

## Ekstrakorporeal şok dalga tedavisinin androlojideki yeri

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin Özyalvaçlı, Prof. Dr. Ahmet Metin  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (Extracorporeal shock wave therapy-ESWT), vücut dışından gönderilen şok dalgalarının vücuda uygulamasını içeren bir tedavi yöntemidir. İlk olarak 1980 yılında Dornier firmasının geliştirdiği Human-1 (HM-1) cihazı ile ürolojide taş kırma tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ekstrakorporeal şok dalgaları akustik basınç dalgalarıdır ve burada tedavi prensibi, cihazın odağına denk getirilen taşın cihaz tarafından üretilen şok dalgaları ile kırılmasıdır. Günümüzde bu şok dalgaları elektrohidrolik, elektrokondüktif, elektromagnetik ve pizoelektrik sistem olmak üzere dört farklı mekanizma ile elde edilirler (1). ESWT, mm<sup>2</sup> başına düşen enerji miktarını tanımlayan enerji yoğunluğu ile ölçülen ve birimi mJ/mm<sup>2</sup> olan bir tedavi yöntemidir. Düşük (0.08 mJ/mm<sup>2</sup>), orta (0.28 mJ/mm<sup>2</sup>) ve yüksek (>60 mJ/mm<sup>2</sup>) olmak üzere üç enerji yoğunluğu çeşidi bulunmaktadır (2).

ESWT'nin etki mekanizması net olarak ortaya konulmamıştır. Şok dalgası yayıldığında ortamdaki basınç değişmektedir. Salınan enerji ve değişen basınca bağlı mekanik ve termal etkiler oluşmaktadır. Bu durum çeşitli hastalıklarda çok sayıda biyolojik değişikliklere neden olmaktadır (3-6). Hayvan çalışmalarıyla ESWT'nin etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Wang ve ark. düşük yoğunluklu ESWT'nin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiogenez ile ilişkili büyüme faktörlerinin ve neovaskülarizasyon ve endotelial hücre çoğalmasını sağlayan faktörlerin yapımında artışa neden olduğunu saptamışlardır (7). Aicher ve ark. da şok dalga tedavisinin VEGF ve kemoatraktant faktörlerin yapımının artışına bağlı olarak dolaşımdaki endotelial öncül hücrelerin sayısını artırarak kronik iskemik hastalıklarda etkin olabileceğini savunmuşlardır (8). Ayrıca birçok çalışmada ESWT'nin sinir akson yenilenmesi sağladığı (9), endotelial kapiller bağlantıyı iyileştirdiği (10), doku kollajen matrix seviyesini artırdığı (11) ve kök hücre ve öncül hücre farklılaşmasına neden olduğu (12-14) belirtilmiştir.

Tüm bu etkilerine bağlı olarak yüksek enerji yoğunluklu şok dalga tedavisi, yıkıcı mekanik etkisi ile üriner sistem taş kırmasında, orta enerji yoğunluklu şok dalga tedavisi antienflamatuar etkisi ile kaynamamış kırıklar, bursit ve tendonit gibi ortopedik hastalıklarda, düşük enerji yoğunluklu şok dalga tedavisi ise muhtemel anjiogenik özellikleri nedeniyle kronik yara tedavisinde, periferik nöropatide ve kardiyak iskemi tedavisinde kullanılmıştır (8,15-17).

ESWT son yıllarda androlojide özellikle peyronie hastalığında ve erektil disfonksiyonda kullanılmaktadır.

**Peyronie hastalığı:** Peyronie hastalığı, korpus kavernosumun tunika albuginea ve komşuluğundaki areolar alanı kapsayan penisin kazanılmış bağ dokusu hastalığıdır (18). Esnek olmayan fibröz plakların gelişimi ile karakterizedir (18). Peyronie hastalığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan erkeklerde cinsel birleşme sırasında tespit edilemeyen akut yada tekrarlayıcı mikrotravmalar inflamatuvar ve fibrotik yolların lokal aktivasyonu ile tunika albugineanın yaprakları arasında mikrovasküler hasar ve kanamaya neden olabilir (19,20). Prevalans oranı %0.4-9 dur ve diyabetli ve erektil disfonksiyonlu hastalarda bu oran daha fazladır (21-28). Bu hastalar klinikte penil ağrı, penis eğriliği ve yaşam kalitesini ve cinsel tatmini bozan erektil disfonksiyonu içeren herhangi bir kombinasyonla polikliniğe gelebilirler. Başlangıçta ağrılı ereksiyonlar, penil eğrilik veya plak boyutundaki değişiklik inflamatuvar faz ile ilişkilidir. Altı-18 ay süren bu faz sonrasında bu durum sabit kalabilir, ilerleyebilir veya gerilebilir. Bir çalışmada %14 gerilediği, %40 ilerlediği ve %47 sabit kaldığı gösterilmiştir (29). Plagın biçimlenmesi tamamlandığında ise ağrı kaybolur.

Peyronie hastalığının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Tedavide oral tedaviler, lezyon içi tedaviler, topikal tedaviler ve cerrahi tedaviler olmak üzere birçok farklı yöntem denenmektedir. Bunlar içerisinde eğriliği düzeltmede cerrahi yöntem altın standart olarak görülmektedir (30-36). ESWT'nin Peyronie hastalığında etki mekanizma-

sı tam olarak bilinmemekle birlikte plağa doğrudan hasar ve/veya yukarıda bahsedildiği gibi ESWT'nin neovaskülarizasyona neden olması olarak düşünülebilir. Her iki durum plak erimesine ve makrofajlar tarafından uzaklaştırılmasına neden olan inflamatuvar yanıtı başlatmaktadır (37,38). ESWT tedavisi ilk olarak 1989 yılında Bellorofonte C ve ark. tarafından Priapizm, iyatrojenik sebepler veya Peyronie hastalığına bağlı gelişen kavernöz fibrozisli hastalara uygulanmış olmasıyla birlikte 1996 yılında iyi tolere edilebilen ve invaziv olmayan bir yöntem olabileceği belirtilerek Butz ve Teichert tarafından da uygulanmıştır. Elli iki hastayı içeren bu çalışmada 9 ay takip sonrası hastalarda eğrilikte %40 düzelme, ağrıda %83 azalma ve seksüel fonksiyonlarda %48 düzelme saptamışlardır (39–41).

Özellikle son yıllarda peyronie hastalığında ESWT'nin etkinliğinin değerlendirildiği literatüre genel olarak bakacak olursak; 3 tanesi randomize kontrollü (42–44), bir tanesi plasebo/sham grubu içermeyen randomize (45) ve diğerleri ise gözleme dayalı çalışmalardır (38,40,46–58). Bu çalışmalarda 4–6 hafta boyunca haftada 1 kez olmak üzere 0.25–0.29 mJ/mm<sup>2</sup> enerji yoğunluğunda ve 2000–3000 atım arasında değişen tedavi protokolleri uygulanmıştır. Hasta dahil edilme kriterleri; öncesinde herhangi bir tedavi almayan 6 ayın üzerinde stabil hastalar, öncesinde başarısız oral tedavi alan en az 3 aylık stabil hastalar, öncesinde herhangi bir tedavi almayan 12 aydan daha az ve ağrılı hastalar ve 12 ay ve daha az süreli ağrılı ve ED'li hastalar olmak üzere çok çeşitlilik arz etmektedir. Hatzichristodoulou ve ark. randomize kontrollü çalışmasında aktif tedavi grubu ile sham grubu arasında plak boyutunun ve eğriliğin iyileşmesi ve kötüleşmesi arasında istatistiksel benzer yüzdeler saptarken ESWT tedavisi alan grupta plasebo/sham grubuna göre vizüel analog skala (VAS) üzerinden ortalama ağrı skorunda daha fazla iyileşme saptamışlardır (43). Bu çalışmada ayrıca ESWT tedavi grubunda ağrıda azalma %85 iken plasebo/sham grubunda bu oran %48 olarak kalmıştır. Palmieri ve ark. nın 2009 yılındaki çalışmasında; 12 ayı geçmeyen Peyronie hastalığı olan 100 hasta ESWT ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada yaş aralığı 18–75 tir. Hastalar 12 ve 24 hafta süreyle erektil fonksiyon, ağrılı ereksiyon, plak boyutu, penil eğrilik ve yaşam kalitesi açısından takip edilmiştir. ESWT tedavisi alan grupta plak boyutu ve eğrilikte küçük önemsiz azalma saptanırken plasebo/sham grubunda küçük artış saptanmıştır. Yine bu çalışmada VAS

üzerinden ortalama ağrı skorunda ESWT grubunda plasebo/sham grubuna göre daha fazla düzelme saptanmıştır (44). Palmieri ve ark. nın 2012 yılındaki çalışmasında ise 100 hasta ESWT ve ESWT+Tadalafil grubu olarak iki gruba ayrılarak her iki grup arasında erektil fonksiyon, ağrılı ereksiyon, plak boyutu, eğrilikteki düzelmeler, ağrıda iyileşme ve yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. On iki haftanın ve 24. haftanın sonunda plak boyutunda ve eğrilik derecesinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama VAS skorunda ve yaşam kalitesinde her iki haftada da gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (45). Diğer gözlemsel çalışmalarda ise hiçbir hastada eğrilikte düzelme olmamasından %75 hastada düzelme olmasına kadar geniş bir aralıkta sonuçlar bildirilmiştir. Plak boyutlarındaki düzelme ise randomize kontrollü çalışmalara benzer saptanmıştır. Fakat VAS üzerinden ağrı skalasında anlamlı düzelme saptamışlardır (38,40,46–58). Hauck ve ark. nın 2004 yılındaki meta-analizinde; ESWT tedavisi başarısının plak boyutu için %0–58, penil eğrilik için %0–74, penil ağrı için %56–100 ve cinsel fonksiyondaki düzelme için ise %12–75 gibi çok geniş bir aralıkta olduğu belirtilmiştir. Bu meta analizde; tedavi öncesi ortalama plak boyutunun 508.4 (25–1600) mm<sup>2</sup>, tedavi sonrası plak boyutunun 498.9 (0–1600) mm<sup>2</sup> olduğu, ortalama eğrilik derecesinin tedavi öncesi 48.3° (15–90), tedavi sonrası 42.5° (0–90) olduğu, ortalama ereksiyon skorunun tedavi öncesi 4.4 ve tedavi sonrası 4.5 olduğu saptanarak ESWT tedavisinin plak boyutunu, eğrilik derecesini ve ereksiyon skorunu istatistiki anlamlı değiştirmede sadece tedavi öncesi ağrının %37 iken tedavi sonrası %9'a düştüğü ve ESWT tedavisinin penil ağrıyı istatistiki anlamlı azalttığı belirtilmiştir (59). Bununla birlikte Chitale ve ark. nın çalışmasında; ortalama yaş 59 olan 36 hasta ESWT tedavisi alan ve almayan olarak iki gruba ayrılmış plak boyutu, erektil fonksiyon, penil eğrilik ve penil ağrı değerlendirilmiş fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (42) Bu konu ile ilgili üroloji kılavuzlarına bakacak olursak hem Avrupa Üroloji Derneği 2015 yılı kılavuzunda (LE: 1b GR: C) hem de Amerika Üroloji Derneği 2015 yılı kılavuzunda (GR: B) peyronie hastalarında ESWT'nin plak boyutu ve eğrilik iyileştirilmesi için değil ağrının azaltılması için kullanılabileceğini tavsiye etmektedir (60,61).

**Erektil disfonksiyon:** Erektil disfonksiyon (ED), cinsel birleşme için gerekli olan ereksiyonu gerçekleştirmede ve bunu sürdürmede yetersizlik halidir. ED yaşamı tehdit

eden bir durum olamamakla birlikte kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Yaşam süresinin artması ile birlikte ED sıklığında da artış beklenmektedir. Ülkemizde 40–50 yaş arası ED sıklığı %69.2 dir (62,63).

Birçok çalışmada ED için Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE5) ve vazodilatatör kullanan hastaların bu tedavilerden cevap alamadığı belirtilmiştir (64). Guay ve ark. nın çalışmasında bu cevapsızlık oranının %18 olduğunu saptanmıştır (15,65). Bu tedavi yöntemleri aslında ED'nin altta yatan patofizyolojisini düzeltmemektedir. Yani spontan ereksiyonu sağlamaya bir etkisi yoktur. Bu durum ED'nin tedavisinde farklı yeni tedavi stratejileri gereksinimini ortaya koymaktadır. ESWT'nin VEGF ve kemoatraktant faktörlerin yapımının artışına bağlı olarak dolaşımdaki endotelial öncül hücrelerin sayısını artırarak kronik iskemik hastalıklarda etkin olabileceği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (8,66). Nishida ve ark. nın iskemi sonrası miyokard disfonksiyonu çalışmasından yola çıkılarak kavernozaal arter akımının artırılması ile erektil fonksiyonun artırılabilir ve spontan ereksiyonu da düzelterebileceği düşünülerek düşük enerji yoğunluklu ESWT (Li-ESWT) tedavisi ilk kez 2010 yılında Vardi ve ark. tarafından kullanılmıştır (8,16,17,67). Çalışma protokolü; vaskülojenik ED'si bulunan 20 hasta üzerinde şok dalgalarının tüm korpus kavernozaal kruslarını içine alacak şekilde 3 hafta süreyle haftada 2 seans, 3 hafta süreyle tedavisiz ara ve 3 hafta süreyle haftada 2 seans ve her seans 5 ayrı bölgeye 300'er atım düşük enerji yoğunluklu şok dalgası (Li-ESWT) (0.09 mJ/mm<sup>2</sup>) olacak şekilde belirlenmiş ve uygulanmıştır. Sonuçta 1. ve 6. ay ereksiyon işlemi uluslararası değerlendirme formu (IIEF) skorlarında anlamlı artış saptanmıştır (16). Aynı yazar grubu tarafından 2012 yılında randomize çift-kör bir çalışma yapılmıştır (68). Çalışmaya PDE5 inhibitörü kullanmasına rağmen IIEF skoru 19 ve üzeri olan ve 3 ay boyunca düzenli cinsel ilişkiye giren 67 hasta dahil edilmiştir. Yine bu çalışmada da IIEF'nin ve penil hemodinamini çoklu bileşenlerinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Bu çalışmalardan sonra Qui ve ark. nın Li-ESWT'nin erektil fonksiyondaki etkisini araştırdığı hayvan modeli çalışmasında; DM'li ratlarda erektil fonksiyonun Li-ESWT tedavisi alan gruba göre çok daha düşük olduğu, histolojik olarak da Li-ESWT tedavisi alan grupta sinir, endotelial ve düz kas hücrelerinde daha fazla nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) saptanmıştır (69). Gruenwald ve ark. nın çalışmasında; PDE5 tedavisine zayıf cevap veren ileri derecede

vaskülojenik ED'si olan ve multipl kardiyovasküler risk faktörü, kardiyovasküler hastalığı ve diabetes mellitusu olan 29 hastanın Li-ESWT tedavisine cevabı değerlendirilmiştir (70). Bu çalışmanın amacı Li-ESWT'nin PDE5 inhibitörlerle cevap vermeyen hastaları vaginal penetrasyona sahip olacak şekilde ereksiyon sağlama kabiliyetine getirmektir. Üç ayın sonunda hastaların %76'sında IIEF skorunda düzelmeye ve %72'sinde PDE5 inhibitörlerine cevapta artış saptanmıştır. Hastaların hiçbirisi tedavi sırasında ve sonrasında ağrı ya da farklı bir yan etki belirtmemiştir. Vardi ve ark. nın 2014 yılındaki çalışması ise 2 yıllık takip sonrası Li-ESWT başarısının ciddi ED ve DM'si olan hastalarda düşük olduğu ve bu süre zarfında tedavi etkinliğini kaybetmeyen hastalardaki Li-ESWT faydaları üzerinedir (71). Aynı grubun bir başka güncel çalışmasında; daha önce Li-ESWT tedavisi alan ve 22'si ciddi ED olan 30 hasta ikinci kez Li-ESWT tedavisine alınmıştır. İlk tedaviden önce ortalama IIEF skoru 8 olan hastaların tedaviden sonra bu skorları ortalama 10 puana yükselmiştir. İkinci kez tedaviye alınan hastaların yarısının fayda gördüğü ve bu hastaların ortalama IIEF skorunun 13.5 olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda yazarlar bazı hastaların ilave Li-ESWT tedavisine ihtiyacı olduğu sonucuna varmışlardır (72).

Li-ESWT tedavi yöntemi Avrupa Üroloji Derneği 2015 yılı kılavuzunda yer almakta fakat mevcut verilerin yeterliliğinden dolayı net olarak tavsiye edilmemekte iken Amerikan Üroloji Derneği kılavuzunda bahsi geçmemektedir (60,61).

Sonuç olarak; Peyronie hastalığında gelişen penil plak, eğrilik ve ereksiyon problemlerini tedavi etmek için Peyronie hastalığının patofizyolojisinin daha net ortaya konması gerekmektedir. Mevcut çalışmalar ve kılavuzlar değerlendirildiğinde ESWT'nin Peyronie hastalığında sadece ağrının azaltılmasında anlamlı ve tavsiye edilebilir olduğu görülmektedir. Fakat bu hastalığın doğal seyrine bakacak olursak zamanla ağrı zaten spontan olarak düzelmektedir. Bu durum da ESWT'nin ağrı için kullanılmasında da bir handicap oluşturmaktadır. Yine de bu hastalıkta cerrahi olmayan tedavi yaklaşımı için altın standart bulunmakla birlikte ESWT gibi tedavide umut verici yöntemler için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır. Aynı şekilde vaskülojenik erektil disfonksiyonlu hastalarda yeni ve ümit verici bir tedavi yöntemi olan Li-ESWT, güvenli ve ağrısız bir tedavi olmasına rağmen daha fazla iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Rassweiler JJ, Knoll T, Kohrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, Bailey MR, Chaussy C. Shock wave technology and application: an update. *Eur Urol* 2011; 59(5): 784–796.
- Spacca G, Necozone S, Cacchio A. Radial shock wave therapy for lateral epicondylitis: a prospective randomised controlled single-blind study. *Eura Medicophys* 2005; 41(1): 17–25.
- Furia JP, Rompe JD, Cacchio A, Maffulli N. Shock wave therapy as a treatment of nonunions, avascular necrosis, and delayed healing of stress fractures. *Foot Ankle Clin* 2010; 15(4): 651–662.
- Valen PA, Foxworth J. Evidence supporting the use of physical modalities in the treatment of upper extremity musculoskeletal conditions. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(2): 194–204.
- Ochiai N, Ohtori S, Sasho T, Nakagawa K, Takahashi K, Takahashi N, Murata R, Takahashi K, Moriya H, Wada Y, Saisu T. Extracorporeal shock wave therapy improves motor dysfunction and pain originating from knee osteoarthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(9): 1093–1096.
- Wang CJ, Wu RW, Yang YJ. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92(2): 187–193.
- Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, Yang LC. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res* 2003; 21(6): 984–989.
- Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006; 114(25): 2823–2830.
- Hausner T, Pajzer K, Halat G, Hopf R, Schmidhammer R, Redl H, Nogradi A. Improved rate of peripheral nerve regeneration induced by extracorporeal shock wave treatment in the rat. *Exp Neurol* 2012; 236(2): 363–370.
- Clark DL, Connors BA, Handa RK, Evan AP. Pretreatment with low-energy shock waves reduces the renal oxidative stress and inflammation caused by high-energy shock wave lithotripsy. *Urol Res* 2011; 39(6): 437–442.
- Sansone V, MC DA, Bonora C, Sizzano F, De Girolamo L, Romeo P. Early angiogenic response to shock waves in a three-dimensional model of human microvascular endothelial cell culture (HMEC-1). *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(1): 29–37.
- Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, Kuo YR, Yang KD, Huang HC, Wang FS. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF- $\beta$  1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. *J Orthop Res* 2004; 22(3): 526–534.
- Sun D, Junger WG, Yuan C, Zhang W, Bao Y, Qin D, Wang C, Tan L, Qi B, Zhu D, Zhang X, Yu T. Shockwaves induce osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells through ATP release and activation of P2X7 receptors. *Stem Cells* 2013; 31(6): 1170–1180.
- Tepekoylu C, Wang FS, Kozaryn R, Albrecht-Schgoer K, Theurl M, Schaden W, Ke HJ, Yang Y, Kirchmair R, Grimm M, Wang CJ, Holfeld J. Shock wave treatment induces angiogenesis and mobilizes endogenous CD31/CD34-positive endothelial cells in a hindlimb ischemia model: implications for angiogenesis and vasculogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(4): 971–978.
- Gruenewald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol* 2013; 5(2): 95–99.
- Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenewald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol* 2010; 58(2): 243–248.
- Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004; 110(19): 3055–3061.
- Bivalacqua TJ, Purohit SK, Hellstrom WJ. Peyronie's disease: advances in basic science and pathophysiology. *Curr Urol Rep* 2000; 1(4): 297–301.
- Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, Moysidis K, Tzortzis V, Hatzichristou D. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol* 2008; 53(3): 644–650.
- Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A, Longo N, Fusco F, Tajana G. A new biopsy technique to investigate Peyronie's disease associated histologic alterations: results with two different forms of therapy. *Eur Urol* 2002; 42(3): 239–244; discussion 244.
- Kumar B, Narang T, Gupta S, Gulati M. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Sex Health* 2006; 3(2): 113–118.
- La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F, Andriani E, Natali A, Vaggi L, Catuogno C, Giustini M, Taggi F, Group SS. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50–69 years. *Eur Urol* 2001; 40(5): 525–530.
- Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991; 146(4): 1007–1009.
- Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA, Ghaly S, Kim ED, Moty A, Davis R, Hellstrom W. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2350–2353.
- Rhoden EL, Teloken C, Ting HY, Lucas ML, Teodosio da Ros C, Ary Vargas Souto C. Prevalence of Peyronie's disease in men over 50-year-old from Southern Brazil. *Int J Impot Res* 2001; 13(5): 291–293.
- 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(7): 727–730.
- Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T, Engelmann U. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14(5): 379–383.
- Arafa M, Eid H, El-Badry A, Ezz-Eldine K, Shamloul R. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007; 19(2): 213–217.
- Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990; 144(6): 1376–1379.
- Levine LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2013; 10(1): 230–244.
- Gur S, Limin M, Hellstrom WJ. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(6): 931–944.
- Kadioglu A, Akman T, Sanli O, Gurkan L, Cakan M, Celtik M. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. *Eur Urol* 2006; 50(2): 235–248.
- Imbeault A, Bernard G, Ouellet G, Bouhout S, Carrier S, Bolduc S. Surgical option for the correction of Peyronie's disease: an autologous tissue-engineered endothelialized graft. *J Sex Med* 2011; 8(11): 3227–3235.
- Loreto C, Orlandi A, Ferlosio A, Djinovic R, Basic D, Bettocchi C, Rutigliano M, Barbagli G, Vespasiani G, Caltabiano R, Musumeci G, Sansalone S. Cryopreserved penile tunica albuginea for allotransplantation: a morphological and ultrastructural investigation. *J Sex Med* 2012; 9(9): 2378–2388.
- Rybak J, Papagiannopoulos D, Levine L. A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. *J Sex Med* 2012; 9(9): 2396–2403.
- Ferretti L, Giuliani M, Bessedè T, Qiu X, Zhang H, Alsaid B, Durrbach A, Giuliano F, Benoit G, Droupy S. Tissue engineering for penile surgery: comparative study of noncellular and cell-seeded synthetic grafts for tunica albuginea replacement. *J Sex Med* 2012; 9(2): 625–631.
- Gholami SS, Gonzalez-Cadavid NF, Lin CS, Rajfer J, Lue TF. Peyronie's disease: a review. *J Urol* 2003; 169(4): 1234–1241.
- Husain J, Lynn NN, Jones DK, Collins GN, O'Reilly PH. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000; 86(4): 466–468.
- Ozyalvacli ME, Uyeturk U, Halicioglu S, Kargi E. Spontaneous renal parenchymal hematoma associated with clopidogrel in a patient with diabetic nephropathy. *Ann Pharmacother* 2015; 49(2): 260–261.
- Hauck EW, Hauptmann A, Bschleipfer T, Schmelz HU, Altinkilic BM,

- Weidner W. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J Urol* 2004; 171(1): 296-299.
41. Bellorofonte C, Ruoppolo M, Tura M, Zaatar C, Tombolini P, Menchini Fabris GF. [Possibility of using the piezoelectric lithotripter in the treatment of severe cavernous fibrosis]. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1989; 61(4): 417-422.
  42. Chitale S, Morsey M, Swift L, Sethia K. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int* 2010; 106(9): 1352-1356.
  43. Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE, Stenzl A, Lahme S. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med* 2013; 10(11): 2815-2821.
  44. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, Creta M, Mirone V. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009; 56(2): 363-369.
  45. Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, Verze P, Fusco F, Mirone V. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *Int J Androl* 2012; 35(2): 190-195.
  46. Abdel-Salam Y, Budair Z, Renner C, Frede T, Rassweiler J, El-Annany F, El-Magrably H, El-Akkad M. Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shockwave therapy: evaluation of our preliminary results. *J Endourol* 1999; 13(8): 549-552.
  47. De Berardinis E, Busetto GM, Antonini G, Giovannone R, Gentile V. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease: long-term results. *Arch Ital Urol Androl* 2010; 82(2): 128-133.
  48. Hamm R, McLarty E, Ashdown J, Natale S, Dickinson A. Peyronie's disease-the Plymouth experience of extracorporeal shockwave treatment. *BJU Int* 2001; 87(9): 849-852.
  49. Kiyota H, Ohishi Y, Asano K, Hasegawa N, Madarame J, Miki K, Kato N, Kimura T, Ishiyama T, Maeda S, Shimomura T, Shiono Y, Miki J. Extracorporeal shock wave treatment for Peyronie's disease using EDAP LT-02; preliminary results. *Int J Urol* 2002; 9(2): 110-113.
  50. Leuret T, Loison G, Herve JM, Mc Eleny KR, Lugagne PM, Yonneau L, Orsoni JL, Saporta F, Butreau M, Botto H. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease: experience with standard lithotripter (siemens-multiline). *Urology* 2002; 59(5): 657-661.
  51. Manikandan R, Islam W, Srinivasan V, Evans CM. Evaluation of extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease. *Urology* 2002; 60(5): 795-799; discussion 799-800.
  52. Michel MS, Ptaschnyk T, Musial A, Braun P, Lenz ST, Alken P, Kohrmann KU. Objective and subjective changes in patients with Peyronie's disease after management with shockwave therapy. *J Endourol* 2003; 17(1): 41-44; discussion 44.
  53. Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A, Fusco F. Our experience on the association of a new physical and medical therapy in patients suffering from induratio penis plastica. *Eur Urol* 1999; 36(4): 327-330.
  54. Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, Dillenburg W, Ferakis N, Witzsch U, Melekos M, Becht E. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: an alternative treatment? *Asian J Androl* 2006; 8(3): 361-366.
  55. Skolarikos A, Alargof E, Rigas A, Deliveliotis C, Konstantinidis E. Shockwave therapy as first-line treatment for Peyronie's disease: a prospective study. *J Endourol* 2005; 19(1): 11-14.
  56. Srirangam SJ, Manikandan R, Hussain J, Collins GN, O'Reilly PH. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *J Endourol* 2006; 20(11): 880-884.
  57. Strebel RT, Suter S, Sautter T, Hauri D. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res* 2004; 16(5): 448-451.
  58. Taylor J, Forster JA, Browning AJ, Biyani CS. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease: who benefits? *J Endourol* 2006; 20(2): 135-138.
  59. Hauck EW, Mueller UO, Bschiepfer T, Schmelz HU, Diemer T, Weidner W. Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: exploratory meta-analysis of clinical trials. *J Urol* 2004; 171(2 Pt 1): 740-745.
  60. Ocak T, Duran A, Ozyalvacli G, Ocak Z, Terzi EH, Tosuns M, Erdem K. Protective effects of montelukast and Hypericum perforatum against intestinal ischemia-reperfusion injury in hamsters. *Turk J Med Sci* 2014; 44(3): 381-386.
  61. Unlu Y, Huq GE, Ozyalvacli G, Zengin M, Koca SB, Yucetas U, Bozkurt ER, Behzatoglu K. Paratesticular sarcomas: A report of seven cases. *Oncol Lett* 2015; 9(1): 308-312.
  62. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muirheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357(8): 762-774.
  63. Ozyalvacli G, Ozyalvacli ME, Astarci HM, Boran C, Yesil C, Uyeturk U, Aktas G. Evaluation of different p16 immunostaining methods and the prognostic role of p16/Ki-67 combined expression in non-muscle invasive bladder cancers. *Pol J Pathol* 2015; 66(1): 57-66.
  64. Abu-Ghanem Y, Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Penile low-intensity shock wave therapy: a promising novel modality for erectile dysfunction. *Korean J Urol* 2014; 55(5): 295-299.
  65. Guay AT, Perez JB, Jacobson J, Newton RA. Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors. *J Androl* 2001; 22(5): 793-797.
  66. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 593-600.
  67. Nurzynska D, Di Meglio F, Castaldo C, Arcucci A, Marlinghaus E, Russo S, Corrado B, de Santo L, Baldascino F, Cotrufo M, Montagnani S. Shock waves activate in vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(2): 334-342.
  68. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol* 2012; 187(5): 1769-1775.
  69. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, Lin CS. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med* 2013; 10(3): 738-746.
  70. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy-a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med* 2012; 9(1): 259-264.
  71. Kurt M, Posul E, Can G, Yilmaz B, Korkmaz U, Kar Kurt O, Gurel K, Dagistan E, Ozyalvacli G. Crohn's disease presenting as multiple pulmonary nodules in FDG PET/CT scan. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26(3): 279-280.
  72. Komurcu E, Ozyalvacli G, Kaymaz B, Golge UH, Goksel F, Cevizci S, Adam G, Ozden R. Effects of Local Administration of Boric Acid on Posterolateral Spinal Fusion with Autogenous Bone Grafting in a Rodent Model. *Biol Trace Elem Res* 2015; 167(1): 77-83.