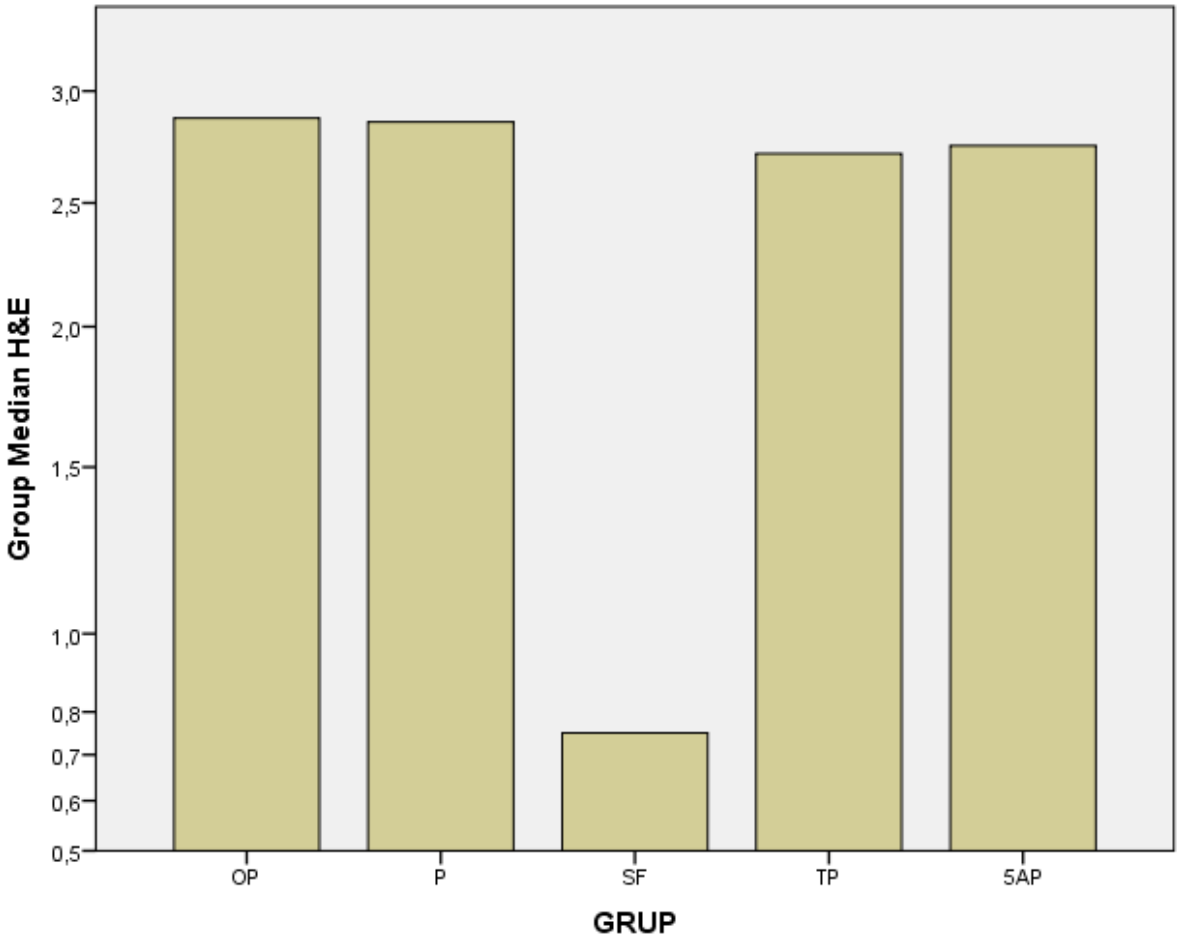
Histopatolojik inceleme sonucu hematoksilen eozin boyama (H&E) ile değerlendirilen fibrozis oranları grup 1 de 2,87 ± 0,35, grup 2 de 2,85 ± 0,37, grup 3 de 0,75 ± 0,46, grup 4 de 2,71 ± 0,48, grup 5 de 2,75 ± 0,46 olarak bulunmuştur. (Tablo 3) Gruplar arasında fibrozis oranları istatiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (Şekil 13) Kontrol grubu dışında kalan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Şekil 14)

Tablo 3. Penil dokuların H&E boyası ile fibrozis skorlarının değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Hafif	0	0	8	0	0
Orta	1	1	0	3	2
Yoğun	7	7	0	5	6

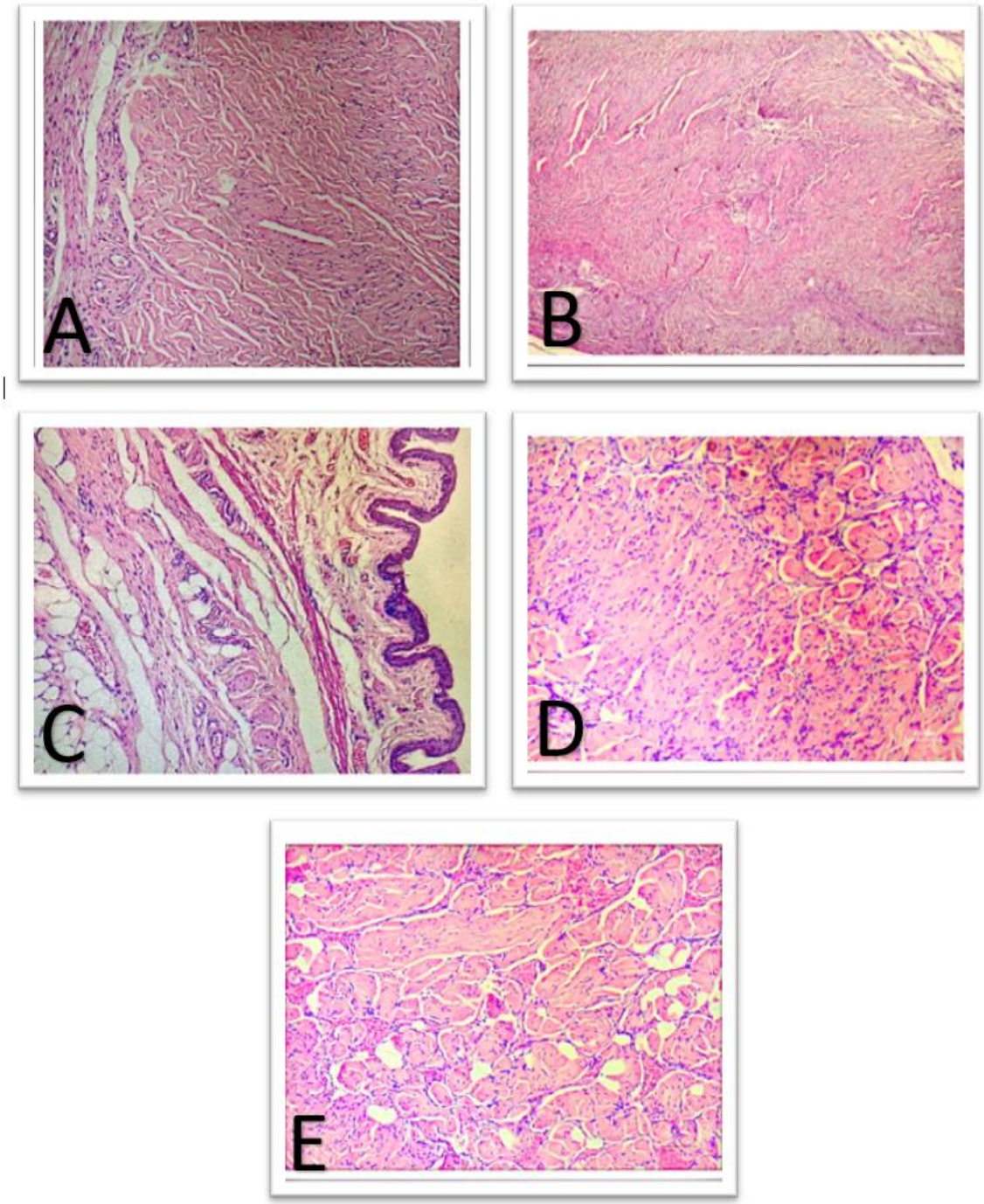


Şekil 13. Gruplar arası fibrozis skorlarının gösterilmesi. (p<*0,0001)*



Şekil 14. H&E ile fibrozis skorlarının grafiği.

Orşiektomi+peyronie / peyronie	**p=0,95 Mann-Whitney U Test**
Orşiektomi+peyronie / testosteron+peyronie	**p=0,61 Mann-Whitney U Test**
Orşiektomi+peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,72 Mann-Whitney U Test**
Peyronie / testosteron+peyronie	**p=0,71 Mann-Whitney U Test**
Peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,77 Mann-Whitney U Test**
Testosteron+peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,95 Mann-Whitney U Test**

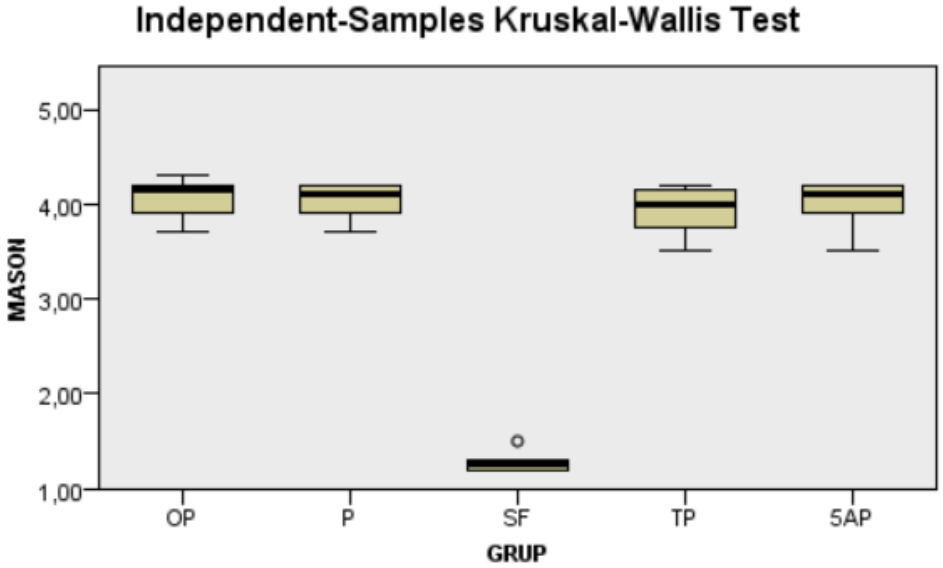


Şekil 15. H&E boyama ile 5 gruptaki fibrozis karşılaştırılması A.orşiektomi+peyronie grubu, B.peyronie grubu, C.sham grubu, D.testosteron+peyronie grubu, E.5-ari+peyronie grubu

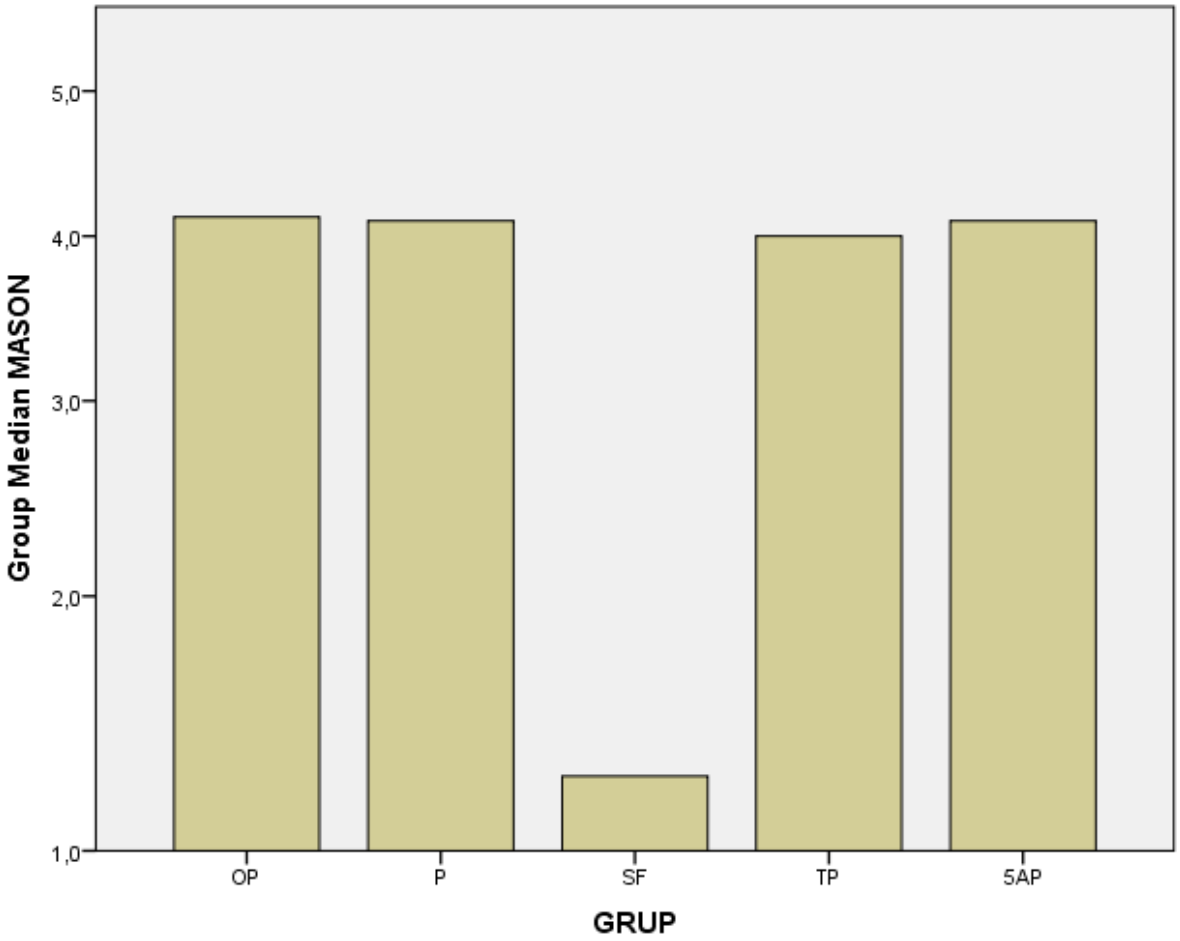
Kolajen düz kas oranı masson trikrom boyası ile değerlendirilmiştir. Grup 1 de 4,06 ± 0,21, grup 2 de 4,02 ± 0,20, grup 3 de 1,27 ± 0,10, grup 4 de 3,92 ± 0,26, grup 5 de 4,01 ± 0,24 olarak bulunmuştur. (Tablo 4) Grupların düz kas kolajen oranları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (Şekil 16) Kontrol grubu dışında kalan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Şekil 17)

Tablo 4: Masson-Trikrom boyama ile düz kas/kolajen oranları.

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Grup 4**	**Grup 5**
Düz kas/Kolajen	4,06 ± 0,21	4,02 ± 0,20	1,27 ± 0,10	3,92 ± 0,26	4,01 ± 0,24

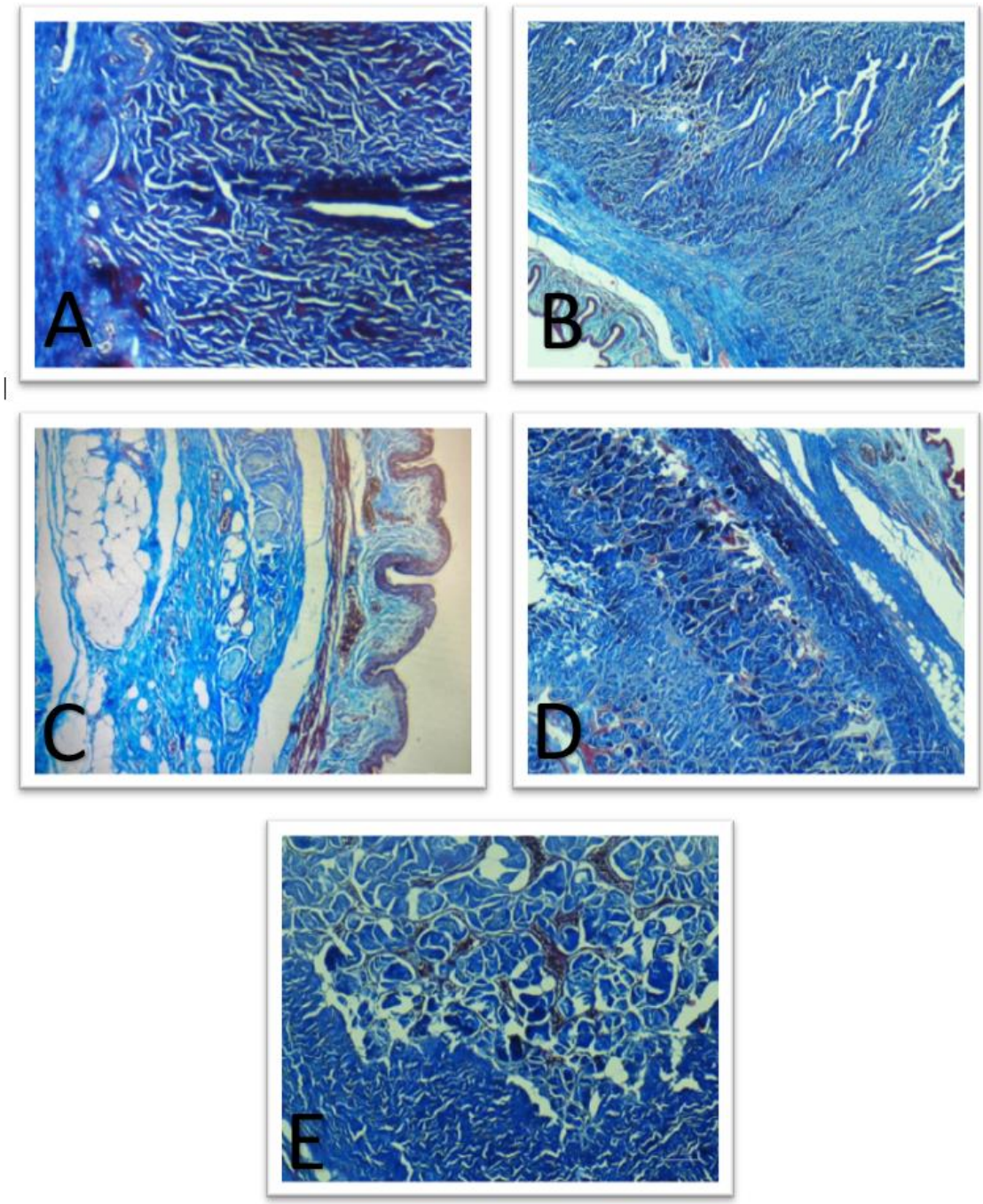


Şekil 16. Gruplar arası düz kas/kolajen oranlarının gösterilmesi. (p<*0,0001)*



Şekil 17. Masson trikrom boyama ile düz kas/kolajen oranlarının grafiği.

Orşiektomi+peyronie / peyronie	**p=0,69 Mann-Whitney U Test**
Orşiektomi+peyronie / testosteron+peyronie	**p=0,33 Mann-Whitney U Test**
Orşiektomi+peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,64 Mann-Whitney U Test**
Peyronie / testosteron+peyronie	**p=0,53 Mann-Whitney U Test**
Peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,95 Mann-Whitney U Test**
Testosteron+peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,53 Mann-Whitney U Test**

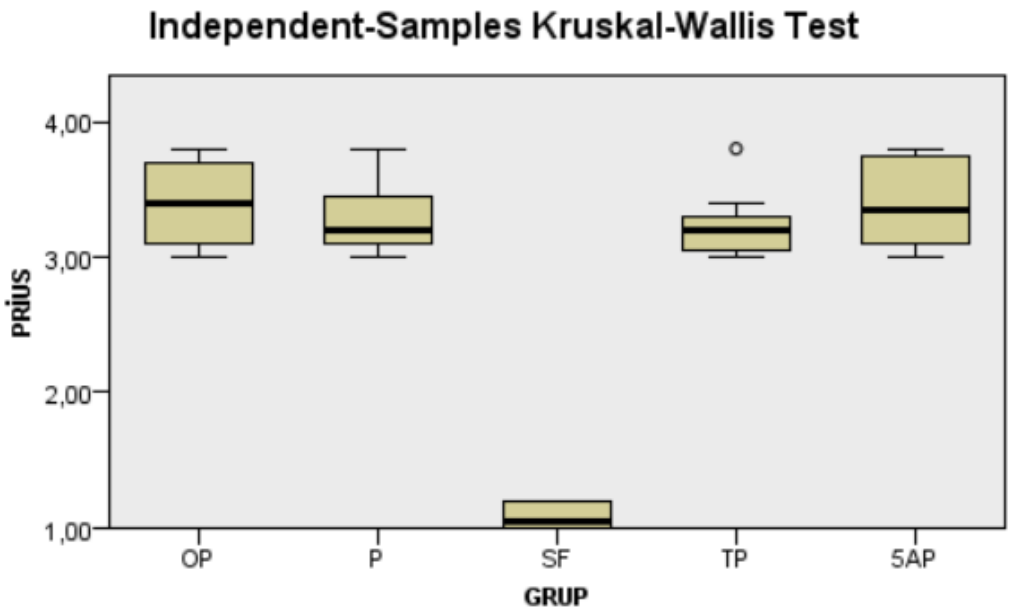


Şekil 18. Masson Trikrom boyama ile kolajen / düz kas oranlarının incelenmesi A.orşiektomi+peyronie grubu, B.peyronie grubu, C.sham grubu, D.testosteron+peyronie grubu, E.5-ari+peyronie grubu.

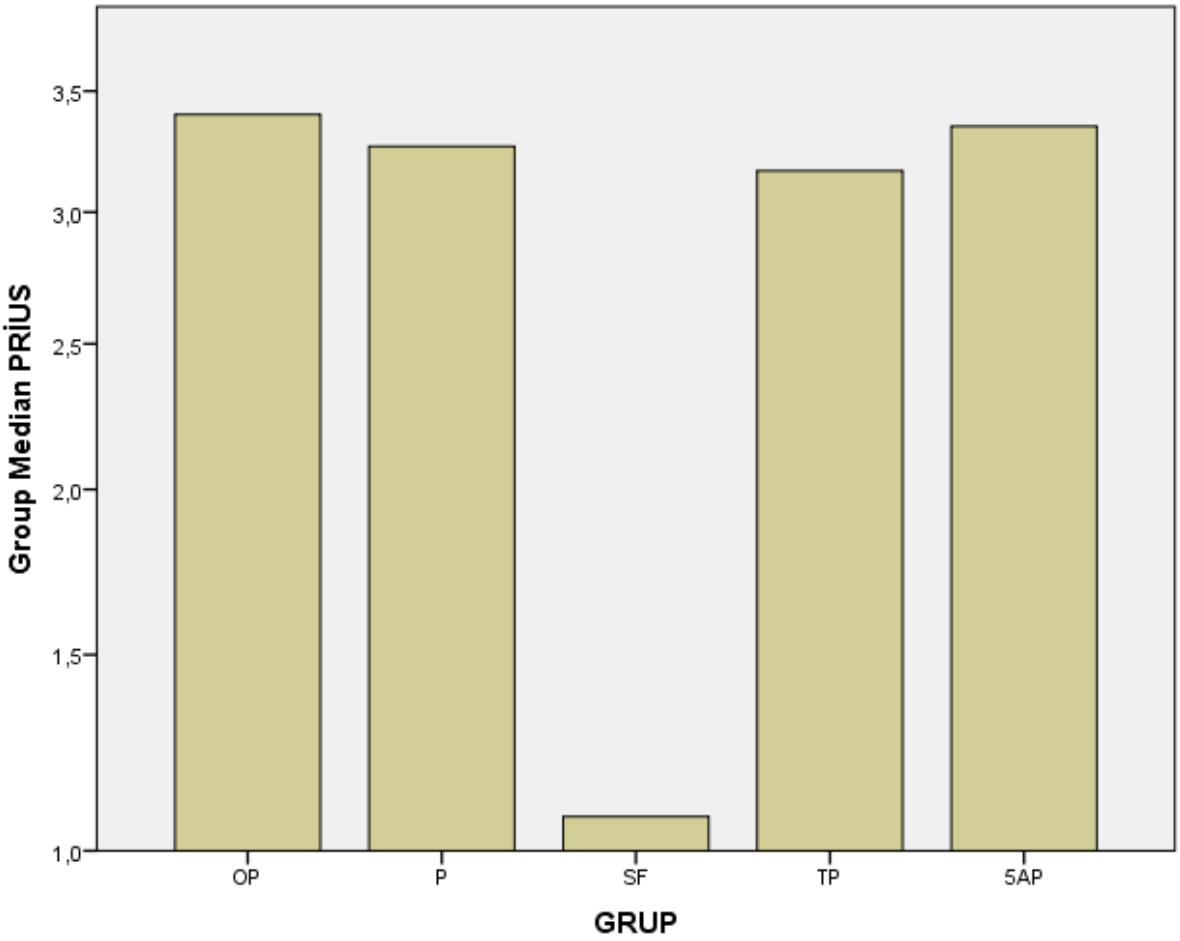
Kolajen 3/Kolajen 1 oranın değerlendirilmesi için picro-sirius kırmızısı kullanılarak polarize ışık altında yapılan incelemede, kolajen tip3 / tip1 oranları Grup 1 de 3,40 ± 0,33, grup 2 de 3,30 ± 0,28, grup 3 de 1,08 ± 0,99, grup 4 de 3,24 ± 0,28, grup 5 de 3,40 ± 0,33 olarak bulunmuştur. (Tablo 5) Grupların kolajen tip3 / tip1 oranları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (Şekil 19) Kontrol grubu dışında kalan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Şekil 20)

Tablo 5. Picro-sirius kırmızısı boyama ile kolajen tip3 / tip1 oranları.

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Grup 4**	**Grup 5**
Kolajen Tip 3/ Tip1	3,40 ± 0,33	3,30 ± 0,28	1,08 ± 0,99	3,24 ± 0,28	3,40 ± 0,33

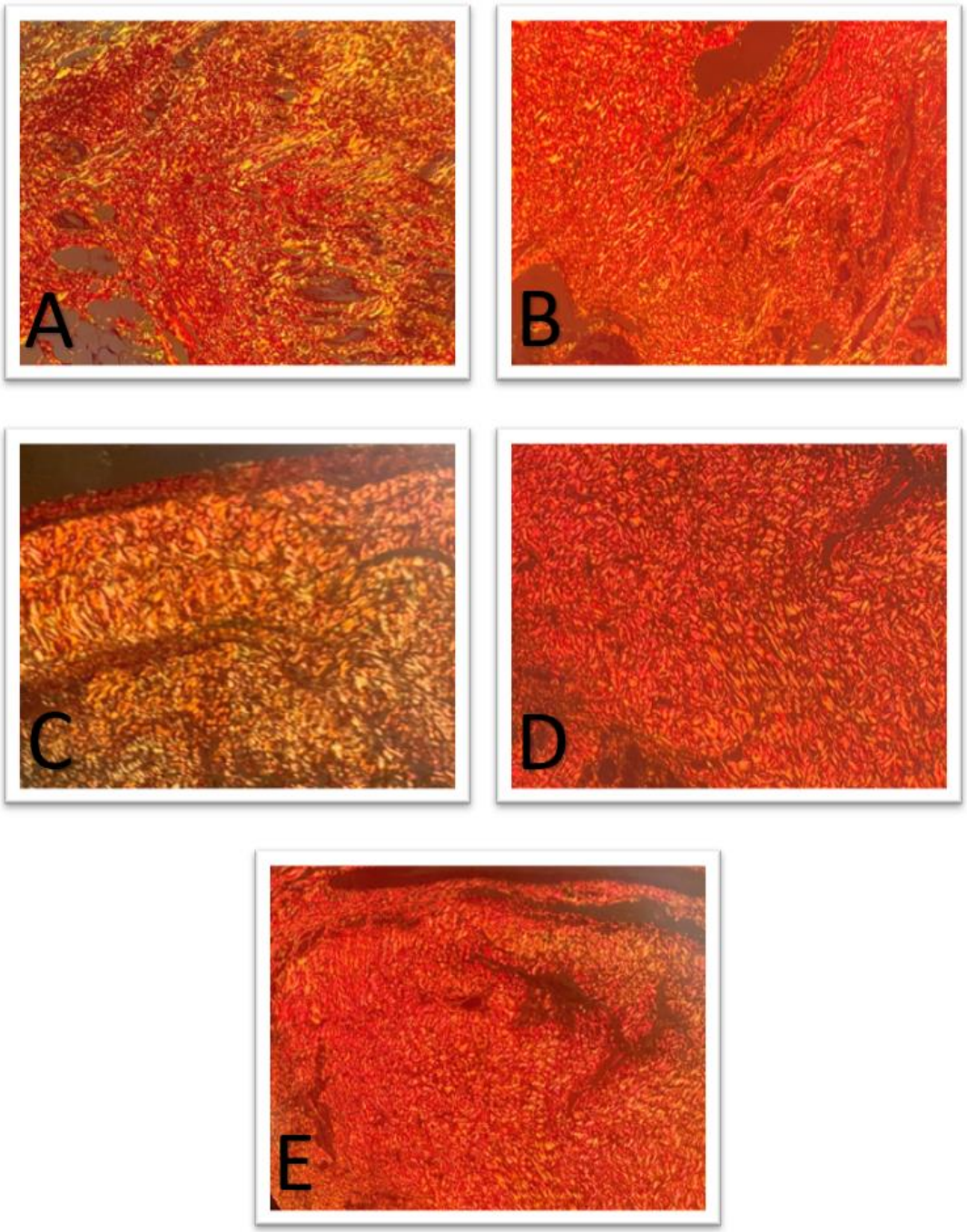


Şekil 19. Gruplar arası kolajen tip 3 / tip 1 oranlarının gösterilmesi. (p<*0,0001)*



Şekil 20. Picro-sirius kırmızısı boyama ile kolajen tip3 / tip1 oranlarının grafiği.

Orşiektomi+peyronie / peyronie	**p=0,61 Mann-Whitney U Test**
Orşiektomi+peyronie / testosteron+peyronie	**p=0,46 Mann-Whitney U Test**
Orşiektomi+peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,95 Mann-Whitney U Test**
Peyronie / testosteron+peyronie	**p=0,71 Mann-Whitney U Test**
Peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,61 Mann-Whitney U Test**
Testosteron+peyronie / 5-ari+peyronie	**p=0,39 Mann-Whitney U Test**



Şekil 21. Polarize ışık altında Picro-sirius kırmızısı ile tip III /tip kolajen oranı incelemesi A.orşiektomi+peyronie grubu, B.peyronie grubu, C.sham grubu, D.testosteron+peyronie grubu, E.5-ari+peyronie grubu.

TARTIŞMA

Peyronie hastalığında tunika albugineanın fibrozisi hastalığın temel patogenezini oluşturmaktadır. Günümüzde en çok kabul gören teori travma sonrası yara iyileşmesini tetikleyen mekanizmaların devreye girmesi ve tunika albugineada fibrozis oluşmasıdır. Peyronie hastalığı ile tunika albugineanın anatomisinde ciddi şekilde değişiklikler meydana gelir ve fibrotik bir doku oluşur.

TGF-betanın skar ve fibrozis oluşturmasında rolünün anlaşılmasını takiben 1990 yılında Anscher ve arkadaşları sıçanlarla yaptıkları bir çalışmada radyasyon hasarı oluşturulmuş karaciğer dokusunda TGF-beta miktarında artış olduğunu ve ayrıca sıçan karaciğerinde TGF-beta enjeksiyonu ile fibrotik bir reaksiyon başladığını göstermişlerdir. (37) 1991 yılında Kelley ve arkadaşları sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada akciğer hasarı oluşturduktan sonra oluşan fibrozis dokusunda TGF-beta miktarında artış olduğunu göstermişlerdir. (38)

Bu gelişmeler üzerine 1997 yılında El-sakka ve arkadaşları insan tunika albuginea dokusunda yaptıkları bir çalışmada Peyronie hastalarının tunika albuginealarındaki TGF-beta miktarının kontrol grubuna oranla istatiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada fibrozisin sadece plak alanında değil çevre dokularda da olduğunu göstermişlerdir. (39) TGF-beta ve Peyronie hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren bu çalışmadan sonra yine El-sakka ve arkadaşları 1997 yılında TGF-beta benzeri bir madde olan sitomodulini sıçan tunika albuginelarına enjekte etmişlerdir. Daha sonra sitomodulin enjeksiyonu yapılan sıçanlar üç gruba ayrılarak üçüncü gün, ikinci hafta ve altıncı haftada sakrifiye edilmişlerdir. Kontrol grubu ile yapılan histopatolojik karşılaştırmalarda ikinci haftada tunika albugineada fibrozis geliştiği ve Peyronie modelinin oluştuğunu göstermişlerdir. (40)

2013 yılında Chug ve arkadaşları TGF-beta ile Peyronie modeli oluştururken TGF-beta ve disodyum fosfat dihidrat enjeksiyonunu sıçan tunika albuginelarına beraber uygulamışlardır, böylece iki hafta daha erken fibrozis elde etmişlerdir.

Chug ve arkadaşları bu çalışmalarında başarılı bir şekilde fibrozis modeli oluşturmuşlardır daha sonra sakrifiye edilen tunika albuginea dokusu hematoksilen eozin ve masson trikrom boyası kullanılarak histopatolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Chug ve arkadaşları bu çalışmamalarında fibrozis oluşturulan sıçan tunika albuginelarına verapamil enjekte etmişlerdir ve fibrozisin gerilediğini göstermişleridir. (41)

Bu çalışmada sıçanlara Peyronie modeli oluştururken TGF-beta ile %3 disodyum fosfat dihidrat enjeksiyonunu beraber uyguladık böylece iki hafta daha erken fibrozis elde edildi.

Penisin tunika albunigeasına TGF-beta enjeksiyonu yapılarak sıçanlarda Peyronie modeli oluşturulmasının tanımlanmasını takiben yapılan birçok çalışmada kontrol grubuna kıyasla başarılı bir şekilde Peyronie modeli elde edilmiştir. (42-48)

Penisin tunika albunigea tabakasına TGF-beta enjeksiyonu yapılarak başarılı bir şekilde fibrozis oluşturulan ve tedavi grubuyla fibrozis skorlarının karşılaştırıldıkları çalışmalara bakılacak olursa; Kaya ve arkadaşları 2017 yılında bir kemoterapötik ajan olan aynı zamanda da anti fibrotik aktivitesi tanımlanmış bir molekül olan mitomisin c'nin peyronie hastalığının tedavisindeki rolünü araştırmışlardır. Fibrozisin tanımlanmasında bizim gibi hematoksilen eozin boyama, düz kas kolajen oranının gösterilmesinde bizim gibi masson trikrom boyama ile histopatolojik inceleme yapmışlardır, ayrıca histopatolojik incelemede verhoeff gieson boyası kullanarak elastik liflerin miktarını da değerlendirmişlerdir. Mitomisin c uygulanan grupta fibrozis oranının, elastik liflerdeki azalmanın ve düz kas miktarındaki azalmanın hastalık grubuna göre istatiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğunu göstermişlerdir. (49)

Kadıoğlu ve arkadaşları 2012 yılında bir proteoglikan olan ve daha önce anti fibrotik rolü gösterilmiş olan dekorin proteinin peyronie hastalığının tedavisindeki rolünü göstermişlerdir. TGF-beta ile sıçanlarda Peyronie modeli oluşturulduktan sonra sakrifiye edilen dokular hematoksilen eozin boyası kullanılarak histopatolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Kadıoğlu ve arkadaşları çalışmalarında aynı zamanda erektil disfonksiyonu değerlendirmişlerdir ve dekorin uygulanan grupta maksimal intrakavernozal basınç daha yüksek, fibrozisin ise daha düşük olduğunu göstermişlerdir. (50)

Çulha ve arkadaşları sıçanlarda TGF-beta kullanarak oluşturdukları peyronie modelinde plateletten zengin plazmanın (PRP) peyronie hastalığının tedavisindeki rolünü araştırmışlardır. Sakrifikasyondan sonra yapılan histopatolojik incelemede hematoksilen eozin boyama ile

fibrozis, mason trikrom boyama ile düz kas / kolajen oranı, picro-sirius boyama ile kolajen 3 / kolajen 1 oranını değerlendirmişlerdir. Sham grubuyla yapılan karşılaştırmada başarılı bir şekilde fibrozis elde etmişlerdir fakat peyronie modeli oluşturulan grupların histopatolojik incelemesinde farklılık saptanmamıştır. (51)

Peyronie hastalığının en sık görüldüğü yaş grubu 50-60 yaş aralığıdır, bu yaş aralığı aynı zamanda geç başlangıçlı hipogonodizminde ortaya çıktığı yaş grubudur. (52,53) Testosteron anti inflamatuar özelliklere sahiptir ve kolajen metabolizmasını düzenler, düşük testosteron seviyeleri ile kelloid gelişimi arasında pozitif ilişki olduğu daha önce gösterilmiştir. (54) Qi ve arkadaşları testosteronun fibrozis modülatörü olan TGF-beta salınımını engellediğini göstermişlerdir. (55)

Testosteron ve peyronie hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. (56-60) İlk olarak El-Sakka ve arkadaşları peyronie hastalığı prevalansını araştırırken inceledikleri popülasyonda testosteron düzeylerini de karşılaştırmışlardır, peyronie hastalığı ve testosteron düzeyleri arasında bağlantı bulamamışlardır. (61) Ağrı, plak boyutu, kalsifikasyon varlığı, eğrilik derecesi gibi semptomları skorlayarak testosteron seviyeleri ile peyronie hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda mevcuttur.

Moreno ve arkadaşları 121 peyronie hastası ile yaptıkları çalışmada hipogonodizm oranlarının normal popülasyona oranla peyronie hastalarında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hipogonodal peyronie hastalarında eğrilik derecesinin daha fazla olduğunu, plak boyutunda ise farklılık olmadığını göstermişlerdir. (57)

Matushito ve arkadaşları 12 ay boyunca aralıklı olarak testosteron ölçümü yapılan 138 peyronie hastasında eğrilik derecelerini karşılaştırmışlardır, eğrilik derecesinin testosteron seviyeleri ile orantılı olmadığını göstermişlerdir. (62) Nam ve arkadaşları benzer şekilde tasarladıkları çalışmalarında hipogonodal grup aleyhine eğrilik derecesi ve plak boyutunda istatiksel anlamlı olarak farklılık göstermişlerdir. (63) Yine aynı şekilde tasarlanan benzer bir çalışmada ise Kirby ve arkadaşları eğrilik derecesi ve plak boyutunun testosteron seviyeleri ile bağlantılı olmadığını göstermişlerdir. (64)

Cavallini ve arkadaşları peyronie hastalarını testosteron düzeylerine göre gruplara ayırarak yaptıkları çalışmalarında eğrilik derecesi ve ağrı skorlarında hipogonodal ve ögonodal gruplar arasında farklılık olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca Cavallini ve arkadaşları hipogonodal peyronie hastalarını iki gruba ayırarak bir gruba sadece intralezyonel verapamil, diğer gruba intralezyonel verapamil ve testosteron replasman tedavisini (TRT) beraber

uygulamışlardır. Plak boyutu ve eğrilik derecesi TRT uygulanan grup lehine istatiksel anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. (58)

Hipogonodizm ile peyronie hastalığı arasında yakın bir ilişki var gibi görülse de bu literatürde her zaman doğrulanamamıştır. Bu çalışmada literatürdeki peyronie hastalığı ve testosteron seviyesi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk histopatolojik araştırma yapıldı. Bu çalışmada testosteron seviyesi ile peyronie hastalığının histopatolojik bulguları arasında ilişki olmadığı gösterildi. Ayrıca Cavallini ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın üçüncü kısmı olan TRT ile peyronie hastalığının tedavisinin daha etkin yapılabildiği bulgusu dikkat çekmektedir. Bu konu üzerinde daha fazla çalışma yapılması verapamil harici tedavi seçenekleri ile de hipotez kurulması gerektiği düşünülmektedir.

Testosteron ve peyronie hastalığı arasındaki ilişkinin ortaya konulması için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir. Bu çalışmaların geniş hasta gruplarında iyi standardize edilerek tasarlanması bu konu hakkında literatüre daha fazla bilgi sağlayabilir. Deney hayvanı kullanarak yapılan bu çalışmanın kısıtlamaları; moleküler analiz yapılamaması, biyokimyasal çalışma yapılamaması ve sıçanların ereksiyon kapasitelerinin değerlendirilememesidir.

SONUÇLAR

Peyronie plak indüksiyonu yapılan sıçanlarda testosteronun etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

1. 0,5 mikrogram TGF-beta ve disodyum fosfat dihidrat %3 kullanılarak başarılı bir şekilde peyronie hastalık modeli oluşturuldu.
2. Orişektomi yapılarak kastre edilen ve 5-ARİ verilerek testosteronun aktif formu olan dihidrotestosteronun inhibe edildiği gruplarda hematoksilen eozin boyama ile fibrozis, masson trikrom boyama ile düz kas/kolajen oranı, picro-sirius boyama ile kolajen 3 / kolajen 1 oranı histopatolojik olarak incelendi, hastalığın bulgularında farklılık olmadığı gösterildi.
3. İntraperitoneal testosteron enjeksiyonu uygulanan grupta hematoksilen eozin boyama ile fibrozis, masson trikrom boyama ile düz kas/kolajen oranı, picro-sirius boyama ile kolajen 3/kolajen 1 oranı histopatolojik olarak incelendi, hastalığın bulgularında farklılık olmadığı gösterildi.

ÖZET

Peyronie hastalığı ve hipogonodizm arasında doğrusal bir ilişki olduğu kabul edilmekle beraber literatürde değişken sonuçlara sahip birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada bu konuda yapılan ilk histopatolojik çalışma ile literatüre katkıda bulunulması amaçlandı.

Bu çalışmada 40 adet 3 aylık Sprague-dawley cinsi erkek sıçanı randomize olarak beş ayrı gruba ayrıldı. Dört grupta intratunikal Transforming Growth Factor-beta ve disodyum fosfat dihidrat %3 enjeksiyonu yaparak peyronie modeli oluşturuldu. Bir grupta ise intratunikal serum fizyolojik enjeksiyonu uygulandı.

Peyronie hastalık modeli oluşturulan gruplarda bir grup kontrol grubu olarak kullanıldı, diğer gruplarda ise birinci grupta orişektomi yapılarak kastrasyon sağlandı. İkinci grup peyronie hastalık modeli oluşturulan kontrol grubuydu. Üçüncü grup intratunikal serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan gruptu. Dördüncü grupta intraperitoneal testosteron enjeksiyonu uygulandı. Beşinci grupta oral gavajla günlük 0.5 mg 5-alfa redüktaz inhibitörü uygulanarak testosteronun aktif formu olan dihidrotestosteron inhibisyonu sağlandı.

30 günlük takip sonunda sıçanlar genel anestezi 1.2 mL ketamine ve 0.8 mL xylazine anestezisini takiben histopatolojik inceleme için penil doku eksizyonu yapıldı. Sonrasında anestezi altındaki sıçanlar servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi. Penil dokular Patoloji Anabilim Dalında histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Hematoksilen eozin boyama ile fibrozis, masson trikrom boyama ile düz kas/kolajen oranı, picro-sirius boyama ile kolajen 3 / kolajen 1 oranı değerlendirildi.

Serum fizyolojik uygulanan grup harici diğer dört grupta peyronie hastalık modeli oluşurken bu grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırılmalarında incelenen parametrelerde farklılık olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Peyronie hastalığı, hipogonodizm, testosteron, tgf-beta

EFFECT OF ANDROGEN IN PEYRONIE PLAQUE INDUCTION RATS

SUMMARY

A linear relationship between Peyronie's disease and hypogonadism has been shown, and there are many studies in the literature with variable results. In this study, it was aimed to contribute to the literature with the first histopathological study on this subject.

In this study, 40 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into five separate groups, each consisting of 3-month-old rats. In four groups, Peyronie's disease model was created by intratunical injection of Transforming Growth Faktor-beta and 3% disodium phosphate dihydrate. In one group, intratunical injection of saline was administered as a control.

Among the groups in which Peyronie's disease model was created, one group served as a control group, while in the other groups, orchiectomy was performed to induce castration. The second group was the control group with the Peyronie's disease model. The third group received intratunical injection of saline. In the fourth group, intraperitoneal injection of testosterone was administered. In the fifth group, inhibition of dihydrotestosterone, the active form of testosterone, was achieved by daily oral gavage of 0.5 mg 5-Alpha Reductase Inhibitors.

After a 30-day follow-up period, the rats underwent penile tissue excision for histopathological examination under general anesthesia using 1.2 mL ketamine and 0.8 mL xylazine anesthesia. Subsequently, the anesthetized rats were sacrificed by cervical dislocation. The penile tissues were subjected to histopathological examination in the Department of Pathology. Fibrosis was evaluated using hematoxylin-eosin staining, smooth muscle/collagen

ratio was evaluated using Masson's trichrome staining, and collagen 3/collagen 1 ratio was evaluated using picro-sirius red staining.

In the groups where saline was administered, there were no differences in the evaluated parameters compared to the other four groups where the Peyronie's disease model was created.

Keywords: Peyronie's disease, hypogonadism, testosterone, TGF-beta

KAYNAKLAR

1. Kadioglu A, Dincer M, Salabas E, Culha MG, Akdere H, Cilesiz NC. A Population-Based Study of Peyronie's Disease in Turkey: Prevalence and Related Comorbidities. Sex Med 2020;8(4):679-85.

2. Stuntz M, Perlaky A, des Vignes F, Kyriakides T, Glass D. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. PLoS One. 016;11(2):e0150157.

3. Jarow JP, Lowe FC. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol 1997;158(4):1388-90.

4. Schneider D, Afyouni AS, Yafi FA. Peyronie's Disease and Testosterone: A Narrative Review. Androgens: Clin Res Therapeut 2022;3(1):105-12.

5. Moreno SA, Morgentaler A. Testosterone deficiency and Peyronie's disease: pilot data suggesting a significant relationship. J Sex Med 2009;6(6):1729-35.

6. Quartey JKM. Anatomy and Blood Supply of the Urethra and Penis. In: Schreiter F, Jordan GH, editors. Urethral Reconstructive Surgery. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 11-7.

7. Devine CJ, Jr., Somers KD, Jordan SG, Schlossberg SM. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. J Urol 1997;157(1):285-90.

8. Musitelli S, Bossi M, Jallous H. A brief historical survey of "Peyronie's disease". J Sex Med 2008;5(7):1737-46.

9. Lawrence C. Daniel De Moulin, A history of surgery, with emphasis on the Netherlands, Dordrecht Boston and Lancaster, Martinus Nijdhoff, 1988, 8vo, pp. xxiii, 408, illus., [no price stated]. Medical History 2012;32(3):346-7.

10. Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. J Urol 1990;144(6):1376-9.

11. Pavone C, D'Amato F, Dispensa N, Torretta F, Magno C. Smoking, diabetes, blood hypertension: possible etiologic role for Peyronie's disease? Analysis in 279 patients with a control group in Sicily. Arch Ital Urol Androl 2015;87(1):20-4.

12. Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F, Nucci G, Sasso F. A Case-control study on risk factors for peyronie's disease. J Clin Epidemiol 1998;51(6):511-5.

13. Sharma KL, Alom M, Trost L. The Etiology of Peyronie's Disease: Pathogenesis and Genetic Contributions. Sex Med Rev 2020;8(2):314-23.

14. Smith BH. Peyronie's disease. American journal of clinical pathology. 1966;45(6):670-8.

15. Lopez JA, Jarow JP. Penile vascular evaluation of men with Peyronie's disease. J Urol 1993;149(1):53-5.

16. El-Sakka AI, Salabas E, Dincer M, Kadioglu A. The pathophysiology of Peyronie's disease. Arab J Urol 2013;11(3):272-7.

17. Desanctis PN, Furey CA, Jr. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. J Urol 1967;97(1):114-6.

18. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair. J Clin İnvestigat 1992;90(1):1-7.

19. Akkus E, Carrier S, Baba K, Hsu GL, Padma-Nathan H, Nunes L, et al. Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence. British J Urol 1997;79(1):47-53.

20. Vande Berg JS, Devine CJ, Jr., Horton CE, Somers KD, Wright GL, Jr., Leffell MS, et al. Mechanisms of calcification in Peyronie's disease. J Urol 1982;127(1):52-4.

21. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, Faraday MM, Hâkim LS, Heidelbaugh JJ, et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. J Urol 2015;194(3):745-53.

22. Bella AJ, Lee JC, Grober ED, Carrier S, Benard F, Brock GB. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2018;12(5):197-209.

23. Dahm P, Jung JH, Bodie J. Moving from Consensus- to Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Peyronie's Disease. J Sex Med 2017;14(1):170-1.

24. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. J Sex Med 2010;7(7):2359-74.

25. Chung E, Ralph D, Kagioglu A, Garaffa G, Shamsodini A, Bivalacqua T, et al. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. J Sex Med. 2016;13(6):905-23.

26. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. J Urol 2001;165(2):371-3.

27. Petersen PM, Seierøe K, Pakkenberg BJ. The total number of Leydig and Sertoli cells in the testes of men across various age groups–a stereological study. J Anat 2015;226(2):175-9.

28. Lejeune H, Habert R, Saez JM. Origin, proliferation and differentiation of Leydig cells. J Mol Endocrinol 1998;20(1):1-25.

29. Nistal M, Paniagua R, Regadera J, Santamarìa L, Amat P. A quantitative morphological study of human Leydig cells from birth to adulthood. Cell Tissue Res 1986;246(2):229-36.

30. Ye L, Li X, Li L, Chen H, Ge R-s. Insights into the development of the adult leydig cell lineage from stem leydig cells. Frontiers Physiol 2017;8:430.

31. Mendel CM. The free hormone hypothesis. Distinction from the free hormone transport hypothesis. J Androl 1992;13(2):107-16.

32. Imperato-McGinley J, Binienda Z, Arthur A, Mininberg DT, Vaughan ED, Jr., Quimby FW. The development of a male pseudohermaphroditic rat using an inhibitor of the enzyme 5 alpha-reductase. Endocrinology 1985;116(2):807-12.

33. Hayes FJ, Crowley WF, Jr. Gonadotropin pulsations across development. Hormone Res 1998;49(3-4):163-8.

34. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metabol 2002;87(2):589-98.

35. Can O, Ozbir S, Atalay H, Cakir S, Culha M, Canat L. The relationship between testosterone levels and peyronie's disease. Andrologia.2020;52.

36. Qi W, Gao S, Wang Z. Transcriptional regulation of the TGF-beta1 promoter by androgen receptor. Biochem J 2008;416(3):453-62.

37. Anscher MS, Crocker IR, Jirtle RL. Transforming growth factor-beta 1 expression in irradiated liver. Radiation Res 1990;122(1):77-85.

38. Khalil N, Bereznay O, Sporn M, Greenberg AH. Macrophage production of transforming growth factor beta and fibroblast collagen synthesis in chronic pulmonary inflammation. J Experimental Med 1989;170(3):727-37.

39. 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(4):1391-4.

40. El-Sakka AI, Hassoba HM, Chui RM, Bhatnagar RS, Dahiya R, Lue TF. An animal model of Peyronie's-like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. J Urol.1997;158(6):2284-90.

41. Chung E, Garcia F, Young LD, Solomon M, Brock GB. A comparative study of the efficacy of intralesional verapamil versus normal saline injection in a novel Peyronie disease animal model: assessment of immunohistopathological changes and erectile function outcome. J Urol 2013;189(1):380-4.

42. Yang Q, Chen W, Han D, Zhang C, Xie Y, Sun X, et al. Intratunical injection of human urine-derived stem cells derived exosomes prevents fibrosis and improves erectile function in a rat model of Peyronie's disease. Andrologia 2020;52(11):e13831.

43. Bivalacqua TJ, Champion HC, Leungwattanakij S, Yang DY, Hyun JS, Abdel-Mageed AB, et al. Evaluation of nitric oxide synthase and arginase in the induction of a Peyronie's-like condition in the rat. J Androl 2001;22(3):497-506.

44. Castiglione F, Hedlund P, Weyne E, Hakim L, Montorsi F, Salonia A, et al. Intratunical injection of stromal vascular fraction prevents fibrosis in a rat model of Peyronie's disease. BJU İnt 2019;124(2):342-8.

45. Cho MC, Song WH, Paick JS. Suppression of Cavernosal Fibrosis in a Rat Model. Sex Med Rev 2018;6(4):572-82.

46. Wang W, Ding W, Zhang X, Wu S, Yu T, Cui X, et al. Intratunical injection of rat-derived bone marrow mesenchymal stem cells prevents fibrosis and is associated with increased Smad7 expression in a rat model of Peyronie's disease. Stem Cell Res Therap 2022;13(1):390.

47. Gokce A, Abd Elmageed ZY, Lasker GF, Bouljihad M, Kim H, Trost LW, et al. Adipose tissue-derived stem cell therapy for prevention and treatment of erectile dysfunction in a rat model of Peyronie's disease. Andrology 2014;2(2):244-51.

48. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Experimental models of Peyronie's disease. Implications for new therapies. J Sex Med 2009;6(2):303-13.

49. Kaya E, Kibar Y, Yilmaz S, Ozcan A, Kopru B, Ebiloglu T, et al. The histopathological effects of intracavernosal mitomycin-C injection in a rat Peyronie's disease model. Canadian Urol Assoc J 2017;11(11):441-5.

50. Akman T, Tefekli A, Armagan A, Kiliçaslan I, Özerman B, Tepeler A, et al. Decorin as a new treatment alternative in Peyronie's disease: preliminary results in the rat model. Andrologia 2013;45(2):101-6.

51. Culha MG, Erkan E, Cay T, Yücetaş U. The Effect of Platelet-Rich Plasma on Peyronie's Disease in Rat Model. Urologia İnt 2019;102(2):218-23.

52. Frajese GV, De Martino MU, Calcagni E, Pastore R, Caprio M, Bultrini A, et al. The epidemiology of partialandrogen deficiency in aging men (PADAM). J Endocrinol İnvestigat 2005;28(3):3-7.

53. Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, Vitali G. Oral propionyl-l-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. BJU Int 2002;89(9):895-900.

54. Ford LC, King DF, Lagasse LD, Newcomer V. Increased androgen binding in keloids: a preliminary communication. J Dermatologic Surg Oncol 1983;9(7):545-7.

55. Qi W, Gao S, Wang Z. Transcriptional regulation of the TGF-beta1 promoter by androgen receptor. Biochem J 2008;416(3):453-62.

56. Frajese GV, De Martino MU, Calcagni E, Pastore R, Caprio M, Bultrini A, et al. The epidemiology of partialandrogen deficiency in aging men (PADAM). J Endocrinol İnvestigat 2005;28(3):3-7.

57. Moreno SA, Morgentaler A. Testosterone deficiency and Peyronie's disease: pilot data suggesting a significant relationship. J Sex Med 2009;6(6):1729-35.

58. Cavallini G, Biagiotti G, Lo Giudice C. Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. J Androl 2012;33(3):381-8.

59. Can O, Özbir S, Atalay HA, Çakır SS, Culha MG, Canat HL. The relationship between testosterone levels and Peyronie's disease. Andrologia. 2020 Oct;52(9):e13727.

60. Canat HL, Can O, Ozbir S, Cakir SS, Culha MG, Bayraktarli RY, et al. Is high levels of vitamin D a new risk factor for Peyronie's disease? Andrologia 2019;51(9):e13368.

61. El-Sakka AI. Prevalence of Peyronie's disease among patients with erectile dysfunction. European Urol 2006;49(3):564-9.

62. Mulhall JP, Matsushita K, Nelson CJ. Testosterone Levels Are Not Associated With Magnitude of Deformity in Men With Peyronie's Disease. J Sex Med 2019;16(8):1283-9.

63. Nam HJ, Park HJ, Park NC. Does testosterone deficiency exaggerate the clinical symptoms of Peyronie's disease? Int J Urol 2011;18(11):796-800.

64. Kirby EW, Verges D, Matthews J, Carson CC, Coward RM. Low testosterone has a similar prevalence among men with sexual dysfunction due to either Peyronie's disease or erectile dysfunction and does not correlate with Peyronie's disease severity. J Sex Med 2015;12(3):690-6.

EKLER

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2022/06 **Karar Tarihi**: 22.06.2022
Karar No: 2022.06.04
Hayvan Sayısı ve Cinsi: Sıçan 40 adet

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana bilim dalı öğretim üyesi, Doç. Dr. Hakan AKDERE' nin yaptığı, Dr. Göktan ÖZ'ün uzmanlık tezi olarak planlanan,TÜHADYEK-2022/24 protokol no'lu, "**Peyronie plak indiksiyonu yapılan sıçanlarda androjenin etkisi**" başlıklı çalışma isteğinin görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hakan ERBAŞ
Başkan
Araştırma ile İlişki: □ var ☑yok
Toplantı Katılım: ☑evet □ hayır

Prof. Dr. Banis ULUÇAM
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var ☑yok
Toplantı Katılım: ☑evet □ hayır

Prof. Dr. Suat ERDOĞAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılım: □ evet □ hayır

Prof.
Tıp F si
Araştı yok
Toplant ayır

Prof. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var ☒yok
Toplantı Katılım: ☒ evet □ hayır

Prof. Dr. Necdet SÜT
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılım: □ evet □ hayır

-KATILMADI-
Doç. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılım: □ evet □ hayır

Doç. Dr. Filiz SANAL
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılım: □ evet □ hayır

Dr. Öğr. Üyesi . Gülfeşan ÇANAKÇI
Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılım: □ evet □ hayır

Vet. Hek. Kahad SELVİ
Vet. H e
Araştırma ile İ var ☑yok
Toplantı Katılır et □ hayır

Ec R
Sivil To il Üye
Araştır yok
Toplantı hayır

- KATILMADI -
Tarık AYKIZ
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılım: □ evet □ hayır