

PEYRONİE HASTALIĞININ MEDİKAL TEDAVİSİNDE YENİ BİR SEÇENEK: İNTRALEZYONAL VERAPAMİL ENJEKSİYONU

A NEW MEDICAL TREATMENT ALTERNATIVE FOR PEYRONİE'S DISEASE: INTRALESIONAL VERAPAMİL INJECTION

ÇULHA, M., MERDER, E., BAYKAL, M., GÜVENDİ, A., MUTLU, N., CANBAZOĞLU, N.

ÖZET

Çalışmamızın amacı, peyronie hastalığında, medikal tedavi seçeneği araştırmaktır. Kalsiyum kanal blokerlerinin fibroblast metabolizmasını değiştirdikleri ve fibroblastik aktiviteyi azalttıkları gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan tedavide kollajenaz aktivitesinin de arttığı görülmüştür.

Peyronie hastalığı nedeniyle başvuran 22 hastaya 3 ay boyunca, her hafta, intralezyonal verapamil uyguladık.

4 hastamızda (%18) evvelce palpe edilen fibroz plakalar kayboldu. 8 hastamızda (%36) plak hacminde küçülme ve 17 hastada (%77) plok yumuşaması tesbit edildi. 17 hastada tedaviden evvel penil kurvatür teşhis edilmişti. Bu hastanın 9 (%54) tanesinde tedavi sonrasında penil kurvatür düzeldi. Ağrılı ereksiyonları olan 5 hastanın 3 tanesinde (%60) ise bir ay içerisinde ağrı kayboldu. Hastaların %79'u tedavi sonrasında daha rahat cinsel ilişkiye girebildiğini ifade etti.

Tedavi esnasında sistemik, lokal, akut veya kronik toksisite görülmedi. Tedaviyle tam olarak veya kısmi iyileşme gösteren olgularda deformite ve semptomlarda tekrarlamada olmadı.

Sonuç olarak intralezyonal Verapamil enjeksiyonun Peyronie hastalığında yararlı bir medikal tedavi seçeneği olduğunu düşünmekteyiz.

SUMMARY

The aim of the study is to research a medical treatment alternative for Peyronie's disease. Calcium channel blockers have been shown to alter the metabolism of fibroblast and decrease fibroblastic activity. Increases in collagenase activity was also determined with the treatment of calcium channel blockers.

We administered intralesional Verapamil in 22 men with Peyronie's disease, weekly, during 3 months.

In 4 patients (%18) palpable plaques were determined in 8 (%36) and 17 (%77) patients respectively. 17 patients had penile curvatura before treatment and after treatment 9 (%54) of them had improvement. 5 patients had painful erection before treatment and 3 (%60) of them noticed rapid resolution of pain within one month. Subjective improvement in sexual dysfunction were seen in %79 of the patients.

No systemic, local, acute or chronic toxicity was noted during the treatment. Deformities and

ANAHTAR KELİMELELER: Peyronie,
medikal tedavi, verapamil.

KEY WORDS: Peyronie's disease, medical treatment, verapamil.

symptoms didn't recur when improvement in sexual dysfunction were seen in %79 of the patients.

No systemic, local, acute or chronic toxicity was noted during the treatment. Deformities and symptoms didn't recur when improvement was noted.

As a result intralesional Verapamil injection is a useful medical treatment alternative for Peyronie's disease.

GİRİŞ

Peyronie hastalığı tunika albugineada fibrotik plakların oluşumu ile karakterize benign bir hastalıktır. Tunika albugineanın fibröz plak ile kaplanan kısmında elastikiyet azalır. Bunun sonucunda hastalar kısa zamanda gelişen ağrılı ereksiyon, palpe edilen fibröz plaklar ve bazen de penil kurvatür yakınması ile hekime başvururlar. Bir kısım hastada empotans gelişmiştir, diğerleri ise ağrılı ereksiyon ve kurvatür nedeniyle zorlukla cinsel ilişkide bulunabilirler (1). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte en çok üzerinde durulan teori: akut veya tekrarlayan mikro travmaların etkisidir (2).

Peyronie hastalığının tedavisinde birçok cerrahi teknik kullanılmaktadır. Bunlar arasında: Protez tatbiki, korporal pilikasyon, plak eksizyonu ile beraber greft kullanımı sayılabilir (3,4,5). Peyronie hastalığı ile beraber empotans gelişmiş olan hastalara daha çok penil protez tatbiki yapılmaktadır (5). Hastalığın medikal tedavisinde ise oral veya intralezyonal birçok ilaç kullanılmıştır. Bunlar arasında: E vitamini (6), potasyum para-amino benzoik asit (7), intralezyonal steroidler (8), tamoksifen (9) ve kolşisin (10) sayılabilir.

Bazı çalışmalarda kalsiyum antagonistlerinin fibroblast metabolizmasında değişiklikler yaptığı ve fibroblastik aktiviteyi azalttıkları gösterilmiştir. Böylece ekstraselüler matrikste kollajen sekresyonu azalır ve kollajenaz aktivitesi de artar (11,12,13). Kalsiyum antagonistlerinin bu etkilerinden dolayı peyronie hastalığının tedavisinde kullanılması düşünülmüştür (14).

Bu çalışmamızda kalsiyum antagonistlerinin peyronie hastalığındaki etkinliğini araştırdık. Eskiden beri kullanılan bir kalsiyum antagonisti olan verapamili peyronie hastalarında intralezyonal olarak uygulayarak etkinliğini inceledik.

MATERYAL VE METOD

Önceden peyronie hastalığı nedeniyle tedavi edilmemiş 22 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşı 41-64 arasında olup ortalama 59.9'du. Bu hastalarda hastalığın mevcut olma süresi 2-26 ay arasında değişmekte olup ortalama 6, 8 aydı. Bütün hastalarda fibröz plağın hacmi tedaviden önce ve sonra ultrasonografi ile belirlenmiştir. Ultrasonografiden önce uygulanan intrakavernöz papaverin ile hastalardaki penil kurvatür tespit edilmiştir. Bütün hastalarımızda 30-60 mg. papaverin sonrası yeterli ereksiyon oluşmuştur. Hiçbir hastamızda ereksiyonun yetersiz oluşu ile ilgili bir yakınma yoktu. Olguların %90'ı mevcut plak, ağrılı ereksiyon ve penil kurvatürün aşırı olması nedeniyle güçlüklerle ilişkide bulunabiliyordu.

Intralezyonal verapamil enjeksiyonu için, verapamilin 2 cc. içerisinde 5 mg. etken madde içeren ampullerinden yararlanıldı. Fibröz plağın her cm. küpü için 1 cc. (2.5 mg.) verapamil enjekte edildi. Tedavi esnasında özellikle ilk enjeksiyonlarda ağrı duyan hastalar oldu. Fakat olguların tamamında bu ağrı lokal anestezi gereksinimi olmadan tolere edildi. Hastaların enjeksiyon öncesinde ve sonrasında tansiyon arteriyel ve nabız takipleri yapıldı. Bu ölçümler arasında fark saptanmadı.

Hastalara uygulanan ilk enjeksiyonlarda verilen mayinin fibröz plak içerisinde çok dirençle karşılaştığı ancak daha sonraki enjeksiyonlarda bu direncin giderek azaldığı gözlemlendi. Verilen ilacın plak içerisinde tam olarak dağılılabilmesi için bir tedavi seansında, fibröz plak içerisine 7-8 değişik bölgeye enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyonlarda 2 cc.'lik steril insülin enjektörlerinden fay-

dalanıldı.

Hastalar her hafta yapılan enjeksiyonlarla ilk olarak 3 aylık periyotta izlendi. 3 ay sonrasında ultrasonografi tekrarlandı ve fizik muayene bulguları kayıt edildi. Hastaların bu 3 aylık tedavi sonrasında seksüel fonksiyonlarındaki olumlu veya olumsuz gelişmeler tesbit edilerek penil kurvatür, plak kıvrımı ve büyüklüğündeki değişiklikler tesbit edildi. Hastalar 3 aylık tedavileri bitikten sonraki 6 aylık dönemde semptomları ve fizik muayene bulguları ile takip edilerek değerlendirildi.

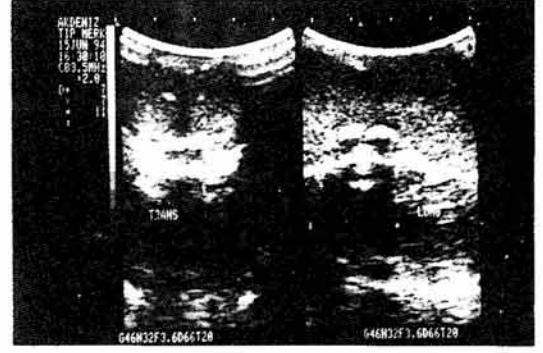
BULGULAR

22 hastanın hepsi de 3 aylık süre boyunca tedavilerine düzenli olarak devam ettiler. Bu süre hastalara tedaviye yardımcı olacak başka bir ilaç verilmedi. 3 ay sonrasında tüm hastalara radyolojik tetkik yapıldı ve muayene bulguları ile semptomlar değerlendirildi.

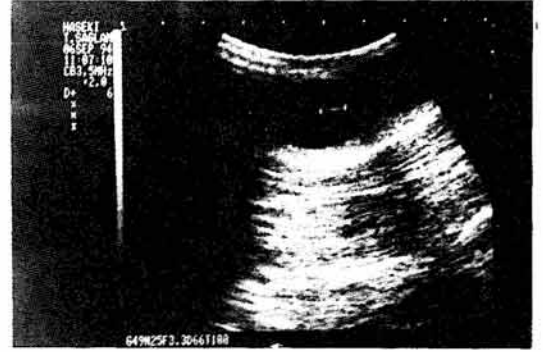
4 (%18) hastamızda önceleri muayene ve ultrasonografi ile tesbit edilen fibröz plaklar tamamen kayboldu. 8 (%36) hastamızda ise fibröz plak hacminde küçülme tesbit edildi. 17 (%77) hastada plak hacmi değişmeden plak kıvrımında yumuşama ve elastikiyette artış görüldü. Tedaviden evvel 17 hastamızda penil kurvatür ve 5 hastamızda ağırlı ereksiyonlar vardı. Tedavi sonrasında 9 (%54.9) hastamızda penil kurvatür düzeldi ve 3 (%60) hastada ağırlı ereksiyonlar 1 ay içerisinde kayboldu. 19 (%86.3) hasta tedavi sonrasında daha rahat cinsel ilişkiye girebildiğini ifade etti.

Hastalarda takip edildikleri süre içerisinde verapamile bağlı akut veya kronik hiçbir yan etki görülmedi ancak nadiren enjeksiyon yapılan yerlerde ekimozlar oluştu.

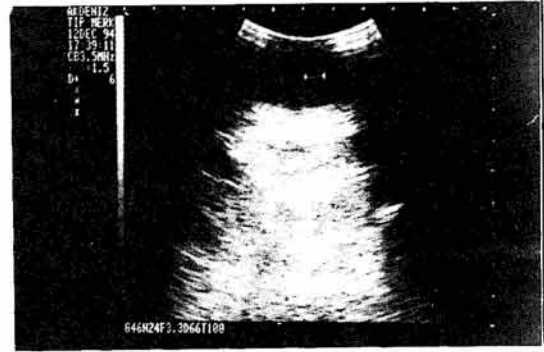
3 hasta tedaviden hiç bir yarar sağlamadı. Bunların 1 tanesinde ultrasonografide fibröz plaklarının üzerinde yoğun kalsifikasyon izleniyordu (Resim 1). Hastaların hiç birisinde takip edildikleri süre içinde daha kötüye doğru gidiş tesbit edilmedi. Hastalar tedavi kesildikten sonra aralıklarla 6 ay boyunca takip edildiler. Tedaviyle tam olarak iyileşen veya kısmi iyileşme gösteren olgularda daha sonra deformite ve semptomlarda tekrarlama olmadı. Tedavi ile sonuç aldığımız bir olgunun tedavi öncesi ultrasonografisi resim 2'de, tedavi sonrası ultrasonografisi resim 3'de



Resim 1: Fibröz plaklar üzerinde yoğun kalsifikasyonlar.



Resim 2: Fibröz plağın hacminde küçülme olan olguya ait tedavi öncesi ultrasonografisi.



Resim 3: Fibröz plağın hacminde küçülme olan olgunun tedavi sonrası ultrasonografisi.

TARTIŞMA

Peyronie hastalığının tedavisinde yakın zamana kadar cerrahi tedaviye alternatif etkin bir medikal tedavi şekli bulunamamıştır. Son yıllarda bu yönde yapılan çalışmalarda etyolojide fibroblast aktivitesinin önemli olduğu ve fibroblast

metabolizmasında kalsiyum iyonunun gerekliliği gösterilmiştir (14,15).

Ekstrasellüler matriksde kollajen birikiminde kalsiyum iyonunun etkin bir rolü olduğu 1985'de Kelly ve arkadaşlarının çalışmalarında gösterilmiştir (16). Aggeler ve arkadaşları da fibroblast metabolizmasının kalsiyum kanal blokerleri ile değiştirilebileceğini göstermişlerdir. Fibroblastik aktivitenin azalması ile birlikte kollajenaz aktivitesi artar ve kollajen yapımı azdır (17).

Biz yaptığımız çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinin yaptığı histolojik değişiklikleri araştırmadık. Fakat hastalarımızın %77'sinde fibröz plaklarda az veya çok olumlu değişiklikler tesbit edilmesi ve 4 vakada mevcut plakların tamamen kaybolması bizi tedavinin etkinliği hakkında cesaretlendirdi.

Verapamil kardiyak aritmiler ve hipertansiyon tedavisi için kullanılan bir drog olduğu halde, intralezyonal verilmesinin sistemik etkisi olmadığı gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da normotandü ve hipotandü hastalarda dahi rahatlıkla tolere edildi. Enjeksiyon sonrası hastaların tansiyon ve nabız takibinde değişiklik gözlenmedi. 19 hastamızın seksüel disfonksiyonlarında, tedavi sonrasında, belirgin düzelmeler olması hekim ve hasta açısından yüz güldürücü bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Gene intralezyonal verapamil ile yapılan bir çalışmada tüm hastalarda plak yumuşaması ve erektil fonksiyonlarda artış görülmüştür (14).

Tedaviye aldığımız hastaların 3 tanesinde, 3 ay süresinde, tedaviye düzenli olarak devam ettikleri halde olumlu hiç bir değişiklik gözlenmedi. Bu hastalar hasta grubunun içerisinde hastalığı en uzun süre devam edenlerdi. Bir tanesinde fibroz plak üzerinde kalsifikasyonlar vardı.

Aslında hastalarımızın tedaviye verilen olumlu yanıtlar çok kısa süre içerisinde alındı. En çok 3-4 enjeksiyon sonrasında olumlu gelişmeler başladı ve hızla devam etti. Tedavinin sonuna doğru bu gelişmeler yavaşladı. Bundan dolayı tedaviyi 3 ayda sonlandırdık. Ayrıca hastalığı 6 aydan daha kısa süre içerisinde başlayanlar, tedaviye çok daha iyi ve çabuk yanıt verdiler.

Levine ve arkadaşlarının verapamil ile yaptığı çalışmada fibroz plak üzerinde kalsifikasyonlar olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır (14). Biz kalsifikasyonları olan iki hastamızda ağırlı ereksiyonun kaybolduğunu ve fibroz plakta

yumuşama tesbit edince bu şekilde bir ayırım yapmadık. Yalnız bu iki hastada fibroz plak yaklaşık 6 aydır vardı. Uzun süre devam eden fibroz plaklarda fibroblastların kaybolduğu ve bu plakların hücre ve damardan fakir olduğu saptanmıştır. Bu tip plakların verapamille yanıt vermesi de mümkün görünmemektedir (19). Hasta grubumuzda tedaviye hiç yanıt vermeyen 3 hastada da bu şekilde gecikmiş bir hastalık vardı. Böylece biz de intralezyonal verapamil tedavisinin çoğunlukla erken teşhis edilmiş vakalarda iyi sonuçlar verebileceğini düşündük.

Çalışmamızı plasebo kontrollü olarak gerçekleştirebilseydik, verapamil tedavisinin sonuçlarını daha belirgin olarak ortaya koyabilecektik. Bu ilk deneyimimiz sonrasında yapılacak olan çift-kör plasebo kontrollü çalışmaların verapamilin etkinliğini kanıtlayabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Etyolojisi ve tedavi protokolü tam olarak açıklığa kavuşmayan peyroni hastalığında tedavi seçeneği hastanın durumuna göre belirlenir. Etkin tedavi seçeneklerinin çokluğu hem hasta hem de hekim için avantaj olacaktır. Bizim bu çalışmadan amacımız yeni bir tedavi seçeneği oluşturmak ve etkinliğini araştırmaktır.

Erken sonuç alınabilmesi, ucuz ve kolay uygulanabilirliği ve yan etkilerinin olmayışı ile intralezyonal verapamil tedavisinin iyi seçilmiş hasta grubunda yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Bystomj and Rubio, C.: Induratio penis plastica Peyronie's disease. Clinical features and etiology. Scand. J. Urol. Nephrol 10: p.12 1976.
- 2) Raz, S., de Kernion, J.B. and Kaufman, J.V.: Surgical treatment of peyronie's disease, a new approach J. Urol. 117: p.598 1977.
- 3) Bruskewitz, R. and Raz, S.: Surgical considerations in the treatment of peyronie's disease Urology 15: p.134, 1980.
- 4) Gangai, m., Rival, L.R. and Spence, C.R.: Peyronie's plaque excision and graft versus incision and stent. J. Urol. 127, p.55 1982.
- 5) Eigner, E.B., Kabin, J.N. and Kessler, R.: Penile implants in the treatment of peyronie's disease. J.Urol. 145, p69 1991.
- 6) Pryor, J.P., Farrell, C.R.: Controlled clinical trial of vitamin E. In Peyronie's disease: In kelami A.

EDİTÖRÜN YORUMU

Peyronie plaklarını oluşturan sert fibröz dokunun, içine injekte edilmesine çaba gösterilen sıvılara yer açmadığı bilinmektedir. Hele kendisine eşit hacimde bir enjeksiyon yapılabilmesi çok zor görünmektedir. Muhtemelen bu enjeksiyonlar plak çevresindeki tunika bölümüne yapılabilir. Peyronie hastalığının tüm tunika albuginea dokusunu farklı boyutlarda tuttuğu da göz önüne alınırsa, gerek bu çalışmayı yapanların, gerekse literatürdeki diğer çalışmaların başarılı sonuçları mantığa uyum sağlayabilir.

Prof. Dr. Kadri Anafarta
Ankara Üniv. İbni Sina Tıp Fak.
Üroloji A.B.D.

- and pryor SP (eds): Progress in Reproductive Biology and Medicine: Peyronie's disease Induratio Penis Plastica. Basel, S. Karger 1983, Vol. 9, pp. 41-45.
- 7) **Zarafonetics, C.J., Horrox, T.:** Treatment of Peyronie's disease with potassium paraaminobenzoate. J. Urol. 1959; 81: 770, 772.
 - 8) **Teasley, G.H.:** Peyronie's disease: a new approach J. Urol. 1954; 71 p 611-614.
 - 9) **Ralph, D.J., Brooks, H.D., Butazzo, G.F., Pryor, J.P.:** The Treatment of Peyronie's disease with Tamoxifen Br. J. Urol. 70, 648-651, 1992.
 - 10) **Akkuş, E., Carrier, S., Rehman, J. Brezaj, Kadioğlu, A., Lue, T.F.:** Is colchicine effective in Peyronie's disease? A Pilot Study Urology 44: 291-295, 1984.
 - 11) **Askey, D.B. Miller E.A., Holguin, M.A., Lee, R.C., Albertini, D.F.:** The effect of weak electric fields and verapamil on exocytosis in human fibroblasts. J. Cell Biol 1988; portt 3, 107: 336 a, abstract 1905.
 - 12) **Lee, R.C., Ping, S.A.:** Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent j. Surg. Res. 49: 463, 1990.
 - 13) **Fitscha, P., Keiler, A., Rauscha, F. O'Grady, S., Sinzinger, H.:** The diminished extracellular matrix production induced by isradipine, a calcium bloker, is compltely abolished by cyclooxygenase inhibition. Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids 45, 289, 1992.
 - 14) **Laurence, A. Levine, Paul, F. Merick and Raphael C. Lee:** Intralesional verapamil for the treatment of peyronie's disease. j. Urol. 151 p: 1522-1524, 1994.
 - 15) **Devine, C.J. Ur. Sommers, K.D., Wright, G.L., Gilbert, D.A., Horton, C.E. and Schlossberg, S.M.:** A working model for the genesis of peyronie's disease derived from Histo-pathobiology. J. Urol part 2 139 286 A abstract 495, 1988.
 - 16) **Kelly, R.B.:** Pathways of protein secretion in eukaryotes. Scienre, 230, 25, 1985.
 - 17) **Angeller, J. Frisch, S.M. and Werb 2:** Changes in cell shape correlate with collagenase gene expression in rabbit synovial fibroblast. J. Cell Biol 98: 1662, 1984.
 - 18) **Lee, R.C. and Ping, J.A.:** Calcium antagonists retard extracellüler matrix production in connective tissue equivalent. J. Jurg. Res., 49: 463, 1990.
 - 19) **Schubert, G.E.:** Anatomy and pathophysiology of peyronie's disease and congenital deviation of the penis, Urol. Int. 47: 231, 1991.