



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Peyronie Hastalığına Sahip Olgularda Tüm Ekzom Dizileme (TED) İle Genetik
Etiyopatogenezin Araştırılması**

**Dr. Mehmet GÜRCAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat DURSUN**

İSTANBUL 2025





T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**Peyronie Hastalığına Sahip Olgularda Tüm Ekzom Dizileme (TED) İle Genetik
Etiyopatogenezin Araştırılması**

Dr. Mehmet GÜRCAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat DURSUN

İSTANBUL 2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezi çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mehmet GÜRCAN

ÖNSÖZ

İstanbul Tıp Fakültesi'nde geçirdiğim beş buçuk yıllık eğitim sürecinin sonunda, hem mesleki hem de kişisel olarak bana çok şey katan bu dönemi, derin bir düşünce ve içten bir teşekkür duygusuyla anıyorum. Bu süreçte kazandığım bilgi, deneyim ve bakış açısı, yalnızca hekimlik yolculuğuma değil, insan olarak gelişimime de büyük katkı sağlamıştır. Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen tüm akademik ve idari personelimize; özveriyle çalışan hemşirelerimize, sekreterlerimize ve isimlerini tek tek sayıyamasam da bu fakülteye emek vermiş tüm çalışanlara gönülden teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle aktaran; fakülteye başladığım ilk günden itibaren akademik yolculuğumda her zaman yanımda olan; mentorluk desteğiyle bilimsel vizyonumu şekillendiren ve bana androlojiyi sevdiren, Androloji Bilim Dalı Başkanımız çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ateş Kadioğlu'na en derin şükranlarımı sunuyorum.

Tez sürecinde her zaman yapıcı tutumu, nazik yaklaşımı ve desteğiyle bana yol gösteren, aynı zamanda androloji bilim dalındaki katkılarıyla çalışmama değer katan değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Murat Dursun'a teşekkür ederim.

Üroloji Anabilim Dalı'nın akademik duruşunu her daim yansıtan, yöneticiliği ve liderliğiyle bizlere örnek olan, eğitimimize olan katkıları yadsınamaz değerli bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Faruk Özcan'a şükranlarımı sunarım.

Ülkemizde inkontinans alanında önemli hizmetlerde bulunmuş, emekli olmasına rağmen adı hâlâ saygıyla anılan, bu alanda biz genç üroloji asistanlarına ışık tutan Sayın Prof. Dr. Taner Koçak'a teşekkür ederim.

Transplantasyon alanında ülkemize önemli katkılar sunmuş, öğretme tutkusunu hiçbir zaman kaybetmemiş ve her zaman ilham kaynağı olmuş Sayın Prof. Dr. İsmet Nane'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk ürolojisi alanındaki cerrahi yetkinlikleriyle dikkat çeken, bilgi ve becerilerini bizlerle paylaşan, örnek alınacak cerrahi vizyonlarıyla eğitimimize büyük katkı sağlayan değerli hocalarımız Sayın Prof. Dr. Orhan Ziyen ve Sayın Prof. Dr. Tayfun Oktar'a teşekkür ederim.

Hem akademik yaşamda hem de sosyal hayatta bizlerden abiliğini hiçbir zaman esirgemeyen, varlığıyla her zaman güven veren, desteğini her koşulda hissettiren çok kıymetli hocamız Sayın Prof. Dr. Öner Şanlı'ya gönülden teşekkür ederim.

Taş hastalıkları ve endoüroloji alanında bilgi birikimiyle bizleri her zaman etkileyen, poliklinik günlerinde öğle aralarını heyecanla beklememize neden olan, sabrı ve beyefendi kişiliğiyle örnek aldığımız Sayın Prof. Dr. Tzevat Tefik'e şükran borçluyum.

Asistanlığımızın ilk gününden itibaren bizleri her zaman dinleyen, sorunlarımıza çözüm bulan, cerrahi eğitimimize en çok katkıyı sağlayan, bizleri birebir takip ederek gelişimimize destek olan Ürolojik Onkoloji Bilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Selçuk Erdem'e içten teşekkür ederim.

Kadın ürolojisi, inkontinans ve üretra cerrahisi konularındaki bilgi birikimini bizlerle cömertçe paylaşan, eğitimimize önemli katkılar sunan Sayın Doç. Dr. Mazhar Ortaç'a teşekkür ederim.

Enerjisiyle eğitim ortamımıza dinamizm katan, akademik kişiliğiyle ilham veren, hemşehrim olması nedeniyle de ayrı bir yakınlık duyduğum Sayın Doç. Dr. Şenol Tonyalı'ya gönülden teşekkür ederim.

Çocuk ve geçiş ürolojisi alanlarındaki cerrahi becerisi ve bilimsel katkılarıyla eğitime değerli katkılar sağlayan Sayın Doç. Dr. İrfan Dönmez'e teşekkür ederim.

Ayrıca, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli meslektaşlarıma da teşekkürü bir borç bilirim. Fakülteye başladığım dönemde kıdemlilerim olarak bana her zaman yol gösteren; gerek klinik pratikte gerekse akademik ve cerrahi gelişimimde büyük katkıları bulunan ve şu anda farklı kurumlarda uzman hekim olarak görev yapmakta olan Op. Dr. Enes Değirmenci, Op. Dr. Barış Aydın, Op. Dr. Reşat Aydın, Op. Dr. Serdar Turan ve Op. Dr. Rıfat Burak Ergül'e gönülden teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığım, pek çok zor anı omuz omuza paylaştığımız, gece gündüz demeden aynı özveriyle görev yaptığımız; çalışkanlıkları, dostlukları ve katkılarıyla bu süreci anlamlı kılan kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Anıl Tantekin, Dr. Fırat Özervarlı, Dr. İlker Teke, Dr. Kazım Can Oba, Dr. Tunç Aydınoglu, Dr. Yasin Ateş, Dr. Melih Biçer, Dr. Muhammet Alpaydın, Dr. Ahmad Bijilov, Dr. Mert Erden ve Dr. Oğuz Durmazer'e de en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimin her aşamasında bilgi birikimi, yönlendirmeleri ve pozitif enerjisiyle yanımda olan Dr. Shahrashoub Sharifi'ye değerli katkılarından dolayı içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Her koşulda yanımda duran, varlıklarıyla güç veren sevgili annem Ayşe Gürcan'a, babam Mustafa Gürcan'a, her zaman yolumu aydınlatan kıymetli abim Fatih Gürcan'a ve her başım sıkıştığında ilk desteğe koşan, yeri bende çok ayrı olan canım kardeşim Sultan Gürcan'a minnettarım. Bu zorlu ve uzun süreci onların sevgisi, sabrı ve desteği olmadan tamamlamam mümkün olmazdı.

Ve en kıymetli teşekkürü, İstanbul Tıp Fakültesi'nde tanıştığım, hayat yolculuğumun değerli eşlikçisi olan, her koşulda desteğini hissettiren ve hiçbir zaman esirgemeyen, zor zamanlarda daima yanımda duran, anlayışı ve sabrıyla bu sürecin en güçlü dayanağı hâline gelen canım eşim Merve Gürcan'a sunuyorum. Eğitim sürecimin en yoğun, en yorucu dönemlerinde gösterdiği anlayış, hayatımızı birlikte inşa ederken sergilediği özveri ve varlığıyla oluşturduğu güven ortamı, bu çalışmanın tamamlanmasında belirleyici bir rol oynamıştır.

Ayrıca, henüz çok küçük yaşına rağmen varlığıyla bana her gün yeniden ilham veren, hayatımın anlamını derinleştiren, taşıdığım sorumluluğu gururla yüklenmemi sağlayan biricik oğlum Göktuğ Gürcan'a da kalpten teşekkür ederim. Onun gelişi, bu sürecin yalnızca bir akademik hedef değil, aynı zamanda kişisel bir dönüşüm yolculuğu hâline gelmesine vesile olmuştur. Bu çalışmanın her satırında, onun varlığının verdiği umut ve güç hissedilmektedir.

Dr. Mehmet GÜRCAN

Temmuz 2025-İstanbul

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	..iii
ÖNSÖZ.....	..iv
İÇİNDEKİLER.....	..vii
KISALTMALAR.....	..xi
GRAFİK,ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ.....	..xv
ÖZET.....	..xviii
ABSTRACT.....	..xx
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	..1
2. GENEL BİLGİLER.....	..2
2.1.Penis Anatomisi	..2
2.1.1. Penisin Yapısal Bileşenleri.....	..3
2.1.1.1. Penis Kökü (Radix Penis).....	..3
2.1.1.2. Penis Gövdesi (Corpus Penis).....	..3
2.1.1.3. Glans Penis.....	..3
2.1.1.4. Korpus Kavernozum.....	..4
2.1.1.5. Korpus Spongiozum.....	..4
2.1.1.6. Tunika Albuginea.....	..5
2.1.2. Penisin Kan Dolaşımı.....	..6
2.1.3. Nöral İnnervasyon.....	..6
2.1.4. Histolojik Özellikler.....	..6
2.2. Peyronie Hastalığı.....	..7
2.3. Tarihçe.....	..7
2.4. Epidemiyoloji.....	..8

2.4.1. Prevelans.....	8
2.4.2. Yaş Dağılımı.....	8
2.4.3. Etiyopatogenez.....	9
2.4.3.1. Hastalığın Temel Mekanizması.....	9
2.4.3.2. Genetik Faktörler.....	10
2.4.3.2.1. Tanımlanan Genetik Risk Bölgeler.....	10
2.4.3.2.2. Peyronie Hastalığı ile İlişkili Genetik Mutasyonlar ve Varyasyonlar...	12
2.4.3.2.3. Genetik Yatkınlık ve Ailevi Geçiş.....	13
2.4.3.2.4. Peyronie Hastalığında Sinyal İletim Yollarının Rolü.....	13
2.4.3.2.4.1. TGF- β Sinyal Yolu ve Peyronie Hastalığındaki Önemi.....	13
2.4.3.2.4.2. Peyronie Hastalığında Wnt/ β -Katenin Sinyal Yolunun Rolü.	14
2.4.3.2.4.3. Peyronie Hastalığında PDGF Sinyal Yolu Aktivasyonu.....	15
2.4.3.2.4.4. Peyronie Hastalığında NF- κ B Sinyal Yolunun Etkisi.....	16
2.4.3.2.4.5. Peyronie Hastalığında Rol Oynayan Diğer Sinyal Yolları...	16
2.4.3.3. Mikrovasküler Travma ve Yara İyileşme Süreci.....	17
2.4.3.4. Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyonu.....	18
2.4.3.5. Otoimmünite.....	19
2.4.3.6. Komorbideteler.....	19
2.4.3.7. Tunika Albugineanın Yapısal Özellikleri.....	20
2.4.3.7.1. Normal Yapı ve Mekanik Özellikler.....	20
2.4.3.7.2. Tunika Albugineada Meydana Gelen Histopatolojik Değişiklikler....	20
2.5. Tanı.....	21
2.5.1. Anamnez.....	21

2.5.2. Fizik Muayene.....	22
2.5.3. Otofotografi.....	22
2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri.....	22
2.5.4.1. Ultrasonografi.....	22
2.5.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	23
2.5.5. Laboratuvar Değerlendirme.....	23
2.6. Peyronie Hastalığının Tedavisi.....	23
2.6.1. Konservatif Tedavi Yöntemleri.....	23
2.6.2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri.....	24
2.6.2.1. Kısaltma Teknikleri.....	24
2.6.2.2. Uzatma Teknikleri.....	25
2.6.2.3. Penil Protez İmplantasyonu.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta Kohortunun Oluşturulması ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi, Onam Formunun Alınması.....	26
3.1.1. Araştırma Grubunun Oluşturulması.....	26
3.1.2. Gereç ve Yöntemler.....	26
3.2. Periferik Kan Örneklerinin Toplanması ve DNA İzolasyonu, DNA Kalite ve Yoğunluğunun Değerlendirilmesi - Uygun Koşullarda Saklanması.....	27
3.2.1. Tüm Ekzom Dizileme ve Varyant Filtreleme.....	28
3.2.2. Aday Varyantların Sanger Doğrulaması.....	29
3.3. Biyoinformatik ve Yolak Analizi.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri.....	30

5. TARTIŞMA.....	53
5.1. Nitrik Oksit Sinyal Yolu.....	55
5.1.1. Nitrik Oksit Sentaz 2, NOS2 (iNOS).....	55
5.1.2. Nitrik Oksit Sentaz 3, NOS3 (eNOS).....	58
5.2. Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) Sinyal Yolu.....	60
5.2.1. Transforming Growth Factor Beta 2 (TGF- β 2).....	60
5.3. Matriks Metalloproteinazlar	64
5.3.1. Matriks metalloproteinaz-14 (MMP14).....	64
5.4. Ekstrasellüler Matriks (ECM) Remodelingi.....	67
5.4.1. Elastin (ELN).....	67
5.4.2. Integrin Subunit Beta 1 (ITGB1).....	71
5.4.3. Lamininler.....	73
5.4.3.1. Laminin subunit beta-2 (LAMB2).....	73
5.4.4. Kollajen.....	77
5.4.4.1. Kollajen tip XI alfa 1 zinciri (COL11A1).....	77
5.5. Diğer sinyal iletim yolları.....	81
5.5.1. Phosphodiesterase 3B (PDE3B).....	81
6. VARILAN SONUÇ.....	83
7. KAYNAKÇA.....	85
8. Etik Kurul Onayı.....	100
9.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	103

KISALTMALAR

ABI: Applied Biosystems Inc.
ADAMTS: A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs
AKT: Protein Kinase B
ALK: Activin Receptor-Like Kinase
ALMS1: Alström Syndrome 1
BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri
BPH: Benign Prostat Hiperplazisi
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
CC: Corpus Cavernosum
CCH: Kollajenaz Clostridium Histolyticum
cDNA: complementary DNA
cGMP: siklik Guanozin Monofosfat
CIS: Kombine Enjeksiyon ve Stimulasyon
CNV: Copy Number Variation
COL4A2: Collagen Type IV Alpha 2 Chain
CTS: Carpal Tunnel Syndrome
DAG1: Dystroglycan 1
DD: Dupuytren's Disease
DH: Dupuytren Hastalığı
DHK: Dupuytren Hastalığına Ait Fasya
DK: Dupuytren Kontraktürü
DM: Diabetes Mellitus
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
ECM: Extracellular Matrix
ED: Erektile Disfonksiyon
EDP: Elastin-Derived Peptides
EDTA: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELN: Elastin
EMT: Epithelial-Mesenchymal Transition
eNOS: endotelial Nitrik Oksit Sentaz

ESWT: Ekstrakorporal şok dalga tedavisi
 ExAC: Exome Aggregation Consortium
 FAK: Focal Adhesion Kinase
 FDA: Food and Drug Administration
 FN: Fibronectin
 FPCL: Fibroblast-Populated Collagen Lattice
 GATK: Genome Analysis Toolkit
 GATK: Genome Analysis Toolkit
 GRCh: Genome Reference Consortium Human
 GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
 H₂O₂: Hidrojen peroksit
 HLA: Human Leucocyte Antigen
 HO-1: Hemoksigenaz-1
 HT: Hipertansiyon
 IGV: Integrative Genomics Viewer
 IIEF: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi
 IL:İnterlökin
 IPA: Ingenuity Pathway Analysis
 IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis
 ITGB1: İntegrin beta-1
 iNOS: indüklenebilir Nitrik Oksik Sentaz
 JAK-STAT: Janus Kinaz ve Sinyal İletici/Transkripsiyon Aktivatörü
 KO: knockout
 LAMB2: Laminin Subunit Beta-2
 LOX: Lysyl Oxidase
 MAF: Minor Allele Frequency
 MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase
 MDSCs: Muscle-Derived Stem Cells
 MEM: Maximum Exact Match
 MFB: Myofibroblast
 MHC: Major Histocompatibility Complex

- MMP:** Matriks Metalloproteinaz
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- mTOR:** Mechanistic Target Of Rapamycin
- NF-κB:** Nuclear Factor kappa B
- NFF:** Non-Fibrotic Fascia
- NGS:** Next-Generation Sequencing
- NMD:** Nonsense-Mediated Decay
- nNOS:** nöronal Nitrik Oksik Sentaz
- NO:** Nitrik Oksit
- NPF:** Non-Pathological Fascia
- O₂⁻:** Süperoksit anyonu
- OH⁻:** Hidroksil radikali
- ONOO⁻:** Peroksinitrit
- p38/JNK:** p38 MAP Kinase (MAPK14) / c-Jun N-Terminal Kinase
- PAI-1:** Plasminogen Activator Inhibitor-1
- PCR:** Polymerase Chain Reaction
- PD:** Peyronie's Disease
- PDE:** Phosphodiesterase
- PDE3B:** Phosphodiesterase 3B
- PDGF:** Platelet-derived Growth Factor
- PH:** Peyronie Hastalığı
- PHBS:** Peyronie Hastalığı Benzeri Semptomlar
- PI3K:** Phosphatidylinositol 3-Kinase
- Rho GTPaz:** Ras Homolog GTP-Binding Enzyme Ailesi Üyesi
- RhoA/ROCK:** Ras homolog family member A/Rho-associated coiled-coil containing protein kinase
- RNS:** Reaktif Nitrojen Türleri
- ROS:** Reaktif Oksijen Türleri
- RP:** Radikal Prostatektomi
- SEQ:** Sequence
- sGC:** solubl Guanilat Siklaz

siRNA: Small Interfering RNA

SMAD: Sma and Mad homologs

SMC: Smooth Muscle Cell

SNP: Single-Nucleotide Polymorphism

STZ: Streptozotosin

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TED: Tüm Ekzom Dizileme

TGF- β : Transforming Growth Factor-beta

TIMP: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

T β RI: TGF- β Reseptör Tip I

VEP: Variant Effect Predictor

VSMC: Vascular Smooth Muscle Cell

WES: Whole-Exome Sequencing

WT: wild-type

YAP/TAZ: Yes-Associated Protein / Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif

α -SMA: Alpha-Smooth Muscle Actin

TABLO, GRAFİK VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 2: Çalışma grubunda değerlendirilen olgulardaki moleküler bulgular

Şekil 1: Penisin erektil dokuları

Şekil 2: Penisin transvers kesiti

Şekil 3: Aile (P1). İndeks(P1 ve P1O)’a ait TED ile saptanan varyasyon (NOS3: ENST00000297494.3:c.3560G>A, ENSP00000297494.3:p.Gly1187Asp) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; (P1) ve (P1-O)’ya ait elektroferogram.

Şekil 4: İndeks P2’e ait TED ile saptanan varyasyon (ITGB1 ; ENST00000396033.2:c.1177G>A HGVS p: ENSP00000379350.2:p.Val393Ile) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P2’ye ait elektroferogram.

Şekil 5: İndeks P3’e ait TED ile saptanan varyasyon (PDE3B; ENST00000282096.4:c.2195G>A ENSP00000282096.4:p.Arg732Gln) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü.

Şekil 6: Aile (P4). İndeks(P4 ve P4B)’ye ait TED ile saptanan varyasyon (LAMB2: ENST00000418109.1:c.392del , ENSP00000388325.1:p.Pro131LeufsTer20) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; (P4) ve (P4-B)’ye ait elektroferogram.

Şekil 7: Aile (P5). İndeks(P5 ve P5K)’ye ait TED ile saptanan varyasyon (LAMA5: ENST00000252999.3:c.2246A>G, ENSP00000252999.3:p.His749Arg) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü.

Şekil 8: İndeks P6’a ait TED ile saptanan varyasyon (NOS2 ; NST00000313735.6:c.1990G>A HGVS p: ENSP00000327251.6:p.Gly664Arg) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P6’ya ait elektroferogram.

Şekil 9: : İndeks P8’e ait TED ile saptanan varyasyon (ELN; ENST00000380562.4:c.2066G>T, ENSP00000369936.4:p.Gly689Val,ENST00000380562.4:c.1711G>C,ENSP00000369936.4:p.Gly571Arg) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü.

Şekil 10: İndeks P9'a ait TED ile saptanan varyasyon (COL4A2; ENST00000360467.5:c.2641G>A, ENSP00000353654.5:p.Gly881Ser) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P9'a ait elektroferogram.

Şekil 11: İndeks P10'a ait TED ile saptanan varyasyon (ELN; ENST00000380562.4:c.992C>T ENSP00000369936.4:p.Pro331Leu) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P10'a ait elektroferogram

Şekil 12: İndeks P11'e ait TED ile saptanan varyasyon (COL4A1; ENST00000375820.4:c.3874C>A, ENSP00000364979.4:p.Pro1292Thr) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P11'e ait elektroferogram

Şekil 13: İndeks P12'ye ait TED ile saptanan varyasyon (COL6A3; ENST00000295550.4:c.5393G>A, ENSP00000295550.4:p.Arg1798His) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P12'e ait elektroferogram

Şekil 14: İndeks P13'ye ait TED ile saptanan varyasyon (TGFB1I1 Geni ; ENST00000394863.3:c.95T>C, ENSP00000378332.3:p.Leu32Pro) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P13'e ait elektroferogram

Şekil 15: İndeks P17'e ait TED ile saptanan varyasyon (ELN; ENST00000366929.4:c.405G>A ENSP00000355896.4:p.Gln135=, ENST00000380562.4:c.1570G>A, ENSP00000369936.4:p.Gly524Ser) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P17'e ait elektroferogram

Şekil 16: İndeks P18'ye ait TED ile saptanan varyasyon (COL11A1; ENST00000370096.3:c.1160A>G, ENSP00000359114.3:p.Lys387Arg) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P18'e ait elektroferogram

Şekil 17: İndeks P19'a ait TED ile saptanan varyasyon (MMP14; ENST00000311852.6:c.217G>A ENSP00000308208.6:p.Gly73Ser) IGV (Integrative Genomics

Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile confirmasyonu, aile segregasyon analizi; P19'a ait elektroferogram



ÖZET

Giriş ve Amaç: Peyronie hastalığı (PH), penisin tunika albuginea tabakasında fibröz plak oluşumu ile karakterize, lokalize ve benign bir fibrotik durumdur. Klinik olarak iyi tanımlanmış olmasına rağmen, etiyolojisi ve patogenezinin ilişkin bilgileri hâlen tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın başlangıcı, ilerleyişi ve olası kalıtsal yönlerini belirleyen moleküler mekanizmalar büyük ölçüde bilinmezliğini korumaktadır. Bu çalışmada, bireyleri PH'ye yatkın hâle getirebilecek germline varyantların araştırılması yoluyla mevcut bilgi düzeyinin genişletilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, fibrotik doku yeniden yapılanmasında rol oynayan moleküler ve sinyal yollarının aydınlatılmasına odaklanılarak, hastalığın patogenezinde etkili olabilecek yeni mekanizmaların ortaya konulması ve genetik etmenlerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Metod: Bu çalışma, Ocak-Eylül 2024 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Androloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve Peyronie hastalığı tanısı almış, 18 yaş üzeri 30 erkek hastayı içermektedir. Katılımcılar, birinci veya ikinci derece akrabalarında benzer semptomların olup olmadığına bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir. Birinci aşamada, yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan tüm bireylere Tüm Ekzom Dizileme (TED) uygulanmıştır. İkinci aşamada ise, TED ile saptanan olası patojenik varyantlar doğrulanmış ve kalıtım paternleri, mevcut aile bireylerinde ve benzer klinik bulgular sergileyen ikinci derece akrabalarda Sanger dizileme ile gerçekleştirilen segregasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Geliştirilmiş 150'den fazla geni içeren kişiselleştirilmiş gen panelimiz temelinde, her bireyde binin üzerinde tespit edilen genetik varyant arasından ortalama 20'den fazla aday gen belirlenmiştir. Anahtar biyolojik yollarla ilişkili gen varyantlarında oldukça anlamlı düzeyde zenginleşme saptanmıştır ($p < 4,12E-105$). İşlevsel önceliklendirme kriterleri doğrultusunda, her vaka için bir öncü aday gen tanımlanmıştır. Ailevi Peyronie hastalığı (PH) kohortunda, potansiyel olarak ilişkili üç gende (NOS3, LAMB2 ve LAMA5) üç patojenik varyant tespit edilmiştir. Sporadik kohortta ise 12 aday gen tanımlanmıştır: COL4A1, COL4A2, COL5A1, COL6A3, PLOD1, ELN, MMP14, TGFB1I1, TGFB2, PDE3B, ITGB1 ve NOS2. Bu muhtemel PH ilişkili genler, ekstrasellüler matriks (ECM) organizasyonu ve kollajen biyosentezi, elastin ve ECM yeniden yapılanması, hücre sinyalleşmesi, fibrosis regülasyonu, integrin-aracılı sinyal iletimi, nitrik oksit sentaz aktivitesi ve vasküler fonksiyon gibi fibrotik

patogeneze doğrudan katkı sunan biyolojik süreçlerde işlevsel olarak zenginleşmiştir. Bu genetik varyantlar, PH tanısı almış erkek bireylerde ilk kez rapor edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada tanımlanan aday gen varyantları, Peyronie hastalığının (PH) moleküler temeline dair önemli bilgiler sunmaktadır. Elde edilen veriler, hasta grubunda gözlemlenen genetik heterojeniteyi vurgulamakta ve hastalığın klinik seyri ile tedaviye dirençteki bireysel farklılıkların anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Bu değişkenlik, bazı hastaların tedaviye neden yanıt vermediğini açıklamada yardımcı olabilecek potansiyel biyolojik mekanizmaları ortaya koymaktadır. Bulgularımızın, PH patogenezinin daha rafine bir şekilde anlaşılmasına olanak tanıyacağı, aynı zamanda tedavi algoritmalarının yeniden şekillendirilmesine katkıda bulunarak daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Peyronie Hastalığı, Fibrozis, Tüm Ekzom Dizileme (TED), Genetik Etiyopatogenez, Yeni Tanımlanan Genetik Varyantlar

ABSTRACT

Introduction and Aim:

Peyronie's disease (PD) is a localized, benign fibrotic condition characterized by the formation of fibrous plaques in the penile tunica albuginea. Despite extensive clinical recognition, its etiology and pathogenesis remain incompletely understood. The molecular mechanisms driving its onset, progression, and potential hereditary aspects remain elusive. In this study, we aim to broaden the current understanding by investigating germline variants that may predispose individuals to PD. Moreover, we focus on elucidating the molecular and signaling pathways involved in fibrotic tissue remodeling, with the goal of uncovering novel pathogenic mechanisms and identifying genetic factors that contribute to the disease.

Methods: This study included 30 male patients over the age of 18 who were diagnosed with Peyronie's disease and followed at the Department of Urology, Division of Andrology, Istanbul Faculty of Medicine between January and September 2024. Participants were enrolled regardless of whether their first- or second-degree relatives exhibited similar symptoms. In the first phase, Whole-Exome Sequencing (WES) was performed on all individuals who provided written informed consent. In the second phase, putative pathogenic variants identified through WES were validated, and inheritance patterns were investigated via segregation analysis using Sanger sequencing in all available family members and, when applicable, in second-degree relatives presenting with similar clinical manifestations.

Results: Based on our developed individualized panel comprising over 150 genes, an average of more than 20 candidate genes was identified per patient from among more than a thousand detected gene variants. The gene variants associated with key biological pathways demonstrated highly significant enrichment ($p\text{-value} < 4.12\text{E-}105$). The most relevant variants were filtered based on functional relevance and one leading candidate gene was prioritized per case. In the familial PD cohort, we identified three deleterious variants in three potentially relevant genes: NOS3, LAMB2 and LAMA5. In the sporadic cohort, 12 candidate genes were implicated: COL4A1, COL4A2, COL5A1, COL6A3, PLOD1, ELN, MMP14, TGFB1I1, TGFB2, PDE3B, ITGB1, and NOS2. These putative PD-associated genes are functionally enriched in biological processes such as extracellular matrix (ECM) organization and collagen synthesis, elastin and

ECM remodeling, cell signaling, fibrosis regulation, integrin-mediated signaling, nitric oxide synthase activity, and vascular function—all of which are critically involved in fibrotic pathogenesis. These gene variants are reported for the first time in men with PD.

Conclusion: The identification of candidate gene variants in this study provides valuable insights into the molecular basis of PD. Our results highlight the genetic heterogeneity observed within the patient population, which may help explain variations in disease progression and treatment resistance. This variability could offer insights into why certain patients exhibit resistance to treatment, providing potential explanations for the clinical challenges observed. We hope that these findings will contribute not only to a more refined understanding of the disease but also to the modification of treatment algorithms, ultimately leading to more effective, personalized therapeutic approaches for PD patients.

Keywords: Peyronie's disease, fibrosis, Whole-Exome Sequencing (WES), Genetic Etiopathogenesis, Novel Genetic Aberrations,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Peyronie hastalığı (PH) , Fransız hekim Francois de la Peyronie'nin adını taşıyan , tunika albugineada fibrotik plak oluşumu ile karakterize, peniste ağrı, palpabl nodül, deformite (kurvatür) ve erektil disfonksiyon ilişkili bir hastalıktır (1). PH'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir ancak tunika albugineda oluşan travma veya mikrotravma nedeniyle olduğu düşünülmektedir (2).

Peyronie plağı oluşum patofizyolojisinde miyofibroblast aktivitesinin ve matriks metalloproteinazların doku inhibitörlerinin düzenlenmesi yoluyla anormal ekstrasellüler matriks birikimi rol oynar (3, 4).

Son 40 yılda, çalışmalar insan lökosit antijeni (HLA) grubu antijenlerini, tek nükleotid polimorfizmlerini, karyotipik anormallikleri ve gen ekspresyon değişikliklerini PH ile ilişkilendirmiş, ancak hiçbiri altta yatan etiyolojiyi kesin olarak belirleyememiştir (5).

Bugüne kadar, bu hastalıkla ilgili sınırlı sayıda araştırma yapılmış olup, tüm ekzom dizileme çalışmaları ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu alanda çalışma sayısının düşük olmasının önemli nedenleri; Peyronie hastalığı (PH) teşhisi konmuş hastaların sosyal sebeplerle sağlık merkezlerine başvurmaması, androloji bilim dalına sahip kurum sayısının yetersiz olması, PH ile ilişkilendirilmiş fizik muayene dışında herhangi bir laboratuvar ve radyolojik tetkikin bulunmaması, ve en önemlisi, bütün genom araştırmalarının sosyoekonomik nedenlerden dolayı yapılamamasıdır.

Genel olarak, Tüm Ekzom Dizileme (TED) çalışmaları sayesinde genetik kökenli olduğu düşünülen hastalıkların etiyopatogenezi daha iyi anlaşılmaya başlanmış olmasına rağmen, bu teknik ülkemizde sadece araştırma kapsamında belirli merkezlerde sınırlı sayıda hastalık türü için uygulanmaktadır.

Peyronie hastalığı Türkiye'de orta-ileri yaş erkeklerde yaygın bir cinsel sağlık sorunudur. Bu nedenle, bu hastalığın genetik kökeninin aydınlatılmasında TED analizlerinin rolünün araştırılması önem taşımaktadır. Bu araştırmanın sonuçları, Peyronie hastalığının genetik faktörlerini anlamak ve bu hastalığın tedavisinde daha etkili ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirmek için kritik bir adım olabilir. Bu çalışma, Peyronie hastalığının daha iyi bir anlaşılmasını sağlayarak, tedavi ve yönetim stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Bu amaç doğrultusunda çalışmamızın ilk aşamasında, Peyronie hastalığı (PH) tanısı alan hasta grubunda Tüm Ekzom Dizileme (TED) analizi yapılacaktır. İkinci aşamada, TED analizi ile belirlenen muhtemel patojenik varyantların doğrulanması ve kalıtım modelinin belirlenmesi için aile bireylerinde ve uygun durumlarda ikinci derece akraba bireylerde Sanger dizileme ile segregasyon analizi yapılacaktır.

Bununla birlikte, PH ile birlikte görülebilen Dupuytren hastalığı, Paget hastalığı, Ledderhose hastalığı, otoimmün hastalıklar gibi hastalıklarda sorumlu yatkınlık genlerinin dokuya özgü olmadığı öne sürülebilir. Yani, PH'nin etiyopatogenezi ile ilgili olan genler, penis dokusunda eksprese olmasa bile PH'yi dolaylı olarak etkileyebilir. Bu hipotezden hareketle, bu çalışmada doku yerine periferik kanda TED yapılması tercih edilmiştir. Ayrıca, periferik kan örneklerinin non-invaziv tekniklerle elde edilebilmesi, risk altındaki diğer aile bireylerine uygulanabilirliği açısından da bir kolaylık sağlamaktadır. Bu açıdan bakıldığında, bu çalışma ülkemizde ilk kez gerçekleştirilen bir araştırma olacaktır. Bu çalışma, Peyronie hastalığı ve otoimmün hastalıklar gibi diğer hastalıkların etiyolojisinde ortak rol oynayabilecek yeni genlerin keşfine olanak sağlayacak ve bu sayede hastalar ile diğer aile bireyleri için yeni, hızlı ve ekonomik bir tanı algoritması oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

Peyronie hastalarında genetik test yapma amacımız; risk altındaki bireylere erken tanı konulabilmesini sağlamak ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktır. Ayrıca, risk altında olan aile bireylerinin tespit edilmesi, bu hastalıkta yaygın olarak kullanılan invaziv cerrahi girişimlerin sıklığını azaltabilir ve bu cerrahi müdahalelerin potansiyel komplikasyonlarını önleyebilir. Bununla birlikte PH'ye eşlik edebilecek ek hastalıkların erken teşhis edilerek daha etkin bir takip ve tedavi sağlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Penis Anatomisi

Penis, erkek genital sisteminin dış organı olarak, hem üriner sistemin boşaltım işlevini hem de cinsel fonksiyonları gerçekleştiren anatomik bir yapıdır. Yapısal olarak üç ana bölüme ayrılmaktadır: kök (radix penis), gövde (corpus penis) ve glans penis. Bu anatomik bölümler, fonksiyonel ve histolojik özellikler bakımından farklılık göstermektedir.

2.1.1. Penisin Yapısal Bileşenleri

2.1.1.1. Penis Kökü (Radix Penis)

Penisin proksimal kısmını oluşturan kök bölgesi, pelvik tabanın yüzeysel perineal boşluğunda yer alır. Bu yapı; iki *crus penis* ve bir *bulbus penis* olmak üzere üç erektile dokudan oluşur. Ayrıca bu bölge, kas yapıları açısından da zengindir ve iskiokavernoz ile bulbospongioz kaslarını içerir. Bu kaslar, erektile dokuların venöz drenajını kısıtlayarak ereksiyonun devamlılığını sağlar. Penis kökü, iskiopubik ramuslara tutunan ligamentler ve kas-iskelet bağları aracılığıyla pelvise fiksedir.

2.1.1.2. Penis Gövdesi (Corpus Penis)

Penisin dışarıdan görülebilir ve mobil olan serbest kısmını oluşturur. Simfizis pubisten aşağıya doğru uzanır ve glans penisine kadar devam eder. Anatomik olarak, üç adet silindirik erektile dokudan meydana gelir: sağ ve sol korpus kavernozum ile ventralde yer alan korpus spongiozum. Her iki korpus kavernozum birbirlerinden median septum ile ayrılırken, korpus spongiozum içerisinde uretra ilerler ve distal uçta genişleyerek glans penisini oluşturur. Gövde, dıştan Buck fasyası ile sarılmıştır; bu fasya, derin dorsal ven, arter ve sinir yapılarını içerir.

2.1.1.3. Glans Penis

Glans, penisin en distal bölümüdür ve konik bir şekle sahiptir. Embriyolojik olarak korpus spongiozumun distal kısmının genişlemesiyle meydana gelir. Glans, uretranın dışı açıldığı meatus urethrae externus (dış üretral orifis) adlı açıklığı içerir. Ayrıca glans, çevresindeki mukokutanöz birleşim noktasında yer alan prepusyum (sünnet derisi) ile çevrelenmiştir. Glans, sinir uçları bakımından oldukça zengin olup, cinsel uyarının sağlanmasında önemli rol oynar.

Penis; dıştan içe doğru deri, yüzeysel fasya (Dartos tabakası), derin fasya (Buck fasyası) ve bu yapıların altında yer alan üç adet silindirik erektile dokudan oluşur. Bu silindirik yapılar; dorsalde yerleşmiş iki adet korpus kavernozum ve ventralde yer alan bir adet korpus spongiozumdur.

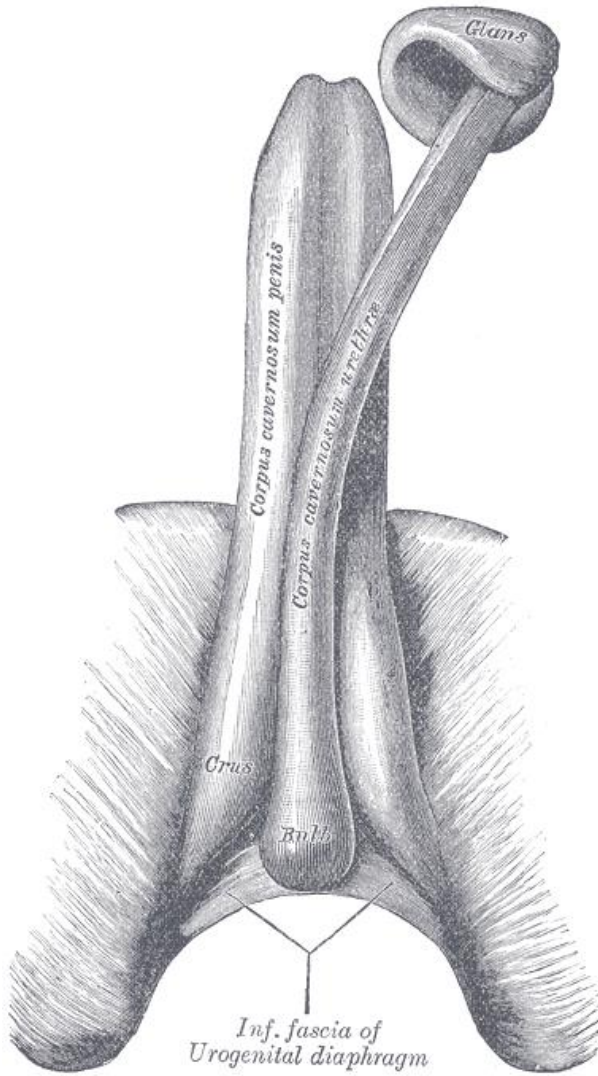
2.1.1.4. Korpus Kavernozum

Korpus kavernozumlar, penisin dorsalinde simetrik olarak yer alan, erektil fonksiyondan sorumlu silindirik yapılardır. Mikroskobik olarak, düz kas hücreleri ve endotel hücreleriyle çevrili geniş vasküler sinüzoidlerden oluşur. Cinsel uyarılma ile birlikte nitrik oksit (NO) aracılığıyla düz kasların gevşemesi sağlanır, sinüzoidler arteriyel kanla dolar ve bu durum ereksiyonun fizyolojik temelini oluşturur (6).

Korpus kavernozumların yapısal olarak simetrik olması, ereksiyon sırasında düzgün penil rijidite için gereklidir. Peyronie hastalığında gelişen fibrotik değişiklikler, bu simetriyi bozarak penil eğriliklerin oluşmasına neden olur (2).

2.1.1.5. Korpus Spongiozum

Korpus spongiozum, penisin ventralinde yer alan tek silindirik yapıdır ve içinden üretra geçer. Yapısı daha gevşek bağ dokusu içerdiğinden, korpus kavernozum'a kıyasla daha az basınç altındadır. Bu özelliği, ereksiyon sırasında üretranın açıklığını koruyarak ejakülasyon ve miksiyonun sağlıklı gerçekleşmesine olanak tanır. Korpus spongiozum, penisin distal ucunda genişleyerek glans penisi oluşturur. (7)(Resim 1).



Şekil 1: Penisin erektil dokuları (<https://tr.m.wikipedia.org/wiki/Dosya:Gray1154.png>'dan alınarak düzenlenmiştir.)

2.1.1.6. Tunika Albuginea

Tunika albuginea, korpus kavernozumların etrafını saran, kalın ve fibröz özellikte çift katmanlı bir bağ dokusu yapısıdır. İç katmanı dairesel, dış katmanı ise longitudinal kollajen liflerinden oluşur. Bu yapıda tip I ve tip III kollajen ile birlikte elastik lifler de bulunur (8). Tunika albuginea, ereksiyon sırasında artan basınca karşı direnç sağlar ve veno-oklüzif mekanizmanın etkinliğinde kritik rol oynar.

2.1.2. Penisin Kan Dolaşımı

Penisin arteriyel kanlanması, a. pudenda interna'nın üç ana dalı tarafından sağlanır:

- *a. profunda penis (a. cavernosa)*: korpus kavernozum'u besler.
- *a. dorsalis penis*: glans ve penis cildini besler.
- *a. bulbourethralis*: korpus spongiozum ve posterior uretrayı besler.

Venöz drenaj ise öncelikle vena dorsalis profunda penis üzerinden sağlanır. Bu venöz yapılar, ereksiyon sırasında tunika albuginea ve Buck fasyası arasında sıkışır. Bu mekanizma, ereksiyonun korunmasını sağlayan temel fizyolojik süreçlerden biridir(9).

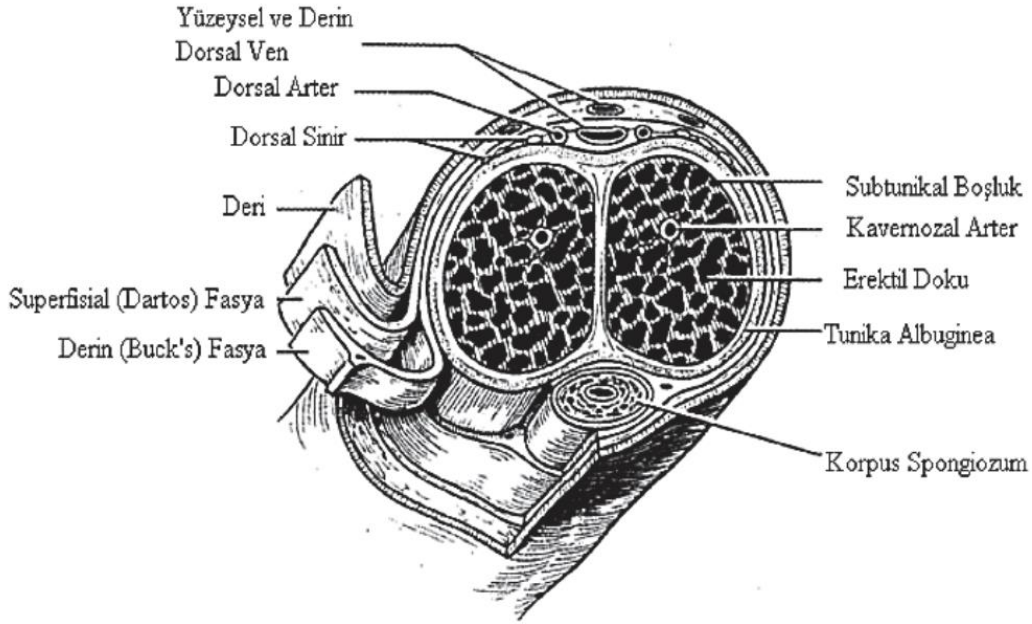
2.1.3. Nöral İnnervasyon

Penis, hem otonomik hem de somatik sinir sistemi ile innerve edilir. Parasempatik innervasyon, S2–S4 spinal segmentlerinden kaynaklanan nervi erigentes aracılığıyla sağlanır ve nitrik oksit salınımını tetikleyerek ereksiyonun başlatılmasından sorumludur. Somatik innervasyon, n. pudendus kökenli n. dorsalis penis aracılığıyla gerçekleşir; bu sinir, genital bölgedeki duyunun iletilmesini sağlayarak cinsel farkındalığın oluşmasına katkıda bulunur.

Sempatik innervasyon ise T11–L2 segmentlerinden gelir ve ejakülasyon fonksiyonu üzerinde etkilidir (10).

2.1.4. Histolojik Özellikler

Penisin histolojik yapısı; düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kollajen ve elastik lifler ile ekstrasellüler matriks bileşenlerinden oluşur. Trabeküler ağ yapısı, sinüzoid boşlukların genişlemesine olanak tanır ve bu sayede erektile hacim artışı meydana gelir. Endotel hücreleri, NO salınımı ile vasküler tonusu düzenleyerek erektile yanıtın sürekliliğini sağlar (9)(Resim 2).



Şekil 2: Penisin transvers kesiti (*Hinman's Atlas of Urosurgical Anatomy, İkinci Edisyondan alınarak düzenlenmiştir*)

2.2. Peyronie Hastalığı

Peyronie hastalığı (PH), penis tunika albugineasında fibröz plak oluşumu ile karakterize, edinsel bir fibroproliferatif hastalıktır. Hastalığın kesin etiyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte, travmatik, genetik, inflamatuvar ve immünolojik faktörlerin katkısıyla multifaktöryel bir süreç sonucunda geliştiği düşünülmektedir (2, 11).

2.3. Tarihçe

Peyronie hastalığı, ilk kez 1743 yılında Fransız cerrah François Gigot de La Peyronie tarafından tanımlanmıştır. De La Peyronie, ereksiyonla birlikte peniste ağrı ve eğrilik tarifleyen erkek hastalarda, palpasyonla tespit edilebilen sert nodüller olduğunu bildirmiştir (12). Bu tanım, hastalığın adlandırılmasına ve ürolojik literatürde ayrı bir klinik durum olarak kabul edilmesine öncülük etmiştir.

Hastalığın patofizyolojisine ilişkin ilk dönem yaklaşımlar oldukça sınırlıydı. PH'nin 19. yüzyıl boyunca sifiliz, tüberküloz ve diğer enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüş; hatta bazı kaynaklarda psikojenik bir bozukluk olabileceği öne sürülmüştür.

(2).Ancak histopatolojik ve cerrahi araştırmaların artmasıyla birlikte, bu hipotezlerin yetersiz kaldığı anlaşılmıştır.

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında yapılan çalışmalar, hastalığın esas olarak tunika albuginea düzeyinde lokalize fibrozis ile karakterize olduğunu ortaya koymuştur. Mikroskobik incelemelerde, plak dokusu içerisinde tip I kollajen artışı, elastin kaybı ve myofibroblast birikimi tespit edilmiştir (13). Bu bulgular, mikrotravmatik hasar sonrası gelişen anormal yara iyileşmesi sürecinin, hastalığın temel mekanizması olduğunu desteklemiştir (14).

2.4. Epidemiyoloji

2.4.1. Prevalans

Peyronie hastalığının prevalansı çalışmalara ve tanı kriterlerine göre değişiklik göstermekle birlikte, genel popülasyonda %0,4 ila %13 arasında bildirilmektedir. Daha önceki çalışmalarda prevalans genellikle %1 olarak değerlendirilirken, yeni epidemiyolojik veriler bu oranın daha yüksek olabileceğini göstermektedir (12, 15).

El-Sakka (2007) tarafından erektil disfonksiyon nedeniyle başvuran hastalar üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, PH prevalansı %8,9 olarak saptanmıştır (16). Mulhall ve arkadaşlarının 2004 yılında gerçekleştirdiğı başka bir çalışmada ise, erkeklerin yaklaşık %13'ünde Peyronie hastalığı bulguları gözlemlenmiştir (17). Bu oran, özellikle cinsel sağık kliniklerine başvuran popülasyonlarda daha da yüksektir.

2.4.2. Yaş Dağılımı

Peyronie hastalığı (PH), en sık orta ve ileri yaş erkeklerde görülse de, her yaş grubunda ortaya çıkabileceğı gösterilmiştir. Hastalık tipik olarak 5. ve 6. dekatlarda tanı almaktadır. Bu durum, erektil disfonksiyon, vasküler değışiklikler, hormonal düzensizlikler ve yaşla birlikte artan mikrovasküler travmalara karşı doku yanıtındaki değışikliklerle ilişkilidir.

Lindsay ve ark. (1991), 1950–1984 yılları arasında Minnesota'da gerçekleştirdikleri geniş kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada, PH insidansının 40 yaşından sonra belirgin şekilde arttığını bildirmiştir. En yüksek görülme sıklığı 55–65 yaş aralığında gözlemlenmiştir (15). Benzer şekilde Mulhall ve arkadaşları (2006), ortalama yaşı 53 olduğunu; vakaların çoğunun 50 yaş üzerinde olduğunu göstermiştir. Bu durum, Peyronie hastalığının çoğunlukla yaşa bağılı doku rejenerasyon kapasitesindeki azalma ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (17).

Geçmişte “yaşlılık hastalığı” olarak sınıflandırılrsa da, son yıllarda yapılan çalışmalar 20–40 yaş aralığında da artan tanı oranlarını göstermektedir. Özellikle cinsel aktivite sıklığı fazla olan genç erkeklerde penis travmasına sekonder gelişen PH daha erken yaşta ortaya çıkabilmektedir.

Ziegelmann ve ark. (2019), 40 yaş altı erkeklerde görülen PH'nin, ileri yaş grubundaki olgulara kıyasla daha erken başvuru eğilimi, daha yüksek cinsel endişe düzeyi ve daha iyi erektile fonksiyon profili ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (18).

2.4.3. Etiyopatogenez

Peyronie hastalığı (PH), penisin tunika albugineasında fibröz plak oluşumu ile karakterize, edinilmiş bir fibroproliferatif bozukluktur. Hastalığın kesin etiopatogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte genetik, travmatik, inflamatuvar, hormonal, vasküler ve immünolojik faktörlerin katkısıyla multifaktöryel bir süreç sonucunda geliştiği düşünülmektedir (2, 11).

2.4.3.1. Hastalığın Temel Mekanizması

Peyronie hastalığında mevcut olan plaklar genellikle dorsal veya dorsolateral yerleşimlidir ve penisin erektile dokularının simetrik şekilde genişlemesini engelleyerek eğrilik, ağrı ve erektile disfonksiyon gelişmesine sebep olur. Hastalığın etiopatogenezinde, mikrovasküler düzeyde tekrarlayan travmaların başlattığı ve bozulmuş yara iyileşme mekanizmalarının sürdürücü rol oynadığı çok basamaklı bir dizi olay söz konusudur (19).

Tunika albuginea, penis korpus kavernozumlarını çevreleyen, elastikiyeti yüksek, tip I ve tip III kollajen liflerinden oluşan fibröz bir zardır. Ereksiyon sırasında bu yapı, intrakavernozal basıncın artması ile önemli ölçüde gerilir. Tekrarlayıcı travmalar — özellikle koitus sırasında aşırı fleksiyon veya rotasyon — subalbugineal damarlarda yırtılmalara neden olur. Bu mikrodamar hasarları, lokalize hemoraji, hematoma formasyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile sonuçlanır.

Normal yara iyileşmesi süreci; inflamasyonun geçici olması, fibroblast migrasyonu ve ekstrasellüler matriksin (ECM) kontrollü bir şekilde yeniden düzenlenmesiyle tamamlanır. Ancak Peyronie hastalığında bu süreç bu şekilde tamamlanmaz; fibroblastlar sürekli aktif halde kalır, myofibroblastlara dönüşür ve ECM bileşenleri — özellikle kollajen — birikir. Bu anormal

yara iyileşme süreci, plağın oluşumunu başlatır ve zamanla fibrotik plağın kalıcı olmasına neden olur. Plağın lokal sertliği, elastikiyet kaybı nedeniyle ereksiyonda penisin simetrik olarak genişlemesini engeller ve şekil bozukluklarına neden olur.

Bazı bireylerde bağ dokusu yanıtı daha agresiftir. Bu kişilerde Dupuytren kontraktürü, plantar fibromatozis gibi diğer fibroproliferatif hastalıkların da eşlik ettiği bildirilmektedir. Bu benzerlikler, Peyronie hastalığının sistemik bir bağ dokusu bozukluğunun penisteki lokal yansıması olabileceğini düşündürmektedir (19).

2.4.3.2. Genetik Faktörler

Peyronie hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Her ne kadar hastalığın genetik altyapısı henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, yapılan araştırmalar bazı genetik risk bölgeleri ve gen varyantlarının hastalıkla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Peyronie hastalığı vakalarının yaklaşık %10–20'sinde aile öyküsü mevcuttur. Bu durum, hastalığın yalnızca çevresel etkenlere değil, genetik ve immünolojik faktörlere de bağlı olduğunu göstermektedir (20). Özellikle PH ile birlikte sık görülen Dupuytren kontraktürü gibi fibrotik hastalıklarla genetik korelasyon gösterilmiştir (21). Bu durum, genetik olarak fibroze yatkın bir fenotipin varlığını düşündürmektedir.

2.4.3.2.1 Tanımlanan Genetik Risk Bölgeler

Peyronie hastalığı (PH) ile ilişkili olabilecek bazı genetik risk bölgeleri, çeşitli çalışmalar aracılığıyla belirlenmiştir. Bu spesifik genetik bölgelerin hastalığın patogenezinde rol oynadığı ve altta yatan biyolojik mekanizmalar hakkında önemli bilgiler sağladığı düşünülmektedir (22, 23). Özellikle genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve aday gen analizleri, bu genetik bileşenlerin aydınlatılmasında temel yöntemler olarak öne çıkmaktadır (24, 25).

Yenidoğan sünnet derilerinden ve sağlıklı tunika albuginea örneklerinden elde edilen kontrol hücrelerinde normal kromozom kopya sayıları saptanmıştır. Ancak PH plaklarından izole edilen fibroblastlarda, kromozom 7, 8, 17, 18 ve X üzerinde sık rastlanan yapısal bozukluklar ile Y kromozomunda tekrarlayan delesyonlar gözlenmiştir. Plak dışı tunikadan türetilen fibroblastlarda ise başlangıçta sınırlı düzeyde kromozomal değişiklikler tespit edilmiş, ancak kültür süresi uzadıkça bu hücrelerin çoğunda en az bir kromozomda anomali gelişmiştir. Bu gözlemler, PH plaklarının erken dönemlerinden itibaren genetik anormallikler sergilediğini ve

hatta plak dışı bölgelerden elde edilen hücrelerde dahi kromozomal instabilitenin mevcut olabileceğini göstermektedir (26).

Dolmans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kromozom 7 üzerinde yer alan *WNT2* genindeki *rs4730775* adlı tek nükleotid polimorfizminin PH ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, bu gen bölgesinin hastalığa yatkınlık oluşturan bir lokus olabileceğini ve bazı bireylerde ortak genetik duyarlılık göstergesi olarak değerlendirilebileceğini belirtmiştir (27).

Buna ek olarak, kromozom 6 üzerinde bulunan *insan lökosit antijen (HLA)* kompleksi, PH ile ilişkilendirilmiş ve bu bölgenin, bağışıklık yanıtında görev alan major histocompatibility complex (MHC) moleküllerini kodlayan genleri taşıdığı bildirilmiştir. Bazı HLA allellerinin hastalık gelişme riskini artırdığı tespit edilmiştir; bu durum, PH'deki inflamatuvar süreçlerde genetik varyasyonların etkili olabileceğini düşündürmektedir (28).

Ayrıca *kollajen sentezinde görev alan genler*, özellikle *COL1A1*, *COL3A1* ve *MMP2*, hastalıkla ilişkili bulunmuştur. PH, tunika albuginea'da anormal kollajen birikimi ve bunun sonucunda gelişen fibrotik plaklarla karakterizedir. Bu genlerdeki mutasyonlar veya ekspresyon bozuklukları, kollajen sentezini bozarak hastalık sürecine katkı sağlayabilir. Dolayısıyla, bu genetik değişikliklerin PH'nin başlangıç ve ilerleyişinde merkezi bir rol oynayabileceği değerlendirilmektedir (29).

2.4.3.2.2. Peyronie Hastalığı ile İlişkili Genetik Mutasyonlar ve Varyasyonlar

Peyronie hastalığının (PH) genetik yönlerini inceleyen araştırmalarda, bazı genetik mutasyonların ve varyantların hastalıkla doğrudan ilişkili olabileceği ortaya konmuştur. Bu tür genetik değişikliklerin, hem hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırabileceği hem de ilerleyişini hızlandırabileceği düşünülmektedir (30). PH gelişiminde etkili olduğu belirlenen bazı temel genlerin regülasyonundaki bozulmalar, dokuda normal iyileşme süreçlerinin aksamasına, fibröz plakların oluşmasına ve sonucunda penil deformite ile erektil disfonksiyona neden olabilir. Özellikle *COL1A1*, *ALMS1*, *TIMP1* ve *matriks metalloproteinazlar (MMP'ler)* bu süreçte öne çıkan genlerdir.

COL1A1 geni, peniste yer alan korpus kavernozum ve tunika albuginea bölgelerinde bulunan tip Iα1 kollajenin sentezinden sorumludur. Literatürde, bu genin mutasyona uğraması ya da regülasyonundaki sapmaların PH ile bağlantılı olabileceği raporlanmıştır (31). Kollajen sentezini düzenleyen *COL1A1* ve *COL3A* gibi genler, fibrotik hastalıklarla ilişkilendirilen temel

genetik bileşenler arasında yer alır. Bu genlerdeki bozulmalar, kollajen metabolizmasını olumsuz etkileyerek plak oluşumunu tetikleyebilir (32).

Özellikle *COL1A1* ve *COL1A2* zincirlerini kodlayan genlerdeki yapısal değişikliklerin, PH'nin oluşum mekanizmasında yer aldığına dair bulgular mevcuttur (33). Tip I kollajen, *ekstrasellüler matriks (ECM)*'in temel yapıtaşıdır ve bu yapıdaki bozukluklar, doku düzeyinde fibrotik süreçlerin başlamasına yol açabilir.

Hastalardan alınan örneklerin genom düzeyinde incelendiği bir pilot çalışmada, üç erkek bireyde nadir görülen bir *ALMS1* mutasyonu saptanmıştır. Bu gen, *TGF-β* sinyal iletim mekanizmasıyla ve fibrotik süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Bulgular, *ALMS1* mutasyonlarının PH'ye yatkınlık oluşturarak *TGF-β* aracılığıyla anormal fibrozisi kolaylaştırabileceği düşüncesini desteklemektedir (34). *MMP2* ve *MMP9* genlerinin ekspresyonundaki artış da PH ile bağlantılıdır. Bu genler, ECM içinde kollajen yıkımını düzenleyen enzimleri kodlamaktadır. Aşırı aktivasyonları, penil dokuda kollajen kaybını artırarak yapısal bozulmalara zemin hazırlayabilir. Öte yandan, bu enzimleri inhibe eden *TIMP1* ve *TIMP2* genlerinin düşük ekspresyonu, doku ortamında MMP aktivitesinin kontrolsüz şekilde artmasına neden olabilir. Bu dengesizlik, ECM'in fizyolojik döngüsünü bozarak kollajen birikimine ve fibrotik plakların oluşumuna katkı sağlar (35).

2.4.3.2.3. Genetik Yatkınlık ve Ailevi Geçiş

Peyronie hastalığında (PH) genetik yatkınlık ve ailevi kümelenme, hastalığın ortaya çıkışında kalıtsal faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (22). Farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, aile öyküsü bulunan bireylerde PH gelişme riskinin anlamlı düzeyde arttığını ortaya koymuş ve bu durum, hastalığın genetik duyarlılık zemininde gelişebileceğine dair güçlü kanıtlar sunmuştur (24).

Gelbard ve Rosenbloom'un Peyronie hastalığı, Dupuytren kontraktürü ve diyabet arasındaki patofizyolojik ilişkiyi ele aldığı çalışmada, Peyronie hastalığının eksik penetransa sahip otozomal dominant bir kalıtım modeliyle aktarılabilceği öne sürülmüştür (25).

Genetik eğilim, hastalığa karşı duyarlılığı artıran önemli bir unsur olmakla birlikte, tek başına hastalığın gelişimini açıklamak için yeterli değildir. Sigara kullanımı, alkol tüketimi, yaşlanma, penil travmalar ve diğer sistemik hastalıklar gibi çevresel ve yaşam tarzına bağlı faktörlerin, genetik yatkınlıkla etkileşime girerek hastalık sürecini tetikleyebileceği düşünülmektedir (36).

2.4.3.2.4. Peyronie Hastalığında Sinyal İletim Yollarının Rolü

PH'nin patogenezinin aydınlatılmasında ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde, sinyal iletim mekanizmalarının altında yatan moleküler süreçlerin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması temel bir öneme sahiptir.

2.4.3.2.4.1. TGF- β Sinyal Yolu ve Peyronie Hastalığındaki Önemi

Transforming growth factor-beta (TGF- β) sinyal yolu, doku gelişimi, immün yanıt, hücre proliferasyonu, apoptoz, yara iyileşmesi ve ekstrasellüler matriks (ECM) sentezi gibi birçok temel hücresel süreci düzenleyen kritik bir biyolojik mekanizmadır. Bu yolakta meydana gelen düzensizliklerin, Peyronie hastalığı (PH) da dahil olmak üzere çeşitli fibrotik hastalıkların gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (37).

TGF- β ailesi üç ana izoformdan oluşur: TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3. Bu izoformlar arasında özellikle TGF- β 1, fibrozis ve doku yeniden yapılanması süreçlerinde merkezi bir rol üstlenmektedir. TGF- β 1, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü teşvik eder; bu hücreler, kollajen ve fibronektin gibi ECM bileşenlerinin aşırı üretiminden sorumludur. Böylece peniste fibrotik plaklar gelişir ve Peyronie hastalığına özgü morfolojik bozukluklar ortaya çıkar (38, 39).

PH'ye ait plak dokusunda ve bu dokudan elde edilen fibroblastlarda, TGF- β 1 ve onun hücre içi iletim elemanları olan SMAD2 ve SMAD3 proteinlerinin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Buna karşılık SMAD7 proteini, bu süreci baskılayarak fibroblast aktivasyonunu ve ECM üretimini sınırlar. SMAD7'nin aşırı ekspresyonu, TGF- β 1 aracılı sinyal iletiminin negatif regülasyonunu sağlar ve fibrozisi azaltabilir (40).

TGF- β 1'in aktivitesi ayrıca oksidatif stres, hipoksi ve inflamatuvar mediatörler ile de arttırılabilir. Bu nedenle TGF- β 1 sadece fibrotik süreci tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda inflamatuvar mikroçevre ile sinerjik şekilde çalışarak plak progresyonunu destekler. Bu bulgular, TGF- β 1'in hastalık patogenezinde hedeflenebilir bir molekül olabileceğini ortaya koymuştur (11).

TGF- β sinyal yolunun Peyronie hastalığında bozulması; ligand düzeylerindeki artış, reseptör ekspresyonundaki değişimler ve sinyal iletimindeki dengesizliklerle karakterizedir. Bu yolun daha iyi anlaşılması, fibrozis sürecini durdurmayı veya geri çevirmeyi amaçlayan hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (41).

2.4.3.2.4.2. Peyronie Hastalığında Wnt/ β -Katenin Sinyal Yolunun Rolü

Wnt/ β -katenin sinyalizasyonu, hücresel çoğalma, farklılaşma ve dokusal denge gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde görev alan önemli bir yoldur. Bu yolda meydana gelen bozulmaların, PH ile ilişkili fibrotik değişikliklerde etkili olduğu düşünülmektedir (42). PH'de gelişen inflamasyon ve doku hasarı, Wnt yolunu aktive eder. Bu aktivasyonun sonucunda β -katenin proteini sitoplazmada birikir. Normal şartlarda yok edici kompleksler tarafından parçalanan β -katenin, Wnt ligandlarının etkisiyle bu mekanizmadan korunur ve nükleusa geçerek, fibrozisle bağlantılı genlerin ifadesini başlatır (43, 44). Bu sürecin anormal şekilde ilerlemesi, fibroblastların aşırı aktivasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümünü kolaylaştırır. Sonuç olarak, kollajen başta olmak üzere ECM bileşenlerinin birikimi artar ve bu durum plak oluşumu ile penil deformitenin gelişimine katkı sağlar (45).

Wnt/ β -katenin sinyal yolu aynı zamanda TGF- β ve PDGF gibi diğer fibrotik yollarla etkileşim hâlinindedir. Bu yollar arasındaki çapraz sinyalleşme, fibrotik yanıtın daha da kuvvetlenmesine yol açabilir (43).

Mevcut bulgular, bu yoldaki düzensizliklerin genetik değişiklikler, epigenetik modifikasyonlar ve çevresel etkenler tarafından tetiklenebileceğini ortaya koymaktadır. Wnt/ β -katenin yolu, fibrozisin kontrolü açısından terapötik müdahale için umut vadeden bir hedef olmaktadır (46).

2.4.3.2.4.3. Peyronie Hastalığında PDGF Sinyal Yolu Aktivasyonu

Platelet-derived growth factor (PDGF) sinyali, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve damar oluşumu gibi birçok temel hücresel süreci yöneten önemli bir yoldur. Aynı zamanda yara iyileşmesinde ve dokuların yeniden yapılanmasında aktif rol oynar (47).

Peyronie hastalığında (PH), peniste gelişen inflamasyon ve mikroskobik hasar, PDGF'nin ve özgül reseptörlerinin (PDGFR- α ve PDGFR- β) aktivasyonunu tetikler. Bu bağlanma, başta *MAPK* ve *PI3K/Akt* olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yollarını devreye sokarak fibroblastların çoğalmasını ve hasarlı bölgeye yönelmesini sağlar (48).

Aktive edilen fibroblastlar, tunika albugineada birikerek zamanla miyofibroblastlara dönüşür. Bu hücreler, yüksek düzeyde kollajen ve diğer ECM bileşenlerini sentezleyerek fibrotik plak oluşumuna ve peniste eğrilik gelişimine katkı sağlar (49).

PDGF sinyalizasyonunun patolojik düzeyde aktive olması, yalnızca ligand-reseptör etkileşimi ile değil, aynı zamanda hücre içi iletim elemanlarının düzensizliğiyle de ilişkili

olabilir. Bu yolaktaki bozulmanın, PH patogeneğinde önemli bir yer tuttuğu göz önüne alındığında, PDGF'yi hedef alan terapiler hastalığın tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

2.4.3.2.4.4. Peyronie Hastalığında NF- κ B Sinyal Yolunun Etkisi

Nukleer faktor kappa B (NF- κ B), inflamasyon, bağışıklık yanıtı, hücre büyümesi ve hayatta kalma gibi birçok temel biyolojik süreci düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Bu yolaktaki aktivasyon bozukluklarının, Peyronie hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar ve fibrotik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (50).

PH'nin erken dönemlerinde, inflamatuvar hücreler tarafından salınan *reaktif oksijen türleri* ve *proinflamatuvar sitokinler* (örneğin TNF- α ve IL-1 β), NF- κ B yolunu aktive eder. Bu süreçte, sitoplazmada inaktif hâlde bulunan NF- κ B, inhibitör proteini *I κ B*'nin parçalanması ile serbest kalır ve nükleusa geçerek hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır. Bu genler, inflamasyon ve doku yeniden yapılanmasıyla doğrudan ilişkilidir (51).

NF- κ B aktivasyonu, Peyronie hastalığına özgü plak dokularında da gösterilmiş olup, inflamatuvar yanıtın ve fibrotik sürecin bir parçası olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu yolak, *TGF- β* ve *Wnt/ β -katenin* gibi diğer sinyal yollarıyla etkileşerek, fibroblast aktivitesini artırmakta ve fibrozisi şiddetlendirmektedir (52).

2.4.3.2.4.5. Peyronie Hastalığında Rol Oynayan Diğer Sinyal Yolları

Peyronie hastalığının gelişiminde yalnızca TGF- β , Wnt/ β -katenin, PDGF ve NF- κ B sinyal yolları değil; diğer çeşitli sinyal mekanizmalarının da etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yollar, fibrotik süreçlerin düzenlenmesinin yanı sıra inflamasyonun sürdürülmesi ve doku onarımında da işlev görmektedir.

JAK-STAT (Janus Kinaz ve Sinyal İletici/Transkripsiyon Aktivatörü) sinyal yolu, son yıllarda yapılan biyoinformatik analizlerle PH ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde, hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden *MAPK* (Mitogen-Activated Protein Kinase) yolu da hastalığın moleküler mekanizmaları arasında yer alır. Özellikle PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) tümör baskılayıcı geninde saptanan kalıtsal mutasyonların, MAPK aktivitesini değiştirerek penis dokusunda inflamasyon ve ECM yapısında bozulmalara yol açabileceği bildirilmektedir (53).

RhoA/ROCK (Ras homolog family member A/Rho-associated coiled-coil containing protein kinase) yolakları, hücre kontraksiyonu, göçü ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde görev alır. Bu yolun aşırı aktivitesi, vasküler kaynaklı erektil disfonksiyon ile ilişkili bulunmuş; ROCK inhibitörleri ile fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin kombine kullanımı potansiyel bir tedavi seçeneği olarak öne sürülmüştür (54).

Sonuç olarak, PH'nin patogeneğinde çok sayıda sinyal yolunun eşzamanlı bozulması söz konusudur. Bu yollar arasındaki etkileşimler, fibrotik süreçleri daha da şiddetlendirebilir. Bu nedenle, bu sinyal ağlarının daha iyi anlaşılması, hedeflenmiş ve çok boyutlu tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (55).

2.4.3.3. Mikrovasküler Travma ve Yara İyileşme Süreci

Peyronie hastalığının başlangıcında en sık kabul edilen patofizyolojik model, peniste tunika albugineaya yönelik tekrarlayıcı mikrovasküler travmalar sonucu başlatılan anormal yara iyileşme sürecidir. Bu travmalar çoğunlukla koitus sırasında meydana gelir ve tunika albugineada mikro yırtıklara neden olur. Normalde bu bölgedeki hasar, inflamasyonla sınırlı bir şekilde iyileşir. Ancak bazı bireylerde bu süreç fizyolojik sınırlar dışına çıkarak patolojik fibrozisle sonuçlanır.

Yara iyileşme süreci, üç temel evreden oluşur: inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon (remodelling). Peyronie hastalığında inflamasyon evresi uzamış ve düzensizdir. Akut inflamasyonun ardından makrofajlar tarafından büyüme faktörleri salınır ve fibroblastlar hasarlı alana göç eder. Bu fibroblastlar, normalde hasarlı matriksin yeniden yapılandırılmasıyla görevlidir. Ancak hastalıklı dokuda bu hücreler aşırı aktive olur ve myofibroblastlara dönüşür.

Myofibroblastlar, yüksek oranda tip I ve tip III kollajen sentezleyerek plak oluşumuna yol açar. Aynı zamanda bu hücrelerin kontraktıl özellikleri, peniste eğrilik gelişmesine katkıda bulunur. Bununla birlikte, hasarlı bölgedeki elastin liflerinin kaybı, doku esnekliğini azaltarak deformitenin kalıcılığını artırır.

Bu süreçte yara iyileşmesinin çözülmesi için gerekli olan matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), inhibitörleri olan doku inhibitör proteinleri (TIMP'ler) tarafından baskılanır. Bunun sonucunda biriken matriks yıkılamaz ve fibrotik plak daha da kalınlaşır. Normal yara iyileşmesinde geçici olan bu süreç, Peyronie hastalığında kalıcı bir fibrotik yanıtla sonuçlanır (19).

2.4.3.4. Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyonu

Oksidatif stres, Peyronie hastalığının fibrotik sürecinde rol oynayan önemli moleküler mekanizmalardan biridir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. ROS, başta süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) olmak üzere çok sayıda zararlı molekülü içerir. Bu moleküller lipid peroksidasyonuna, DNA hasarına ve hücresel proteinlerin bozulmasına neden olabilir (19).

Peyronie hastalığında oksidatif stres, başlıca iki şekilde etkili olur:

Endotel Disfonksiyonu: Endotel hücreleri tarafından üretilen nitrik oksit (NO), vasküler tonus, inflamasyonun kontrolü ve hücresel apoptoz gibi birçok fizyolojik süreci düzenler. Oksidatif stres, NO ile süperoksit anyonunun etkileşimini artırarak peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşumuna neden olur. Bu durum, NO'nun biyoyararlanımını azaltır ve endotel hücre fonksiyonlarını bozar. Bunun sonucunda peniste vasküler yapılar zedelenir, inflamasyon kronikleşir ve fibrotik süreç tetiklenir (19).

TGF- β 1 Aktivasyonu: Oksidatif stresin, TGF- β 1 ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. Bu artış, fibroblastların aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimini tetikler. Ayrıca oksidatif stres, apoptozu baskılayarak myofibroblastların yaşam süresini uzatır. Bu durum plak dokusunun kalınlaşmasına katkıda bulunur. Hayvan modellerinde, oksidatif stresin azaltılması ile Peyronie benzeri fibrotik lezyonların gerilediği gösterilmiştir (19).

Peyronie hastalığında sigara kullanımı, diyabet, hiperkolesterolemi ve ileri yaş gibi oksidatif stresi artıran faktörlerin daha sık görülmesi, bu mekanizmanın klinik önemini daha da artırmaktadır. Bu nedenle, oksidatif stresin hem hastalığın başlangıcında hem de progresyonunda kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir.

2.4.3.5. Otoimmünite

Bazı çalışmalarda, Peyronie hastalarının serumlarında bağ doku antijenlerine karşı oluşmuş otoantikorlar saptanmıştır. Bununla birlikte, PH'nin primer bir otoimmün hastalık olup olmadığı net değildir. Ancak sistemik sklerozis, lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik gösteren vakalar bu hipotezi desteklemektedir (56).

2.4.3.6. Komorbideteler

Peyronie hastalığı yalnızca lokal bir fibrozis tablosu değil, aynı zamanda sistemik fibrotik bozukluklarla ve vasküler risk faktörleriyle de ilişkili bir klinik durumdur:

Erektile disfonksiyon: PH olgularının %30–50’sinde görülür. Eğrilik ve ağrıya bağlı psikojenik mekanizmaların yanı sıra kavernoza yapı bozulması da ED’ye katkıda bulunur (57). Ayrıca Peyronie hastalığının patofizyolojisinde tanımlanan endotel fonksiyonundaki bozulmanın da ED gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir.

Dupuytren kontraktürü: PH hastalarının yaklaşık %20’sinde görülür; ortak fibrotik mekanizmalar söz konusudur (58).

Diabetes mellitus: Hiperglisemi, oksidatif stres ve vasküler hasar yoluyla yara iyileşmesini bozarak PH gelişimine katkıda bulunabilir (59).

Dislipidemi ve hipertansiyon: Endotel disfonksiyonu ve arteriyoskleroz yoluyla fibrozisi kolaylaştırabilir (60).

Sigara kullanımı: Vasküler hasar ve inflamasyonu artırarak PH riskini artırır (61).

Psikiyatrik bozukluklar: Hastaların %45–55’inde anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinde düşüş bildirilmiştir (62).

Diğer fibrotik hastalıklar: Plantar fibromatozis, Ledderhose hastalığı, skleroderma ile birliktelikler tanımlanmıştır (59).

Radikal prostatektomi: Sinir hasarı, penis elastikiyet kaybı ve oksijenasyon bozukluğu sonrası PH gelişebilir. RP sonrası iki yıl içinde PH gelişme oranı %15’e kadar çıkabilir(63, 64).

2.4.3.7. Tunika Albugineanın Yapısal Özellikleri

Tunika albuginea, penis korpus kavernozumunun çevresini saran, oldukça sağlam ve esnek bir fibröz bağ dokusu yapısıdır. Bu yapı, iki katmandan oluşur: *dışta longitudinal katman* ve *iç sirküler katman*. Yapının yaklaşık %70'i *Tip I kollajen*, %30'u ise *Tip III kollajen* ve *elastin* liflerinden oluşur. Tunika albugineanın yapısal bütünlüğü, hem ereksiyonun korunmasında hem de eşit basınç dağılımı ile düzgün şekilli ereksiyonun sağlanmasında kritik rol oynar (65).

2.4.7.3.1. Normal Yapı ve Mekanik Özellikler

Tunika albuginea'nın mekanik dayanıklılığı ve esnekliği, kollajen liflerinin düzenli paralel organizasyonundan kaynaklanır. Elastin lifleri ise dokunun gerilip gevşemesine olanak tanır. Normalde tunika albuginea, basınca direnç gösterirken aynı zamanda penis dokularının simetrik şekilde genişlemesini mümkün kılar.

Ereksiyon sırasında tunika albugineada oluşan intrakavernöz basınç 100 mmHg'nin üzerine çıkabilir. Bu nedenle bu yapının hem mukavemetli hem de elastik olması gerekir. Travmalara karşı koruyucu olan bu yapı, sürekli ve tekrarlayıcı mikrotravmalarda zayıf noktalardan zarar görebilir (66).

2.4.7.3.2. Tunika Albugineada Meydana Gelen Histopatolojik Değişiklikler

Peyronie hastalığında plak gelişen alanlarda belirgin histolojik değişiklikler gözlenir:

- Elastin azalması ve elastik fiber dejenerasyonu
- Tip I kollajenin yoğun artışı
- Hiyalinleşme, neovaskülarizasyon ve myofibroblast infiltrasyonu
- İleri evrelerde kalsifikasyon (yaklaşık %30–40 oranında)
- Kıkırdak benzeri metaplazi ve nadiren ossifikasyon

Bu değişiklikler, tunika albugineanın elastikiyetini kaybetmesine ve sert, asimmetrik, fibrotik alanlar oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda, ereksiyon sırasında dokular simetrik olarak genişleyemez ve klinik olarak eğrilik, çeşitli düzeyde çentikleşmeler (“notching-hourglass deformity”) ya da erektil disfonksiyon ortaya çıkar (65).

Yapısal değişikliklerin yeri ve yaygınlığı, deformitenin şiddetini belirler. Örneğin:

- *Dorsal plaklar* genellikle yukarı eğrilik yapar.
- *Ventrolateral plaklar*, aşağı veya yanlara doğru eğrilik oluşturabilir.
- *Multipl plaklar* veya sirkumferansiyel fibrozis, peniste kısıalma ve ciddi şekil bozukluklarıyla sonuçlanabilir.

Bu nedenle tunika albugineadaki mikroskobik yapı bozulmaları, makroskopik olarak klinik tabloyu doğrudan belirler.

2.5. Tanı

Peyronie hastalığının tanısı, klinik değerlendirme, fizik muayene ve gerektiğinde görüntüleme yöntemleriyle konur. Tanı sürecinde temel amaç; eğriliğin tipi, başlangıç zamanı ve şiddetinin belirlenmesi, fibrotik plak varlığının saptanması, eşlik eden erektil disfonksiyonun değerlendirilmesi ve sistemik risk faktörlerinin ortaya konmasıdır. Bu bilgiler, hastalığın aktif ya da kronik evrede olup olmadığının anlaşılmasını sağlar ve tedavi seçimini doğrudan etkiler (67).

2.5.1. Anamnez

Tanı sürecinin ilk adımı ayrıntılı bir anamnezdır. Hastaya penisteki eğriliği ilk ne zaman fark ettiği, zamanla değişip değişmediği, ereksiyon sırasında ağrı olup olmadığı, cinsel ilişkiyi sürdürme güçlüğü yaşıyıp yaşamadığı sorulmalıdır. Ayrıca erektil disfonksiyonun varlığı, derecesi ve süresi sorgulanmalı, bu yakınmanın eğrilikle olan ilişkisi değerlendirilmelidir. Hastaya cinsel ilişki sırasında yaşanan travmalar, daha önce geçirilen pelvik cerrahiler, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi vasküler risk faktörleri sorulmalı; Dupuytren kontraktürü ya da plantar fibromatozis gibi eşlik eden fibroproliferatif hastalıklar da araştırılmalıdır (56).

2.5.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede, penis flask haldeyken palpasyonla plak varlığı araştırılır. Plaklar çoğunlukla tunika albugineanın dorsal veya dorsolateral yüzeyinde yer alır. Fibröz yapıda olan plaklar sert, sabit ve genellikle hassasiyete sebep olmamaktadırlar. Kalsifik plaklar palpasyonda daha belirgin olup, genellikle ileri evre hastalıkla ilişkilidir.

Hastalığın primer tanısında farmakolojik ereksiyon testi önerilir. İntrakavernöz stimülasyon testi, Peyronie hastalığının tanısında ve kavernozaal yapıların fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan invaziv bir tanı yöntemidir. Test sırasında, penis kavernozaal

cisimlerine vazodilatör etkili bir ajan—genellikle prostaglandin E1 —doğrudan enjekte edilerek ereksiyon uyarılır. Bu farmakolojik ereksiyon sayesinde, penis deformitesinin daha belirgin hale gelmesi sağlanır ve mevcut plak, eğriliğin yönü, kurvatur derecesi, çentiklenme (notching) veya saat camı (hourglass) deformitesi gibi yapısal bozukluklar objektif olarak değerlendirilebilir. Aynı zamanda test, erektil disfonksiyonun varlığı ve ciddiyetini belirlemede yardımcı olur. Bu yöntem tanı koymanın yanı sıra cerrahi planlamada da önemlidir (68).

2.5.3. Otofotografi

Penisteki deformitenin değerlendirilmesinde hasta tarafından çekilen ereksiyon halinde penisinin fotoğrafları kullanılabilir. Dorsal, ventral ve lateral açılardan çekilen fotoğraflar sayesinde deformitenin açısı ve tipi hakkında fikir edinilir. Klinik ortamda farmakolojik ereksiyon sonrası çekilen fotoğraflar ise standartlaştırılmış bir değerlendirme sunar. Bu yöntem aynı zamanda tedavi sürecinde deformitedeki değişiklikleri izlemek için de kullanılır (69).

2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri

2.5.4.1. Ultrasonografi

Yüksek çözünürlüklü penis ultrasonografisi, plak varlığının ve yapısının değerlendirilmesinde non-invaziv, kolay ulaşılabilir bir yöntemdir. Fibröz plaklar hiperekojen; kalsifik plaklar ise akustik gölgelenme ile karakterizedir. Tunika albugineanın kalınlığının artışı da değerlendirilebilir.

Renkli Doppler ultrasonografi, farmakolojik ereksiyonla birlikte uygulanarak erektil disfonksiyonun vasküler nedenlerini (arteriyel yetmezlik ya da venöz kaçak) ortaya koyar. Bu bilgi, tedavi planlamasında yol gösterici olabilir (70).

2.5.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, Peyronie hastalığının tanısında rutin olarak önerilmez. Ancak atipik plak yerleşimi, multipl plak, uretra veya nörovasküler yapılarla ilişkili patolojilerin değerlendirilmesi gereken olgularda tercih edilebilir. MRG ile yumuşak doku detayları ve plakların çevre anatomik yapılarla ilişkisi net şekilde görüntülenebilir (71).

2.5.5. Laboratuvar Değerlendirme

Peyronie hastalığı için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Ancak sistemik risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla bazı temel biyokimyasal parametreler incelenmelidir. Açlık

glukozu, HbA1c, lipid profili ve total testosteron düzeyleri değerlendirilebilir. Özellikle erektil disfonksiyonu olan hastalarda hipogonadizm açısından hormon profili incelenmelidir (71).

2.6. Peyronie Hastalığının Tedavisi

Peyronie hastalığının (PH) tedavisinde temel hedef; penil deformitenin düzeltilmesi, erektil fonksiyonun korunması veya iyileştirilmesi ve hastaya ağrısız, fonksiyonel bir cinsel yaşam sağlamaktır. Tedavi yaklaşımı hastalığın evresine (akut veya kronik), penil eğriliğin derecesine, erektil disfonksiyon varlığına ve derecesi ile hastanın bireysel beklentilerine göre şekillendirilmelidir.

2.6.1. Konservatif Tedavi Yöntemleri

Akut fazda (ilk 12 ay içinde, eğrilik progresyonu ve ağrının devam ettiği dönem), cerrahi girişimlerden kaçınılmalı ve öncelikli olarak konservatif tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Bu dönemde amaç inflamasyonu ve fibrozis progresyonunu sınırlamaktır.

- **Oral tedaviler:** Kolşisin, pentoksifilin, L-arginin, tamoksifen gibi ajanlar kullanılmış olsa da etkinlikleri konusunda çelişkili veriler mevcuttur (72).
- **İntrakaviter enjeksiyonlar:** Verapamil, interferon- α 2b ve kollajenaz Clostridium histolyticum (CCH) gibi ajanlar doğrudan plak içine enjekte edilir. Özellikle CCH, plaktaki tip I ve III kollajeni spesifik olarak parçalayan FDA onaylı tek ajan olup, penis eğriliğinin düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir(73).
- **Topikal ve fiziksel tedaviler:** Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT), traksiyon ve vakum cihazları, destekleyici tedavi seçenekleri arasında yer alır (74).

2.6.2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Peyronie hastalığında cerrahi tedavi, kronik faza (≥ 12 ay) ulaşmış, eğrilik stabil hâle gelmiş, ağrı ortadan kalkmış ve deformitenin cinsel ilişkiyi engellediği durumlarda önerilmektedir. Cerrahi müdahale kararı; penil eğriliğin derecesine, penis uzunluğuna, erektil disfonksiyon varlığına ve hastanın beklentilerine göre bireyselleştirilmelidir (72).

2.6.2.1. Kısaltma Teknikleri

Kısaltma cerrahileri, peniste var olan eğriliğin konkav tarafına yapılan insizyon , eksizyon ve/veya dikişlerle tunika albugineanın kısaltılmasına dayalı bir tekniktir. Bu teknik, genellikle

eğrilik açısı $<60^\circ$ olan, yeterli penis uzunluğuna ve iyi erektile fonksiyona sahip hastalarda tercih edilir. Yöntem basit, kısa sürede uygulanabilir ve komplikasyon oranı düşüktür (75).

Avantajları:

- Yüksek başarı oranı (%80–90)
- Kısa operasyon süresi
- Minimal invaziv

Dezavantajları:

- Penis uzunluğunda kısalma
- Nadiren dikiş hattında rahatsızlık hissi

Kullanılan teknikler:

- Nesbit prosedürü
- Yüzeyel plikasyon (16-dot, Yachia tekniği vb.)

2.6.2.2. Uzatma Teknikleri

Uzatma teknikleri , eğriliğin konveks tarafındaki tunika albugineaya yapılan insizyon veya parsiyel eksizyon sonrası oluşan defektin greft materyali ile kapatılması esasına dayanır. Erektile fonksiyonu iyi olan hastalarda özellikle eğriliğin $\geq 60^\circ$ olduğu, penis boyunun yeterli olmadığı, multiplanar kurvatürün bulunduğu veya kum saati deformitesi gibi kompleks şekil bozukluğunun olduğu durumlarda tercih edilir (67).

Greft materyalleri:

- Otolog (vena saphena, dermis vb.)
- Allojen (kadavra perikard, tunika vaginalis)
- Ksenogreft (bovine perikard)
- Sentetik (Gore-Tex, Dacron- artık kullanılmamaktadır)

Avantajları:

- Eğriliğin tam düzeltilebilmesi
- Penis uzunluğunun korunması veya artırılması

Dezavantajları:

- Nörovasküler demet diseksiyonu gerekebilir
- Yüksek cerrahi deneyim gerektirir
- Postoperatif erektil disfonksiyon riski daha yüksektir (özellikle greftin geniş olduğu durumlarda)

2.6.2.3. Penil Protez İmplantasyonu

Ciddi erektil disfonksiyonu bulunan ve konservatif ya da cerrahi tedavilerden fayda görmeyen hastalarda *penil protez implantasyonu*, hem ereksiyonun sağlanması hem de eğriliğin düzeltilmesi amacıyla uygulanır. Eğrilik protezin kendisiyle ya da ek düzeltici tekniklerle (modelleme, plikasyon veya greftleme) giderilebilir (67, 72).

Protez tipleri:

- Şişirilebilir (hidrolik) protezler
- Yarı rijid (bükülebilir) protezler

Avantajları:

- Erektil fonksiyonun kalıcı olarak sağlanması
- Tek seanslık tedaviyle hem eğrilik hem ED'nin giderilmesi

Dezavantajları:

- Enfeksiyon, mekanik bozulma gibi implant komplikasyonları
- Yüksek maliyet

Peyronie hastalığı (PH) günümüzde yalnızca klinik değerlendirme ile teşhis edilmekte olup bu süreç, büyük ölçüde hastanın öyküsü, fizik muayene ve CIS testi bulgularına dayanmaktadır. Hastalığın toplumda dikkate değer bir yaygınlığa sahip olması ve yaşam kalitesini ciddi biçimde etkilemesine rağmen, PH'nin etiopatogenezi halen büyük ölçüde açıklığa kavuşmamıştır. Bugüne dek gerçekleştirilen genetik araştırmalar oldukça sınırlı kalmış; DNA dizileme yöntemlerinin kullanıldığı yalnızca bir çalışmada, üç hasta analiz edilmiştir (34). Genetik düzeydeki bu belirgin araştırma eksikliği, hastalığın moleküler temellerine dayalı veri yetersizliği ile örtüşen önemli bir boşluğa işaret etmektedir.

Bu bilimsel gereksinimi karşılamak amacıyla, çalışmamızda temel genomik analiz aracı olarak Tüm Ekzom Dizileme (Whole Exome Sequencing – WES) yöntemi tercih edilmiştir. WES, yüksek verimli yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing – NGS) teknolojilerinden biridir ve yalnızca genomun %1–2'sini oluşturan, ancak bilinen hastalık yapıcı varyantların yaklaşık %85'ini içeren protein kodlayan bölgeleri (ekzom) hedef alır (76). Bu yöntem, aday gen bölgeleri hakkında ön bilgiye ihtiyaç duymaksızın, 20.000–25.000 arasında kodlayıcı geni aynı anda ve tarafsız bir şekilde analiz etme olanağı sunmaktadır (77).

Peyronie hastalığı özelinde tüm ekzom dizileme (WES) yönteminin kullanılabilirliğini anlamlı kılan temel faktörlerden biri, fibrotik yeniden modelleme, anormal yara iyileşme süreci ve immün aracılı doku hasarı gibi hastalık fizyopatogenezinde belirgin rol oynadığı öne sürülen biyolojik süreçlerle ilişkili nadir ve potansiyel olarak patojenik varyantların tanımlanmasına olanak sağlamasıdır. Bununla birlikte, PH ile sıklıkla birlikte görülen Dupuytren kontraktürü, Ledderhose hastalığı, Paget hastalığı ve sistemik skleroz gibi fibrotik ve otoimmün karakterli diğer klinik tablolarla ortak genetik zemin veya sinyal yollarını paylaşan, daha önce tanımlanmamış yeni genetik belirteçlerin ortaya çıkarılabilmesi açısından da WES yaklaşımı önemli bir fırsat sunmaktadır.

Çalışmamızda WES kullanımını destekleyen stratejik bir avantaj da, bu yöntemin periferik kandan elde edilen genomik DNA ile uyumlu olmasıdır. Klinik açıdan kolay erişilebilir ve invaziv olmayan bir biyolojik örnek olması sayesinde, hasta temini kolaylaşmakta, işlem riskleri minimize edilmekte ve gelecekteki klinik uygulamalara yönelik altyapı güçlenmektedir. Bu altyapı, aile bireylerinin taranması ve erken tanı stratejilerinin geliştirilmesi gibi potansiyel uygulamaları da kapsamaktadır (78-80). Öte yandan, WES teknolojisi, hastalığa yatkınlık, progresyon ya da tedaviye yanıt gibi parametreleri belirleyebilecek moleküler biyobelirteçlerin

tanımlanmasına da olanak tanıyarak, androlojik klinik uygulamalarda kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarına zemin hazırlayabilir (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Kohortunun Oluşturulması ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi, Onam Formunun Alınması

3.1.1. Araştırma Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Androloji Bilim Dalı'nda Ocak 2024- Eylül 2024 tarihleri arasında, 18 yaşından büyük Peyronie Hastalığı tanısı alan 20 erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu onaylayan indeks olgulara ilk aşamada TED analizi yapılmıştır. İkinci aşamada ise TED analizi ile saptanan muhtemel patojenik varyanların validasyonu, ve kalıtım paterninin açığa çıkarılması için bütün aile bireylerinde ve varsa ortak klinik bulguları gösteren ikinci derece akraba bireylerde Sanger dizileme ile segregasyon analizi yapılmıştır.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne başvuru yapılmış ve proje onayıyla birlikte BAP desteği sağlanmıştır. (Proje ID: 41104)

3.1.2. Gereç ve Yöntemler

Bu prospektif gözlemsel çalışma, ocak-eylül 2024 tarihleri arasında androloji polikliniğinde değerlendirilmiş ve Peyronie hastalığı (tanısı almış erkek hastalar ile yürütülmüştür. Çalışma grubunun belirlenmesi, kurumsal elektronik sağlık kayıtları aracılığıyla yapılmış; veriler, PH değerlendirmesi amacıyla özel olarak hazırlanmış standart bir olgu bildirim formu kullanılarak toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, öykü, fizik muayene ve belgelenmiş penil deformiteye dayalı olarak Peyronie hastalığı tanısı konulmuş erişkin erkek hastaları kapsamaktadır. Eksik verileri bulunan ya da penil deformiteye yol açabilecek alternatif etiyolojilere sahip olan hastalar analiz dışı bırakılmıştır.

Her hasta için doğum yılı, tanı yaşı ve medeni durum gibi demografik ve klinik temel özellikler kaydedilmiştir. Ailede PH veya diğer fibrotik hastalık öyküsü sorgulanarak herediter yatkınlık değerlendirilmiştir. Hastalığa özgü veriler detaylı şekilde toplanmış; hastalığın

başlangıç yaşı, semptomların ilk ortaya çıkış tarihi ve ilk klinik başvuru tarihi kayda geçirilmiştir. Hastalığın fazı; eğriliğin başlangıç zamanına, peniste ağrı veya şekil bozukluğunda ilerleme varlığına göre “akut” veya “kronik” olarak sınıflandırılmıştır.

Fizik muayenede, flask durumda palpasyon ile fibrotik plak veya nodül varlığı değerlendirilmiştir. Ereksiyon sırasında — farmakolojik ajanlarla ya da hastaların sağladığı ereksiyon fotoğrafları aracılığıyla — peniste eğrilik varlığı ve derecesi, gonyometrik ölçüm kullanılarak saptanmıştır. Ayrıca, “notching” deformitesi ve ereksiyon sırasında ağrı gibi ek bulgular da belgelenmiştir. Eretil fonksiyon, hasta görüşmeleri yoluyla ve varsa Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) skorları ile değerlendirilmiştir. Eretil disfonksiyon varlığı, klinik öykü, hekim değerlendirmesi ve CIS testi veya penil Doppler ultrasonografi temelinde tanımlanmıştır.

Uygulanan tedavi yaklaşımları ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Bu kapsamda, kullanılan medikal tedavi türü (örneğin; oral ajanlar, intralezyonel enjeksiyonlar, topikal uygulamalar), tedavi süresi ve hastalar tarafından bildirilen subjektif klinik yanıtlar not edilmiştir. Cerrahi müdahale uygulanan olgularda işlem türü ve teknik detaylar kayıt altına alınmış; herhangi bir girişim yapılmayan hastalarda ise izlem protokolleri not edilmiştir.

Hastaların diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalık, otoimmün hastalıklar ve Dupuytren kontraktürü gibi bağ dokusu hastalıkları dahil olmak üzere mevcut sistemik komorbid durumları kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Ürolojik eşlik eden hastalıklar (örneğin benign prostat hiperplazisi - BPH) ve diğer kronik durumlar da not edilmiştir. Vücudun herhangi bir bölgesinde daha önce geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü sorgulanmış; ayrıca aktif veya geçmişteki tütün kullanımı ve alkol tüketimi gibi yaşam tarzı faktörleri de olası risk değiştiriciler olarak kaydedilmiştir.

Tüm klinik veriler, uzmanlık belgesine sahip ürologlar tarafından toplanmış ve doğrulanmıştır. Veriler analiz öncesinde anonimleştirilmiş ve güvenli kurumsal veri tabanında saklanmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi etik ilkelerine uygun şekilde yürütülmüş olup, veri toplama süreci öncesinde etik kurul onayı alınmıştır. (İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ; E-29624016-050.04-2573238)

3.2. Periferik Kan Örneklerinin Toplanması ve DNA İzolasyonu, DNA Kalite ve Yoğunluğunun Değerlendirilmesi - Uygun Koşullarda Saklanması

İlk aşama TED ve Sanger çalışmasına yönelik, hastalardan alınan 6 ml K₃EDTA'lı periferik venöz kan (stiril) numunelerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. İzolasyon “DNA Isolation Kit for Mammalian Blood” (Roche11667327001/Magnapure Large Volume kit) kiti ile, firmanın uygun gördüğü protokole dayanarak yapılmıştır. Hastalardan DNA izolasyonu yapıldıktan sonra, elde edilen örneklerin kalitesi, konsantrasyonu ng/μL, absorbasyon değeri ise (A260/280~1,80-1,89) spektrofotometrede ölçülmüştür (Nanodrop 2000c, Thermo Scientific).

3.2.1. Tüm Ekzom Dizileme ve Varyant Filtreleme

Genomik DNA, periferik kandan QIAamp DNA Mini Kiti (QIAGEN) kullanılarak izole edilmiştir. Kodlayıcı bölgeler ve ekzon-intron birleşim yerlerini hedefleyen Twist Exome 2.0 kiti ile dizileme işlemi gerçekleştirilmiştir. Dizileme, Illumina NovaSeq 6000 platformu üzerinde yürütülmüştür. Dizinleme, varyant çağırımı, sınıflandırma ve analiz süreçleri SEQ Platformu (Genomize Inc.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. FASTQ formatındaki ham dizileme verileri SEQ Platformu'na yüklenmiş ve Burrows-Wheeler Aligner algoritması kullanılarak GRCh37 referans insan genomuna hizalanmıştır (81). Hizalanmış okuma verileri, FreeBayes (82) algoritması kullanılarak varyant çağırımı amacıyla değerlendirilmiş; PCR çoğaltım tekrarlarının uzaklaştırılması (deduplikasyon) ve indel (insertion/deletion) yeniden hizalaması, Genomize tarafından geliştirilen özel algoritmalarla yapılmıştır.

Elde edilen varyantlar, VEP v102 sürümü kullanılarak anotasyonlanmıştır (83). ACMG varyant patojenite sınıflandırması, Richards ve ark. (2015) (84) tarafından yayınlanan rehber doğrultusunda, Genomize tarafından geliştirilen özgün algoritma ile gerçekleştirilmiştir. Tespit edilen varyantlar, ClinVar (2024-03-07) ve dbSNP v154 (2020-05-14) gibi klinik veritabanlarıyla ve ayrıca gnomAD, 1000 Genom Projesi ve ExAC gibi popülasyon bazlı veritabanları ile çapraz referanslanarak varyant frekansları değerlendirilmiştir.

Varyant filtreleme işlemi; okuma derinliği ($\geq 20\times$), kalite skoru (Phred ≥ 30) ve minör alel frekansı (MAF $< \%1$) gibi katı kalite kriterlerine göre yapılmıştır. Analizlerde özellikle durdurucu kazanç (stop-gain), anlamsız (nonsense) ve çerçeve kayması (frameshift) gibi yüksek etkili mutasyonlara öncelik verilmiştir.

Kopya sayısı varyasyonu (CNV) analizleri, SEQ Platformu (Genomize Inc.) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. GRCh37 referans genomuna hizalanan dizilim verileri, optimize edilmiş parametrelerle çalışan GATK gCNV aracı v4.1.8.1 kullanılarak CNV tespiti için kullanılmıştır(85).

3.2.2. Aday Varyantların Sanger Doğrulaması

Aday varyantların patojenitesini doğrulamak ve kalıtım paternlerini netleştirmek amacıyla analizler ABI 3500 Dizileme Sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen dizi verileri, SeqScape yazılımı (Applied Biosystems) ile yorumlanmıştır.

3.3. Biyoinformatik ve Yolak Analizi

Ham genetik dizileme verileri, analiz öncesinde çok katmanlı bir kalite değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Bu aşamada, dizilendirme adaptörleri temizlenmiş, ardından düşük kaliteli okuma verileri titizlikle elenmiştir. Elde edilen yüksek kaliteli sekans verileri, referans genom üzerine hizalanırken Burrows-Wheeler Aligner algoritmasının MEM varyantı tercih edilmiştir. Bu hizalama işlemi sonrasında, varyant tespiti Genome Analysis Toolkit (GATK) yazılım paketinin önerdiği uygulama protokolleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Tanımlanan genetik varyantlar, patojenik potansiyellerini değerlendirmek amacıyla çok sayıda algoritmanın kullanıldığı bir anotasyon sürecinden geçirilmiştir. Bu süreçte, yirmiyi aşkın öngörücü modelden elde edilen veriler birleştirilerek varyantların biyolojik etkileri hakkında kapsamlı çıkarımlar yapılmıştır. Bu varyantların işlevsel etkilerini daha iyi anlamak üzere, biyolojik yolak zenginleştirme analizleri uygulanmıştır. Bu analizlerde Ingenuity Pathway Analysis (IPA) başta olmak üzere birden fazla gelişmiş anotasyon platformundan yararlanılmıştır.

Analitik değerlendirmede özellikle bağ dokusunun yeniden şekillenmesi (ECM remodelingi), fibrotik yanıtı tetikleyen sinyal yolları, inflamatuvar sürecin düzenlenmesi ve yara iyileşme dinamikleri öncelikli olarak incelenmiştir. Bu yaklaşımla varyantların fenotipik etkileri moleküler düzeyde bütüncül olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri



	P1	P2	P3	P4	P4B	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20
Doğum Yılı	1971	1964	1964	1980	1955	1964	1977	1963	1966	1973	1969	1961	1959	1977	1965	1958	1962	1950	1966	1966	1967
Medeni Durum	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Evli	Bekar
Aile Öyküsü	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Peyronie Başlangıç Yaşı	52	55	59	42	65	59	44	62	57	50	53	60	64	46	54	65	62	70	57	54	54
Peyronie Başlangıç Tarihi	Kasım 2022	Ekim 2019	Kasım 2023	Ağustos 2022	Kasım 2020	Temmuz 2022	Nisan 2022	Aralık 2023	Ekim 2022	Ocak 2024	Kasım 2021	Eylül 2021	Nisan 2023	Mayıs 2023	Haziran 2019	Mart 2024	Mayıs 2024	Ocak 2020	Mayıs 2023	Ağustos 2020	Ağustos 2021
Başvuru Tarihi	Kasım 2022	Mart 2023	Ocak 2024	Eylül 2022	Ocak 2021	Temmuz 2023	Şubat 2024	Şubat 2024	Şubat 2024	Mart 2024	Aralık 2023	Kasım 2021	Mayıs 2024	Mayıs 2024	Aralık 2019	Mayıs 2024	Haziran 2024	Aralık 2025	Mayıs 2024	Ekim 2021	Ağustos 2024
Akut/Kronik	Akut	Kronik	Akut	Akut	Akut	Kronik	Kronik	Akut	Kronik	Akut	Kronik	Akut	Kronik	Kronik	Akut	Akut	Akut	Kronik	Kronik	Kronik	Kronik
Eretil Disfonksiyon	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Palpabl Nodül	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ereksiyon Enasasında Ağrı	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-
Eğrilik Yönü	Sol	Sol	Sağ-Dorsal	Sol	Sol- Dorsal	Sağ	Dorsal	Dorsal	Sol-Dorsal	Sol	Sol-Ventral	Sol	Sol- Dorsal	Sol	Sol- Dorsal	Sol	Sağ	Sağ	Sağ- Dorsal	Sol	Sol-Dorsal
Eğrilik Derecesi	30	45	40-40	45	30-60	30	60	30	40-30	30	35-35	45	20-30	60	45-45	30	30	30	45-55	70	15-55
Notching	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Medikal Tedavi	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	Tadalafil- Pentoksifilin	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	-	Tadalafil	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	-	Tadalafil	Tadalafil	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	E vit , Kolşisin	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	-	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	Tadalafil- Pentoksifilin- Kolşisin (3lü Tedavi)	Tadalafil
Medikal Tedaviye Yanıt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Cerrahi Tedavi	-	-	-	IVP + Nesbit + Plikasyon	Nesbit	-	-	-	-	-	Nesbit	ITP +Nesbit + Plikasyon	-	IVP + Nesbit + Plikasyon	PP1+ Remodeling	-	-	-	IVP+ Plikasyon	Nesbit	-
Komorbidite	Hiperlipidemi ve Koroner darlık	SVH, Epilepsi, HT, BPH	BPH	-	HT	-	DM	Hiperlipidemi	Kalp Kapak Hastalığı, BPH	DM, HT	Bradikardi	KAH, Hiperlipidemi	DM, Aritmi	DM	DM	DM, HT	-	-	-	-	KOAH
DM	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
HT	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Kardiyak Hastalık- Hiperlipidemi	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
SVH	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Otoimmün	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bağ Dokusu Hastalığı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BPH	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diğer Hastalıklar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	KOAH
Operasyon Öyküsü	Varikosektomi	-	Diz operasyonu	IVP + Nesbit + Plikasyon	Nesbit, Katarakt	-	-	-	Kalp Kapak Replasmanı	-	Kardiyak Pace Maker	sol Vx , ITP +Nesbit + Plikasyon	TUR-P	IVP + Nesbit + Plikasyon	Omuz fraktürü , PPI +Remodeling	-	-	-	IVP+ Plikasyon	Nesbit	-
Sigara (Paket x Yıl)	0	0	0	0	0	0	16	10	-	30	40	15	30	0	7	30	0	0	5	0	20
Alkol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın yaş ortalaması $58,65 \pm 6,56$ (45-70) saptanmıştır. Hastaların 19'u (%95) evliydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 6 (%30)'sında pozitif aile öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama Peyronie başlangıç yaşı $55,7 \pm 6,67$ (42-65) olarak saptanmıştır. Peyronie başlangıcından hastaneye başvurusu arasındaki geçen süre ortalama $10,6 \pm 10,25$ (1-41) aydır. Hastaların dokuzu (%45) Peyronie hastalığının akut fazında başvurmuşken 11'i (%55) kronik fazda başvurmuştur. Hastaların 12'sinde (%60) eşlik eden erektil disfonksiyon (ED) , beşinde (25) eşlik eden ereksiyon sırasında ağrı şikayeti mevcuttu. Hastaların fizik muayenesinde tamamında (%100) palpabl nodül mevcuttu. Hastaların beşinde (%25) “notching” bulgusu mevcuttu. Hastaların eğrilik yönleri sekiz (%40) hastada sola doğru, iki (%10) hastada sağa doğru, iki (%10) hastada dorsale doğru, beş (%25) hastada dorsale ve sola doğru , iki (%10) hastada sağ ve dorsale doğru ve bir (%5) hastada sola ve ventrale doğru eğrilik mevcuttu. 16 (%80) hastaya medikal tedavi uygulanmıştır. Sekiz (%40) hastaya Peyronie hastalığı nedeniyle operasyon yapılmıştır. Hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde ; hastalarında altısında (%30) DM, dördünde (%20) HT, altısında (%30) ek kardiyak hastalıklar, birinde (%5) SVH, ikisinde (%10) BPH mevcuttu. Hiçbir hastada otoimmün veya başka bilinen bağ dokusu hastalığı mevcut değildi. Hastaların 10'unda (%50) pozitif sigara kullanım öyküsü mevcuttu. (Tablo 1) .

patient	Gene	chromosome	OMIM	Consequence	Zygosity	HGVSc	HGVSp	dbSNP	GnomAD	In Silico Evaluation of Pathogenic Potential/In- Silico Predictors
P1	NOS3	7	163729	Missense	HET	ENST00000297494.3:c.3560G>A	ENSP00000297494.3:p.Gly1187Asp	rs749398455	0,000007381	>3
P1-O	NOS3	7	163729	Missense	HET	ENST00000297494.3:c.3560G>A	ENSP00000297494.3:p.Gly1187Asp	rs749398455	0,000007381	>3
P2	ITGB1	10	135630	Missense	HET	ENST00000396033.2:c.1177G>A	ENSP00000379350.2:p.Val393Ile	rs199697979	0,000007371	>12
P3	PDE3B	11	602047	Missense	HET	ENST00000282096.4:c.2195G>A	ENSP00000282096.4:p.Arg732Gln	NA	NA	>22
P4	LAMB2	3	150325	Frameshift	HET	ENST00000418109.1:c.392del	ENSP00000388325.1:p.Pro131LeufsTer20	-	NA	LP
P4-B	LAMB2	3	150325	Frameshift	HET	ENST00000418109.1:c.392del	ENSP00000388325.1:p.Pro131LeufsTer20	-	NA	LP
P5	LAMA5	20	601033	Missense	HET	ENST00000252999.3:c.2246A>G	ENSP00000252999.3:p.His749Arg	-	NA	>8
P5-K	LAMA5	20	601033	Missense	HET	ENST00000252999.3:c.2246A>G	ENSP00000252999.3:p.His749Arg	-	NA	>8
P6	NOS2	17	163730	Missense	HET	ENST00000313735.6:c.1990G>A	ENSP00000327251.6:p.Gly664Arg	-	NA	>21
P7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P8	ELN	7	130160	Missense	HET	ENST00000380562.4:c.2066G>T	ENSP00000369936.4:p.Gly689Val	-	NA	>13
P8	ELN	7	130160	Missense	HET	ENST00000380562.4:c.1711G>C	ENSP00000369936.4:p.Gly571Arg	-	NA	>13
P9	COL4A2	13	120090	Missense	HET	ENST00000360467.5:c.2641G>A	ENSP00000353654.5:p.Gly881Ser	-	NA	>22

P10	ELN	7	130160	Missense	HET	ENST00000380562.4:c.992C>T	ENSP00000369936.4:p.Pro331Leu	rs138504338	0,0001043	>4
P11	COL4A1	13	120130	Missense , Splice Region	HET	ENST00000375820.4:c.3874C>A	ENSP00000364979.4:p.Pro1292Thr	rs752824016	0,00002211	>19
P12	COL6A3	2	120250	Missense	HET	ENST00000295550.4:c.5393G>A	ENSP00000295550.4:p.Arg1798His	rs371441617	0,00007823	>14
P13	TGFB1I1	16	602353	Missense	HET	ENST00000394863.3:c.95T>C	ENSP00000378332.3:p.Leu32Pro	-	NA	>1
P14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P17	TGFB2	1	190220	Synonymous	HET	ENST00000366929.4:c.405G>A	ENSP00000355896.4:p.Gln135=	rs764845790	0,000007397	Benign
P17	ELN	7	130160	Missense	HET	ENST00000380562.4:c.1570G>A	ENSP00000369936.4:p.Gly524Ser	rs370631671	0,00002943	>4
P18	COL11A1	1	120280	Missense	HET	ENST00000370096.3:c.1160A>G	ENSP00000359114.3:p.Lys387Arg	-	NA	>9
P19	MMP14	14	600754	Missense	HET	ENST00000311852.6:c.217G>A	ENSP00000308208.6:p.Gly73Ser	rs145350786	0,00003917	>16

Tablo 2: Çalışma grubunda değerlendirilen olgulardaki moleküler bulgular

Kapsamlı varyant filtreleme sürecini takiben, birey başına ortalama 156 homozigot ve 1.300 heterozigot varyant tespit edilmiştir. Tanımlanan toplam varyantlar arasında, yaklaşık %4'ü Variant Effect Predictor (VEP) tarafından “YÜKSEK etkili” (HIGH impact) olarak sınıflandırılmıştır; bu varyantların ilişkili alellerinin, fonksiyonel olmayan protein ürünlerine yol açma olasılığı yüksektir. Ayrıca, varyantların %8'i “yüksek olasılıkla zararlı” (L-HIGH) olarak değerlendirilmiştir; bu grup, en az yirmiden fazla in silico tahmin algoritmasından üçü veya daha fazlası tarafından patojenik olduğu öngörülen missense (anlam değiştirici) varyantlardan oluşmaktadır (bkz. Referans Bölümü: in silico tahmin araçları ve veritabanları).

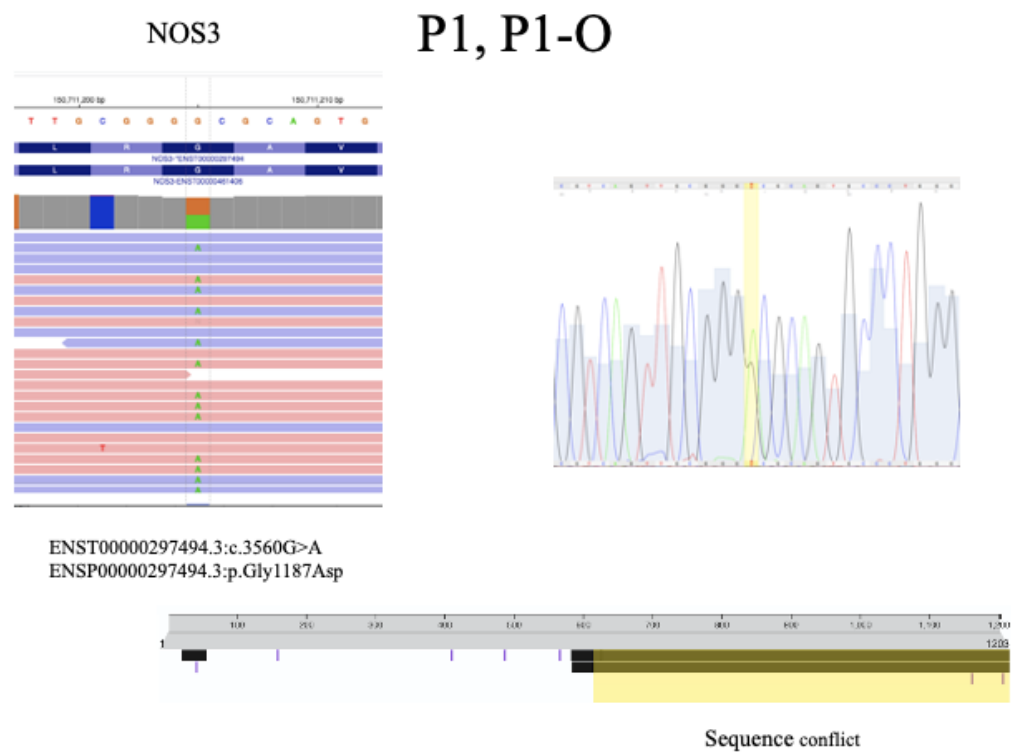
Bu gözlemler doğrultusunda, söz konusu zararlı varyantların biyolojik önemini daha ayrıntılı değerlendirebilmek adına, bu varyantların Peyronie hastalığı ile bilinen ya da şüphelenilen ilişkili genler üzerindeki dağılımları incelenmiştir. Dikkat çekici şekilde, her bireyde, Peyronie hastalığının etiyopatogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülen genlerde 30'dan fazla varyant tespit edilmiştir. Bu bulgu, söz konusu genetik değişimlerin hastalık gelişimine olası katkısını vurgulamaktadır.

Klinik olarak en anlamlı bulguların önceliklendirilmesi amacıyla, aday varyant havuzunu daraltmak üzere yolak (pathway) temelli analizler uygulanmış ve sonuç olarak her birey için bir ya da iki yüksek öncelikli varyant belirlenmiştir (bkz. Referans Bölümü: in silico tahmin araçları ve veritabanları).

İzleyen analizlerde, özellikle Peyronie hastalığının moleküler düzeydeki etiyopatogenezi doğrudan katkı sağlayabileceği düşünülen, yüksek patojenite potansiyeline sahip varyantlar üzerine odaklanılmış ve her olgu için bir ya da iki hastalıkla ilişkili aday varyant belirlenmiştir.

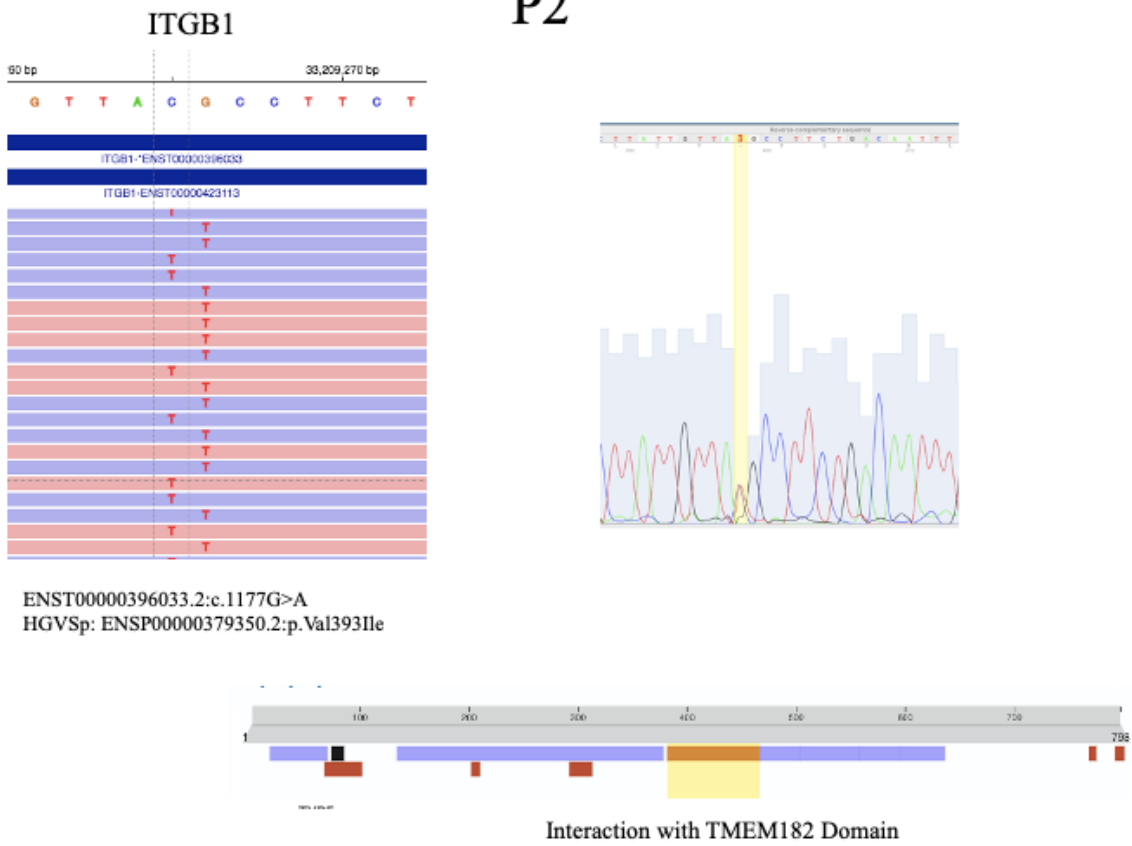
Tanımlanan varyantların kalıtım paternini aydınlatmak —özellikle bu varyantların *de novo* (spontan) mu yoksa ebeveynlerden birinden *trans* olarak mı geçtiğini belirlemek— amacıyla dominant kalıtım, homozigotluk ya da bileşik heterozigotluk olasılıkları araştırılmıştır. Bu kapsamda değerlendirilen 15 indeks hastada ve üç yakınında olmak üzere toplam 18 bireyin tamamında ilgili aday varyantlar için heterozigot taşıyıcılık saptanmıştır.

Bu çerçevede, üç bağımsız aileden toplam altı etkilenmiş bireyde, üç farklı gende —**NOS3** [MIM: 163729], **LAMB2** [MIM: 150325] ve **LAMA5** [MIM: 601033]— nadir varyantlar tanımlanmıştır. Bu bireylerin tümü, birinci derece akrabalık düzeyinde doğrulanmış ailevi kümelenme göstermiştir (Tablo1).



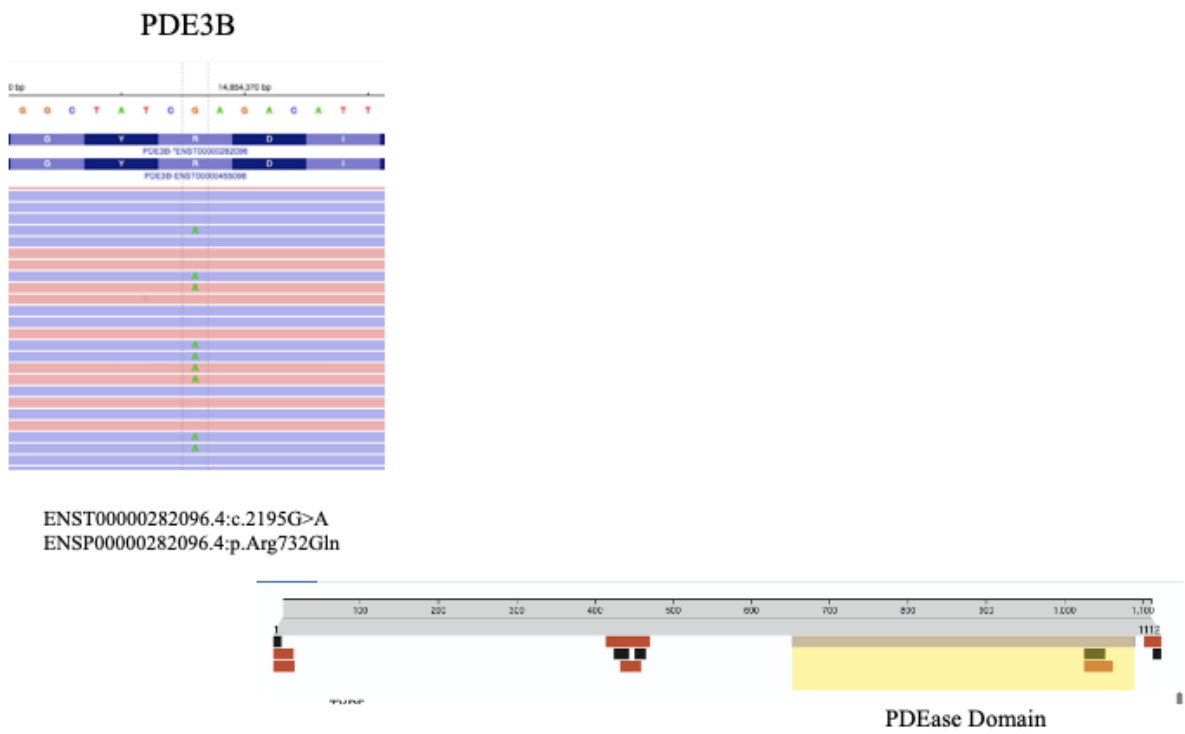
Şekil 3: Aile (P1). İndeks(P1 ve P1O)’a ait TED ile saptanan varyasyon (NOS3: ENST00000297494.3:c.3560G>A, ENSP00000297494.3:p.Gly1187Asp) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; (P1) ve (P1-O)’ya ait elektroferogram.

P2



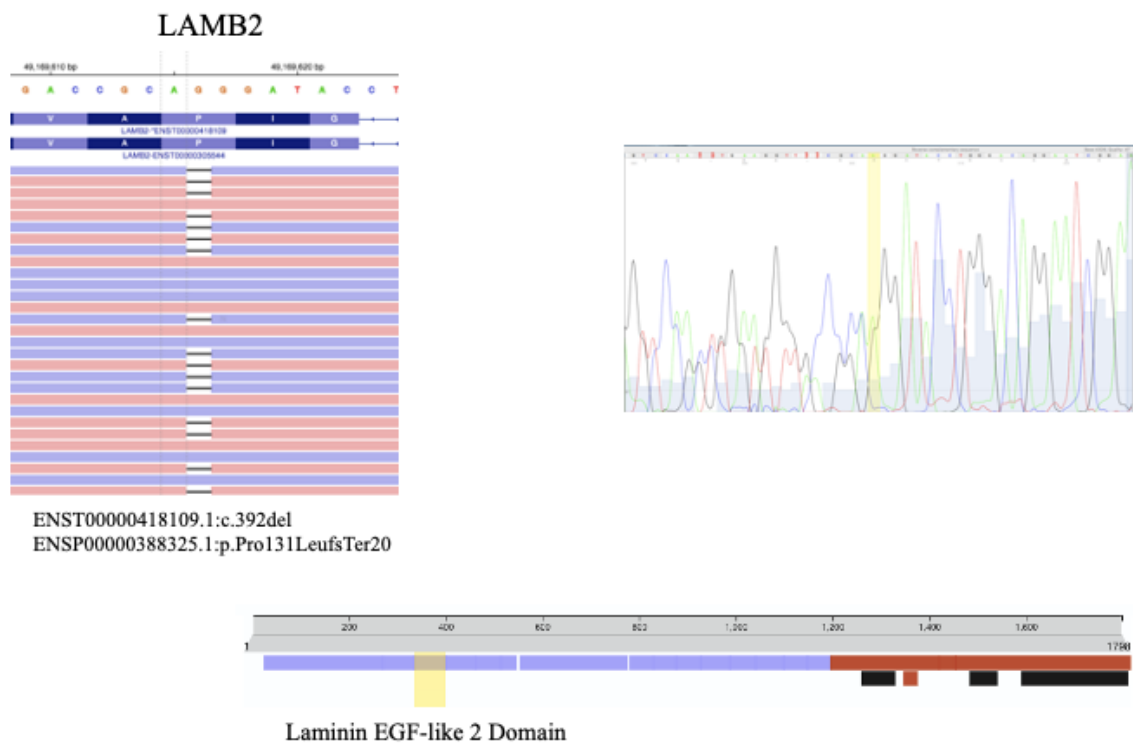
Şekil 4: İndeks P2’e ait TED ile saptanan varyasyon (ITGB1 ; ENST00000396033.2:c.1177G>A HGVSp: ENSP00000379350.2:p.Val393Ile) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P2’ye ait elektroferogram.

P3



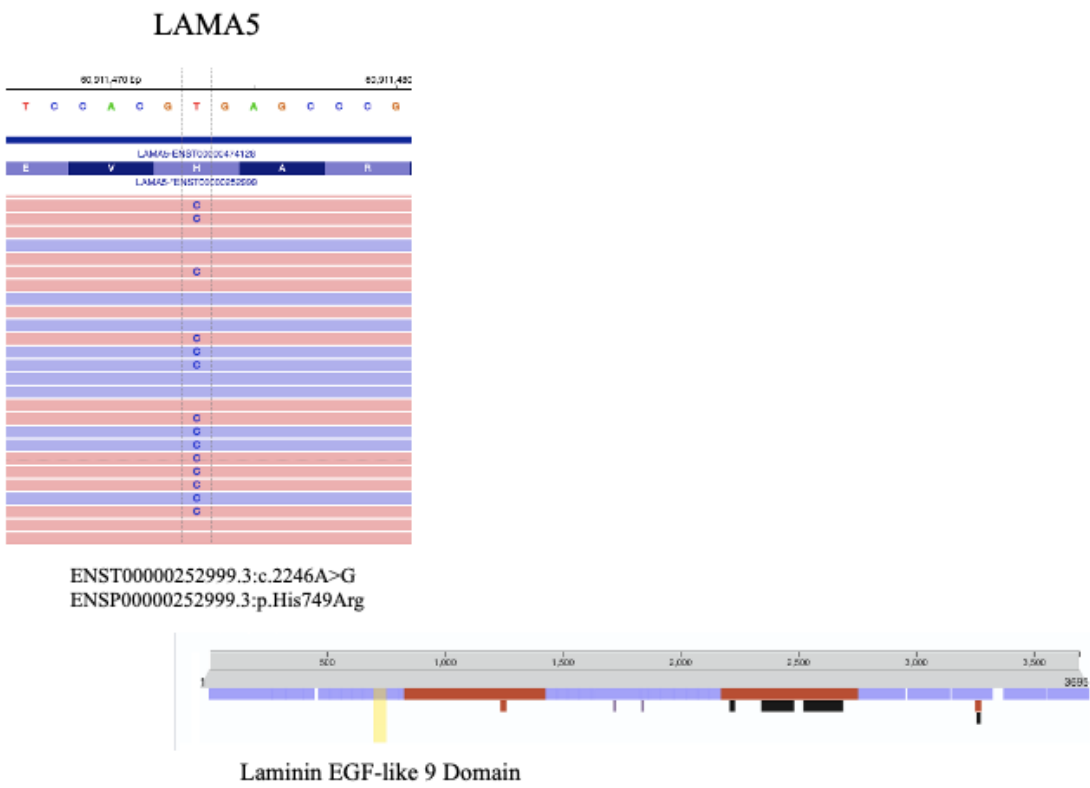
Şekil 5: İndeks P3’e ait TED ile saptanan varyasyon (PDE3B; ENST00000282096.4:c.2195G>A ENSP00000282096.4:p.Arg732Gln) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü.

P4, P4-B



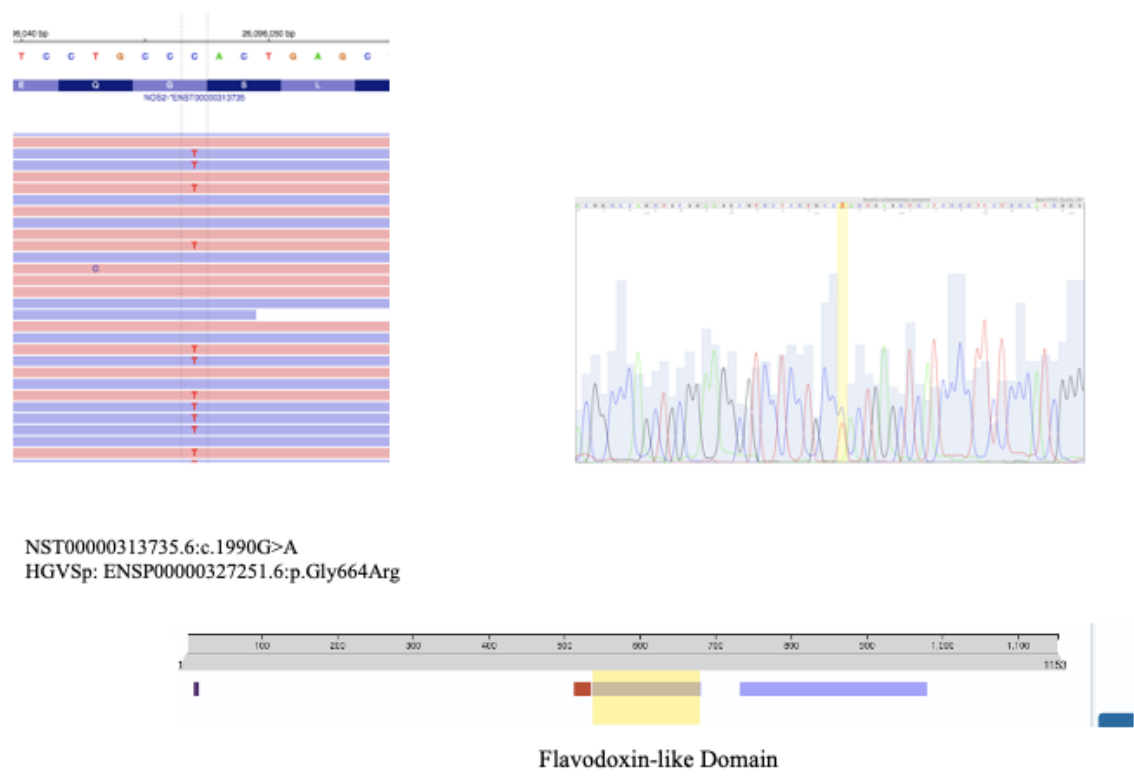
Şekil 6: Aile (P4). İndeks(P4 ve P4B)’ye ait TED ile saptanan varyasyon (LAMB2: ENST00000418109.1:c.392del , ENSP00000388325.1:p.Pro131LeufsTer20) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile confirmasyonu, aile segregasyon analizi; (P4) ve (P4-B)’ye ait elektroferogram.

P5, P5-K



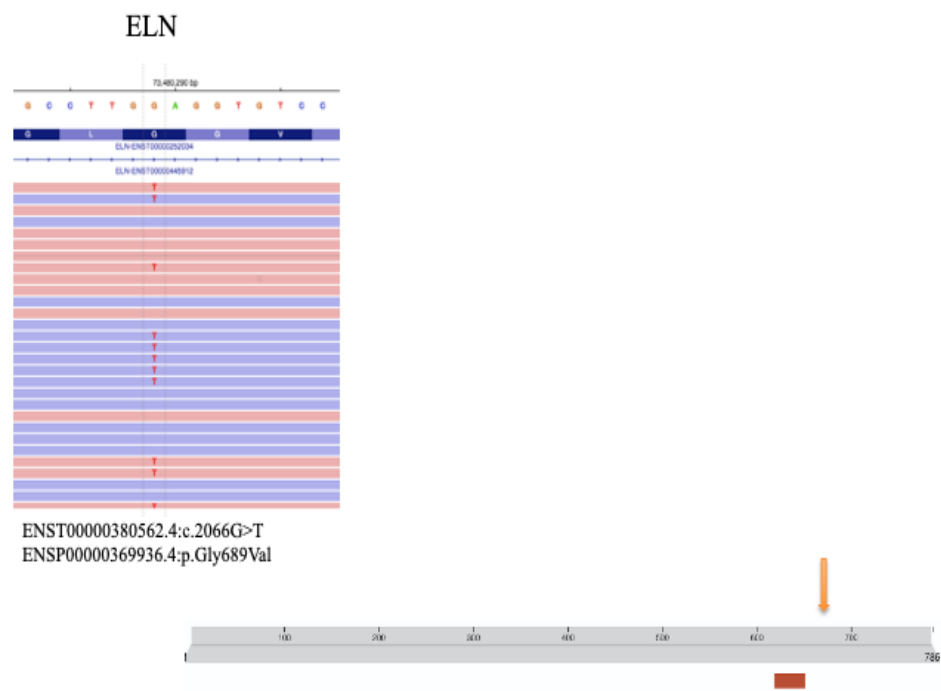
Şekil 7: Aile (P5). İndeks(P5 ve P5K)’ye ait TED ile saptanan varyasyon (LAMA5: ENST00000252999.3:c.2246A>G, ENSP00000252999.3:p.His749Arg) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü.

P6

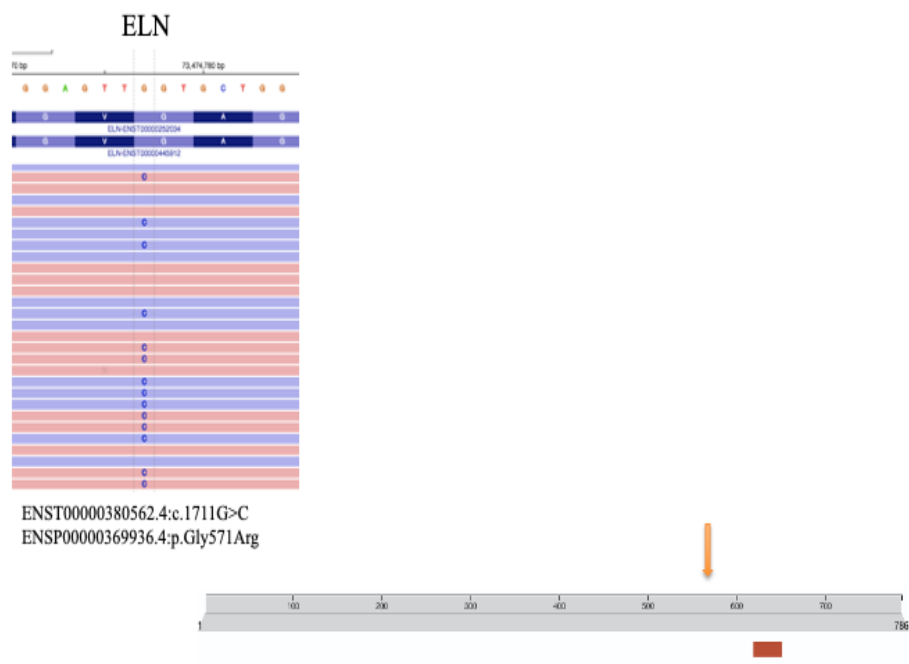


Şekil 8: İndeks P6’a ait TED ile saptanan varyasyon (NOS2 ; NST00000313735.6:c.1990G>A HGVSp: ENSP00000327251.6:p.Gly664Arg) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile confirmasyonu, aile segregasyon analizi; P6’ya ait elektroferogram.

P8

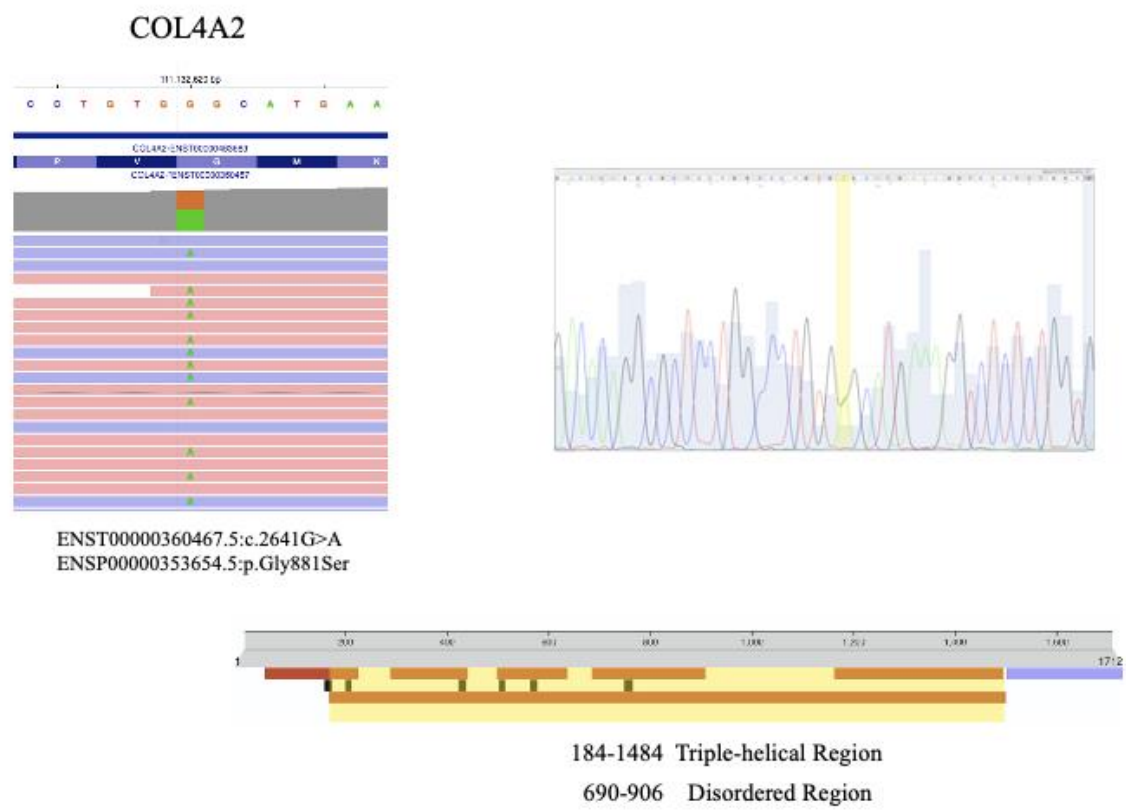


P8



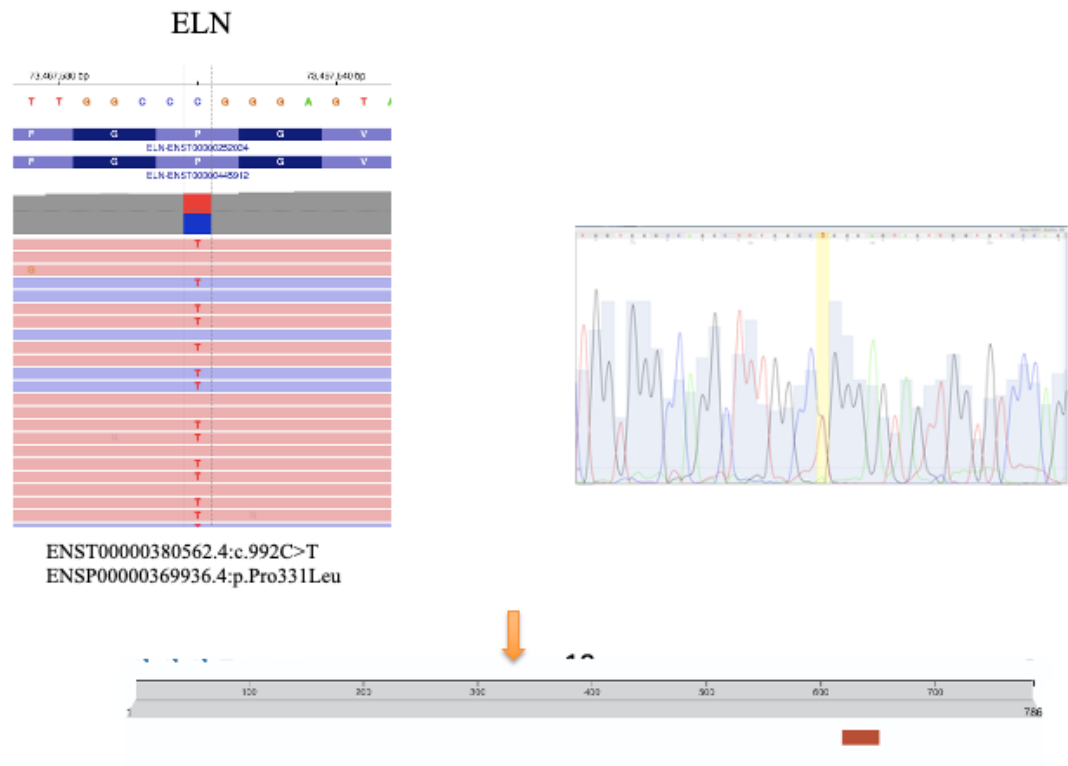
Şekil 9: : İndeks P8’e ait TED ile saptanan varyasyon (ELN; ENST00000380562.4:c.2066G>T, ENSP00000369936.4:p.Gly689Val,ENST00000380562.4:c.1711G>C,ENSP00000369936.4:p.Gly571Arg) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü.

P9



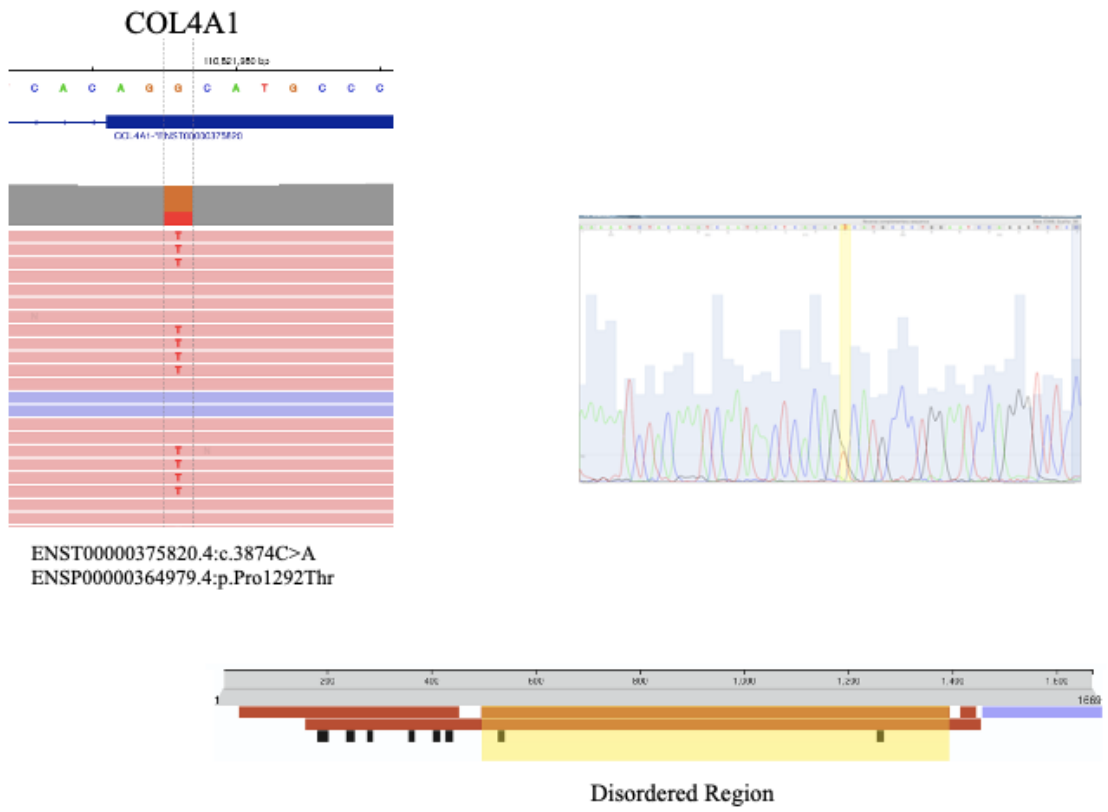
Şekil 10: İndeks P9’a ait TED ile saptanan varyasyon (COL4A2; ENST00000360467.5:c.2641G>A, ENSP00000353654.5:p.Gly881Ser) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile doğrulaması, aile segregasyon analizi; P9’a ait elektroferogram.

P10



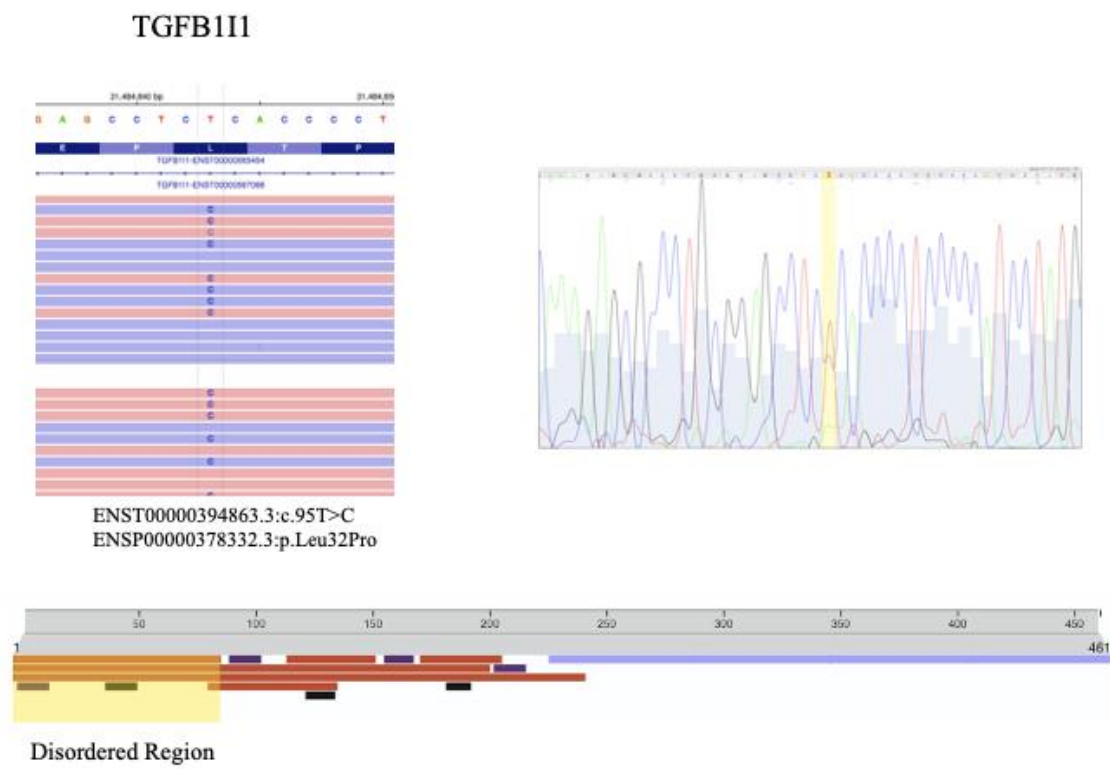
Şekil 11: İndeks P10’a ait TED ile saptanan varyasyon (ELN; ENST00000380562.4:c.992C>T ENSP00000369936.4:p.Pro331Leu) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P10’a ait elektroferogram.

P11



Şekil 12: İndeks P11’e ait TED ile saptanan varyasyon (COL4A1; ENST00000375820.4:c.3874C>A, ENSP00000364979.4:p.Pro1292Thr) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile doğrulanması, aile segregasyon analizi; P11’e ait elektroferogram

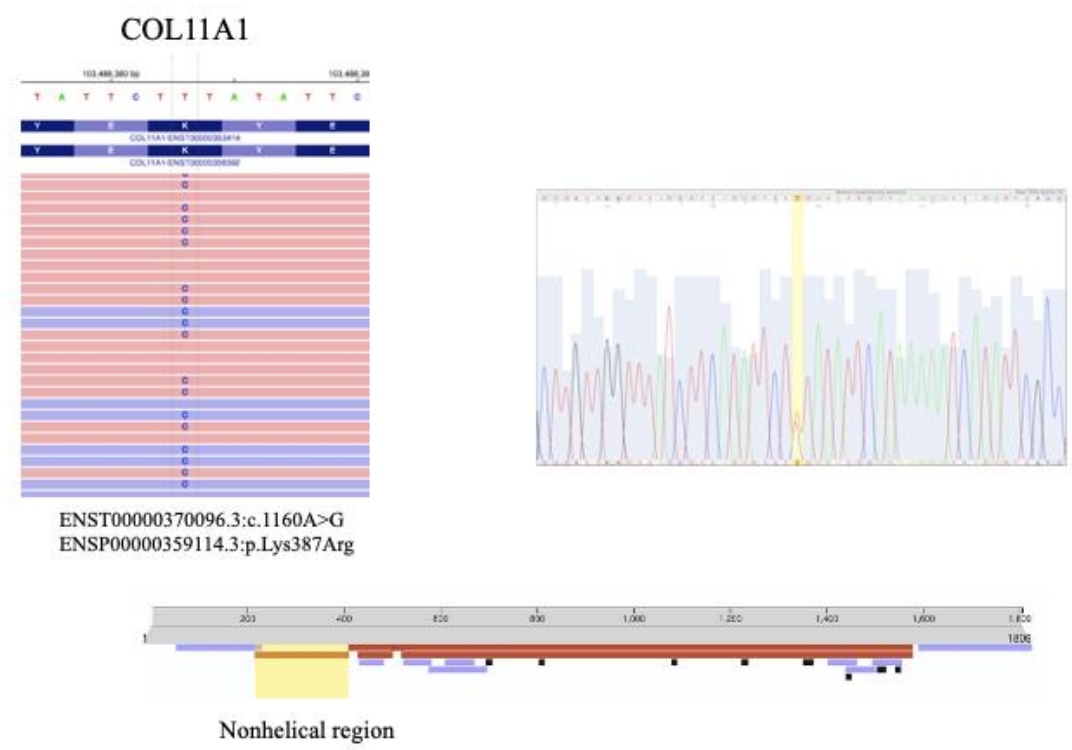
P13



Şekil 14: İndeks P13’ye ait TED ile saptanan varyasyon (TGFB1I1 Geni ; ENST00000394863.3:c.95T>C, ENSP00000378332.3:p.Leu32Pro) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P13’e ait elektroferogram

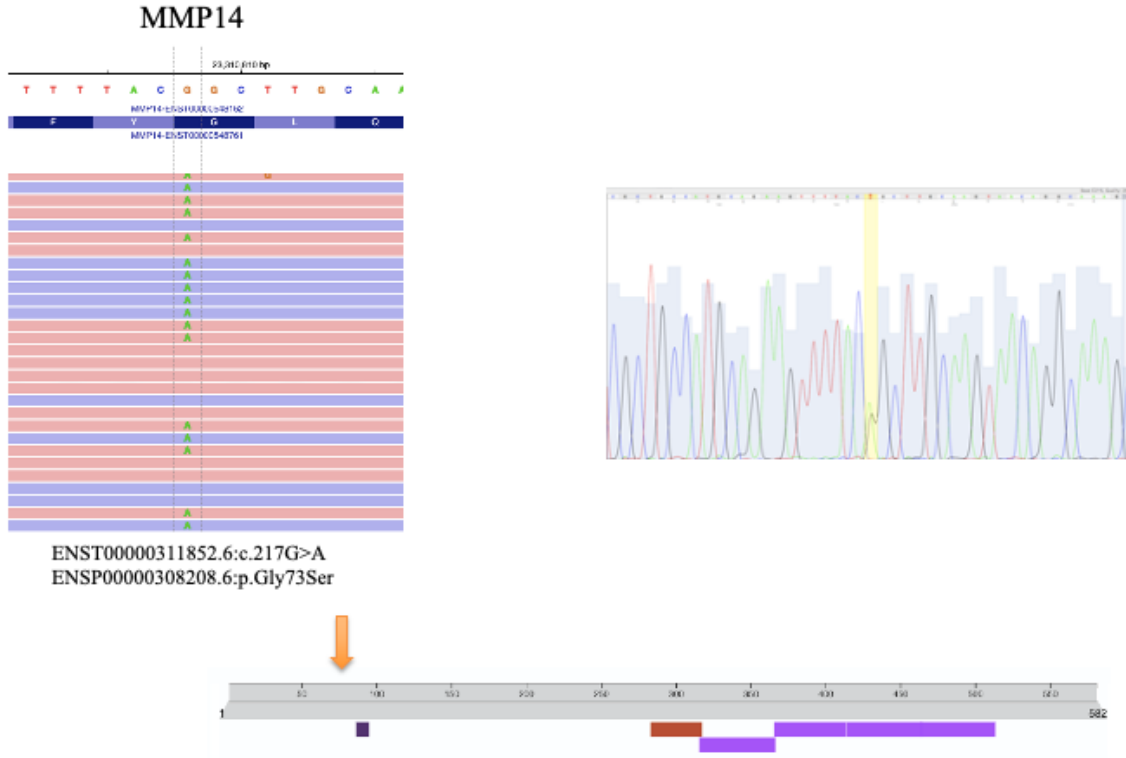
P17

P18



Şekil 16: İndeks P18’ye ait TED ile saptanan varyasyon (COL11A1; ENST00000370096.3:c.1160A>G, ENSP00000359114.3:p.Lys387Arg) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile confirmasyonu, aile segregasyon analizi; P18’e ait elektroferogram

P19



Şekil 17: İndeks P19’a ait TED ile saptanan varyasyon (MMP14; ENST00000311852.6:c.217G>A/ENSP00000308208.6:p.Gly73Ser) IGV (Integrative Genomics Viewer) görüntüsü ve sanger dizileme ile konfirmasyonu, aile segregasyon analizi; P19’a ait elektroferogram

Özellikle, P1 bireyinde NOS3 geninde (ENST00000297494.3:c.3560G>A) bir missense varyant saptanmıştır. Bu varyant, GnomAD veri tabanında son derece düşük bir alel frekansına sahiptir (0.000007381). İn silico patojenite tahminleri >3 skor vermekte olup, yüksek patojenite olasılığına işaret etmektedir. Aynı varyant, P1’in oğlu olan P1-O örneğinde de tanımlanmış ve bu durum ailesel geçişi destekleyerek söz konusu varyantın bu ailede hastalığa katkı potansiyelini güçlendirmiştir.

Benzer şekilde, P4 bireyinde LAMB2 geninde (ENST00000418109.1:c.392del) çerçeve kaymasına neden olan bir delesyon belirlenmiştir. Bu değişim, protein ürününde kısaltmaya yol açmaktadır. Varyant, “muhtemel patojenik” (likely pathogenic, LP) olarak sınıflandırılmış ve daha önce 2021 yılında tarafımızca Peyronie cerrahisi geçiren babası olan P4-B’de de kalıtsal olarak tespit edilmiştir.

P5 bireyinde LAMA5 geninde (ENST00000252999.3:c.2246A>G) bir missense varyant tespit edilmiştir. Bu varyant, P5’in erkek kardeşi olan P5-K bireyinde de tanımlanmıştır. Her ne kadar GnomAD verisi mevcut olmasa da, in silico analizler >8 skor ile orta düzeyde patojenite öngörmekte ve varyantın bu ailede hastalığa katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Kohortumuzda yer alan sporadik olgularda, bağ doku bütünlüğü, ekstraselüler matriks yeniden yapılanması ve fibrotik yollarla ilişkili olduğu bilinen birçok gende nadir varyantlar belirlenmiştir. Bu genler arasında TGFB2 [MIM: 190220], TGFB1I1 [MIM: 602353], MMP14

[MIM: 600754], ELN [MIM: 130160], NOS2 [MIM: 163730], ITGB1 [MIM: 135630], PDE3B [MIM: 602047], COL4A1 [MIM: 120130], COL4A2 [MIM: 120090], COL6A3 [MIM: 120250] ve COL11A1 [MIM: 120280] yer almaktadır.

Sporadik olgular arasında, iki hastada klinik olarak anlamlı olabilecek iki önemli varyant birlikte saptanmıştır. P8 bireyinde ELN geninde iki ayrı missense varyant (ENST00000380562.4:c.2066G>T ve ENST00000380562.4:c.1711G>C) belirlenmiştir. Her iki varyant da GnomAD veri tabanında yer almamakta olup, nadir olduklarını göstermektedir. İn silico patojenite tahminleri her iki varyant için de 13'ün üzerinde skor vermiştir ve bu durum, hastalık fenotipinde rol oynayabileceklerini güçlü şekilde düşündürmektedir.

P17 bireyinde ELN (ENST00000380562.4:c.1570G>A) ve TGFB2 (ENST00000366929.4:c.405G>A) genlerinde nadir patojenik varyantlar saptanmıştır. Bu varyantların GnomAD frekansları sırasıyla 0.00002943 ve 0.000007397 olarak bildirilmiştir. TGFB2 varyantı benign olarak tahmin edilse de, ELN varyantı >4 skor ile orta düzeyde patojenite göstermektedir.

P2 bireyinde ITGB1 geninde (ENST00000396033.2:c.1177G>A) bir missense varyant tespit edilmiştir. Bu varyant GnomAD veri tabanında nadir sıklıktadır (0.000007371) ve in silico analizler >12 patojenite skoru vermektedir. Bu bulgular varyantın hastalık açısından klinik önem taşıyabileceğini göstermektedir.

Benzer şekilde, P3 bireyinde PDE3B geninde (ENST00000282096.4:c.2195G>A) bir missense varyant tanımlanmıştır. GnomAD verisi mevcut olmamakla birlikte, in silico değerlendirme >22 skor ile yüksek patojenite öngörmekte ve klinik önem taşıdığını düşündürmektedir.

P6 bireyinde NOS2 geninde (ENST00000313735.6:c.1990G>A) bir missense varyant saptanmıştır. GnomAD verisi bulunmamakla birlikte, in silico analiz >21 skor vermekte ve potansiyel patojenik önemini desteklemektedir.

P9 bireyinde COL4A2 geninde (ENST00000360467.5:c.2641G>A) bir missense varyant saptanmış ve in silico patojenite skoru >22 olarak hesaplanmıştır. Bu da varyantın klinik açıdan anlamlı olabileceğini göstermektedir.

P10 bireyinde ELN geninde (ENST00000380562.4:c.992C>T) bir missense varyant tespit edilmiştir. GnomAD'da nadir sıklıkta yer alan bu varyant (0.0001043), in silico analizde >4 patojenite skoru göstermiştir ve hastalık gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

P11 bireyinde COL4A1 geninde (ENST00000375820.4:c.3874C>A) missense/splice bölgesine ait bir varyant belirlenmiştir. GnomAD sıklığı 0.00002211 olan bu germ hattı varyantı, >19 patojenite skoru ile klinik açıdan anlamlı kabul edilmektedir.

P12 bireyinde COL6A3 geninde (ENST00000295550.4:c.5393G>A) bir missense varyant tanımlanmış olup, GnomAD frekansı 0.00007823'tür. İn silico analiz sonucu >14 skor ile varyantın klinik fenotiple güçlü bir ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.

P13 bireyinde TGFB1I1 geninde (ENST00000394863.3:c.95T>C) bir missense varyant belirlenmiştir. Bu varyant GnomAD veri tabanında yer almamaktadır. İn silico analiz >1 skor ile orta düzeyde patojenite göstermekte ve klinik öneminin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

P18 bireyinde COL11A1 geninde (ENST00000370096.3:c.1160A>G) bir missense varyant saptanmıştır. GnomAD'da yer almayan bu varyant >9 patojenite skoru ile hastalık patogeneze katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

P19 bireyinde MMP14 geninde (ENST00000311852.6:c.217G>A) bir missense varyant belirlenmiş olup, GnomAD sıklığı 0.00003917'dir. İn silico analiz sonucu >16 patojenite skoru vermekte ve klinik anlamlılık taşımaktadır.

Çalışmamızda, P7, P14, P15, P16, P20 bireylerinde ilgili varyant saptanmamıştır.

Varyantların tanımlanmasının ardından, 90 ailevi segregasyon olgusunda kapsamlı analizler gerçekleştirilmiştir. Dikkat çekici olarak, bazı sporadik olgularda saptanan varyantlar, bu bireylerin klinik olarak etkilenmemiş birinci derece akrabalarında da gözlenmiştir. Bu durum, hastalığın tipik başlangıç yaşı olan 40–60 yaş altındaki bireylerde yaşa bağlı penetrans ile açıklanabilir. Bu nedenle, söz konusu bireylerin ilerleyen yaşlarda hastalık geliştirip geliştirmeyeceği belirsizliğini korumakta, semptomların ortaya çıkışını öngörmenin zorluğunu vurgulamaktadır.

Ek olarak, popülasyon düzeyinde alel frekanslarının değerlendirilmesi ve benign polimorfizmlerin dışlanması amacıyla, yaşa göre eşleştirilmiş, 40–70 yaş aralığında fenotipik olarak sağlıklı 300 erkekten oluşan bir kontrol kohortu genotiplendirilmiştir.



5. TARTIŞMA

Peyronie hastalığı (PH), penisin tunika albuginea tabakası içerisinde esnekliğini yitirmiş, lokalize fibrotik plakların oluşumu ile karakterize benign bir bağ doku hastalığıdır. Klinik olarak PH; peniste eğrilik, kısalma, daralma ve bazı olgularda ağrılı ereksiyonlar ile erektil disfonksiyon (ED) ile kendini gösterir ve cinsel fonksiyonu ile yaşam kalitesini ciddi düzeyde olumsuz etkileyebilir (86).

Hastalık, yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda hastaların ve partnerlerinin psikolojik durumlarını da derinden etkileyebilir. Artan klinik farkındalığa rağmen PH, hem tanısal hem de terapötik açıdan önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Mevcut tedavi yaklaşımlarının yalnızca azınlık bir hasta grubunda etkili olması ve kür sağlayamaması, hastalığın yönetimini daha da güçleştirmektedir.

PH, genel olarak tekrarlayıcı mikrotravmalarla tetiklenen bir yara iyileşme bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Ancak plak oluşumu, hastalık progresyonu ve tedaviye direnç gibi süreçleri yöneten altta yatan moleküler mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Gerçek prevalansı saptamak da zordur; bunun başlıca nedenleri arasında hastaların hekime başvurmaktan çekinmesi, utanma hissi ve klinik alanda yeterli tanı konulamaması yer almaktadır. Farklı çalışmalarda bildirilen prevalans oranları geniş bir aralık göstermektedir. Bazı anketlerde ürologların önemli bir kısmı hastalığın %1'den az erkek popülasyonunu etkilediğini belirtirken, diğer çalışmalar %10'un üzerinde oranlar bildirmektedir. Bu durum, tanısal birliktelik eksikliğini ve klinik yaklaşımda fikir birliği olmadığını göstermektedir. (86, 87)

Son yıllarda, özellikle ailesel olgularda ve eş zamanlı fibrotik hastalıklara (ör. Dupuytren kontraktürü) sahip bireylerde görülen kümelenmeler, PH'de kalıtsal bir yatkınlığın söz konusu olabileceğine dair önemli bulgular sunmuştur(22, 88-90). Bu bağlamda, genetik çalışmalar olası mekanizmalar arasında otozomal dominant geçiş (eksik penetrans ile), insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişki, Peyronie plaklarından izole edilen fibroblastlarda kromozomal anomaliler ve fibrogenezde görevli gen ekspresyon düzeneklerinde düzensizlikleri rapor etmiştir (90-92).

Etkin dokularda yapılan gen ekspresyon profillemeye analizleri; inflamatuvar yanıt, ekstrasellüler matriks yeniden yapılanması ve miyofibroblast aktivasyonu ile ilişkili genlerin belirgin düzeyde yukarı regüle olduğunu ortaya koymuştur. Bu moleküler değişiklikler, fibrotik plak oluşumunu ve hastalığın ilerleyişini kolaylaştıran pro-fibrotik bir mikroçevre oluşturur. Buna karşılık, apoptoz ve fibrotik yanıtı baskılayan inhibitör sinyal yollarında yer alan genlerin ekspresyonunda anlamlı bir aşağı regülasyon gözlenmiştir. Bu durum, kalıcı doku remodelingi ve fibrotik progresyonu destekleyen patojenik bir genetik ortamın varlığına işaret etmektedir.

Bugüne dek PH'de fibrozisle ilişkili moleküler süreçleri anlamaya yönelik deneysel modellerin çoğu, farmakolojik olarak indüklenen hayvan modellerine dayanmaktadır. Buna ek olarak, insan Peyronie plaklarından elde edilen doku örneklerinin genetik analizleriyle fibrotik doku yeniden yapılanmasının temel moleküler bileşenleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ancak bu modeller, doku düzeyindeki hücresel ve matriksel değişimleri yansıtmakla birlikte, germ hattı varyantları veya kalıtsal genetik determinasyonların hastalığın başlangıcı, progresyonu ve kronikleşmesindeki rolünü kapsamlı biçimde ortaya koyamamaktadır.

Son yıllarda gelişen yüksek verimli dizileme teknolojileri, Mendeliyen ve kompleks hastalıkların genetik mimarisini çözümlemeye ilerlemeler sağlamıştır. Ancak, Peyronie hastalığı

bağlamında yapılan genetik çalışmalar, nicelik ve kapsam açısından oldukça sınırlıdır (23, 90). Bugüne kadar yalnızca üç çalışma, PH ile ilişkili olabilecek genetik polimorfizmleri raporlamış olup, bu durum literatürdeki genomik veri eksikliğini çarpıcı şekilde ortaya koymaktadır(30-35, 93, 94).

Bu bağlamda, sunulan çalışma, Peyronie hastalığının genetik mimarisini kapsamlı biçimde analiz etmek amacıyla tüm ekzom dizileme (Whole-Exome Sequencing, WES) teknolojisinden yararlanarak yürütülmüştür.

Bu amacı gerçekleştirmek üzere, sporadik Peyronie hastalığı (PH) tanısı almış 19 bireyin ve klinik olarak ailevi kümelenme düşündüren akrabaların periferik kan örneklerinden genomik DNA izole edilmiştir. Tüm ekzom dizileme sürecini takiben, analizler için otomatikleştirilmiş bir biyoinformatik iş akışına entegre edilmek üzere özel olarak tasarlanmış aday gen listesi ve katı filtreleme kriterleri uygulanmıştır. Fonksiyonel açıdan anlamlı varyantlar önceliklendirilmiş; her olgu için biyolojik olasılık ve tahmini patojenite düzeyine dayanarak bir öncelikli aday gen seçilmiştir. Bulguların klinik ve genetik açıdan anlamlılığını pekiştirmek amacıyla, öncelik verilen tüm varyantlar hastalıkla ilişkili bireylerin 90 birinci derece akrabasında doğrulanmış; böylece varyantların kalıtım paternleri ve birlikte segregasyonu değerlendirilmiştir. Ayrıca, popülasyon düzeyindeki alel frekanslarını analiz etmek ve benign polimorfizmleri dışlamak amacıyla, 40–70 yaş aralığında, fenotipik olarak sağlıklı 300 erkek bireyden oluşan yaş uyumlu bir kontrol kohortu genotiplendirilmiştir.

Kapsamlı genetik analizimiz sonucunda, ailevi olgularda üç farklı gende toplam üç ayrı varyant; sporadik olgularda ise on dört farklı varyant tanımlanmıştır. Ailevi kohortta, P1 ve P1-O bireyleri **NOS3** geninde ortak bir varyant taşımakta, P4 ve P4-B bireylerinde **LAMB2** geninde aynı varyant saptanmakta, P5 ve P5-K bireylerinde ise **LAMA5** geninde ortak bir varyant bulunmaktadır. Buna karşılık, sporadik olgular birbirinden farklı genetik değişiklikler sergilemiş ve bu olgularda **ITGB2**, **PDE3B**, **TGFB1I1**, **MMP14**, **NOS2**, **ELN**, **COL4A1**, **COL4A2**, **COL6A3** ve **COL11A1** genlerinde varyantlar belirlenmiştir. Dikkat çekici olarak, üç bireyde ya tek bir gen içinde ya da birden fazla gende birden fazla patojenik varyant tespit edilmiştir. Özellikle, P8 bireyinde **ELN** geninde iki bağımsız varyant saptanmış; P17 bireyinde ise hem **TGFB2** hem de **ELN** genlerinde varyantlar gözlenmiştir. Ayrıca, üç farklı sporadik olguda **ELN** geninde patojenik varyantlar bağımsız olarak tespit edilmiştir.

Tanımlanan aday genler, başta Nitrik Oksit Sinyal Yolu, Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) Sinyal Yolu, Ekstrasellüler Matriks (ECM) Yeniden Yapılanması, İntegrin Sinyalizasyon Yolu ve cAMP Sinyal Yolu olmak üzere, birçok hayati biyolojik yolağın düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu sinyal yolları, doku homeostazının korunması, yara iyileşmesinin sağlanması ve hücreler arası iletişimin düzenlenmesi açısından temel öneme sahiptir. Bu moleküler mekanizmaların bozulması; fibrozis gelişimi, anormal kollajen birikimi ve patolojik doku yeniden yapılanması gibi süreçlerin temelinde yer almakta olup, bunlar Peyronie hastalığının karakteristik özelliklerini oluşturmaktadır. Dolayısıyla, söz konusu sinyal yollarını etkileyen genetik varyantlar, Peyronie hastalığının başlangıç ve ilerleyişinde rol oynayan patofizyolojik mekanizmaların moleküler temelini açıklamada önemli bir anahtar niteliği taşımaktadır.

5.1. Nitrik Oksit Sinyal Yolu

Bu bağlamda, çalışmamızda NOS2 ve NOS3 genlerine ait spesifik genetik varyantların anlamlı düzeyde saptanmış olması, nitrik oksit üretiminde meydana gelen bozulmaların normal fizyolojik dengeyi sekteye uğratabileceğini düşündürmektedir. Sporadik olgularda, NOS2 geninde ENST00000313735.6:c.1990G>A (HGVS: ENSP00000327251.6:p.Gly664Arg) varyantı gözlenmişken; ailevi olgularda, NOS3 geninde ENST00000297494.3:c.3560G>A (HGVS: ENSP00000297494.3:p.Gly1187Asp) varyantı tespit edilmiştir.

Nitrik oksit sentazlar (NOS), nitrik oksit (NO) üretimini katalizleyen enzim ailesidir ve NO'nun damar genişlemesi, nörotransmisyon ve immün yanıt gibi birçok temel fizyolojik işlevde görev alan önemli bir sinyal molekülü olarak rol almasını sağlar. NOS ailesi üç izoformdan oluşur: endotelial NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS) (95).

eNOS ve nNOS, genellikle kan akımı düzenlenmesi ve sinir iletimi gibi normal fizyolojik süreçlerde görev alırken, iNOS özellikle inflamatuvar yanıt sırasında indüklenir ve immün savunma ile doku onarımında merkezi bir rol üstlenir (95-97). Son on yılda yapılan çalışmalar, NOS izoformlarının fibroblastik ve yara iyileşmesiyle ilişkili patolojik süreçlerin başlangıcı ve ilerleyişinde düzenleyici bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur.

5.1.1. Nitrik Oksit Sentaz 2, NOS2 (iNOS)

Çalışmalar, iNOS'un ve onun aracılığıyla üretilen nitrik oksitin (NO), Peyronie hastalığının patogeneğinde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. NO'nun yara iyileşme sürecini etkilediği; bu bağlamda fibroblast migrasyonu ve kollajen sentezini modüle ettiği gösterilmiştir (95). Yara alanındaki monositler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi hücrelerin, hasar sonrası NF- κ B aracılığıyla aktive olan iNOS bağımlı bir mekanizma ile NO sentezledikleri bildirilmiştir (98-100).

NO'nun konak savunmasında bir mediyatör mü yoksa hücre migrasyonunu ya da kollajen sentezini uyarıcı bir sinyal molekülü mü olduğu konusu hâlen tartışmalıdır. Yara iyileşmesi kompleks bir süreçtir; buna karşın, iNOS'un aşırı ekspresyonu ile artan NO üretiminin kollajen birikimini baskılayan veya tam tersi, hasarlı organda kollajen sentezini teşvik eden bir mekanizma olarak işlev görebileceğine dair çelişkili veriler mevcuttur (101-103).

iNOS eksikliği olan fare modellerinde yara onarımının belirgin şekilde geciktiği, bu sürecin yara bölgesine iNOS cDNA'sı kodlayan bir adenovirüs uygulanmasıyla geri döndürülebildiği gösterilmiştir (104).

Schaffer ve arkadaşları, fibroblastların yara bölgesinde fenotipik olarak uyarılarak NO sentezlediklerini göstermiştir. Ayrıca, yara fibroblastlarının normal fibroblastlara kıyasla proliferatif kapasitelerinin azaldığı, kollajen sentezlerinin arttığı ve kontraktıl özelliklerinin belirginleştiği de gösterilmiştir (104).

Buna ek olarak, iNOS inhibisyonunun ve peroksinitrit temizleyicilerinin uygulanmasının, kollajenle indüklenen artrit modelinde hastalık seyrini baskıladığı, dolayısıyla iNOS ve peroksinitrit oluşumunun artan kollajen birikimi ve ilişkili organ disfonksiyonuna katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (104, 105).

Bununla birlikte, bazı çalışmalar iNOS ekspresyonunun kollajen birikimini baskılayarak fibroze karşı koruyucu etkiler sağlayabileceğini; iNOS eksikliğinde ise aterosklerotik lezyonlarda kollajen içeriğinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, NO üretiminin artırılmasının ateroskleroz gelişimini baskıladığı belirtilmiştir (106-108).

Ateroskleroz bağlamında, NO'nun düz kas hücre migrasyonunu azaltıcı etkisi esas olarak eNOS aracılığıyla gerçekleşirken; iNOS'un lezyon içerisinde kollajen birikimini baskıladığı bildirilmiştir (108).

Peyronie hastalığına ait kavernoza dokularda ve hastalara ait miyofibroblast hücrelerinde, iNOS proteini ve peroksinitrit birikiminin artış gösterdiği, buna karşın eNOS protein düzeylerinin değişmediği rapor edilmiştir. Bu bulgu, inflamatuvar nitelikte seyreden bu yara iyileşme bozukluğunda, iNOS aracılığıyla üretilen NO'nun patofizyolojik süreçlerde işlevsel rol oynayabileceğini düşündürmektedir (95, 109).

Geçmişte yapılan temel araştırmaların büyük çoğunluğu, insan kaynaklı kültüre edilmiş Peyronie plakları, tunika albuginea ve kavernoza dokuya ait in vitro modeller üzerine odaklanmıştır. Ancak yakın dönemde, Peyronie hastalığının mekanizmalarını in vivo ortamda araştırmaya olanak tanıyan bir hayvan modelinin geliştirilmesi önemli bir bilimsel gelişme olarak literatüre girmiştir. El-Sakka ve çalışma arkadaşları, bu hayvan modelini, sitomodulin adı verilen ve TGF- β üretimini indükleyen bir ajanı doğrudan rat tunika albugineasına enjekte edip cerrahi travma uygulayarak oluşturmuş; bu modelde tunika albugineada 6–12 haftaya kadar uzanan sürede progresif TGF- β üretimi sağlanmıştır (95, 110, 111).

Rat penisinde yapılan bu çalışmalar, TGF- β 1 enjeksiyonu ve tunika albugineaya yönelik cerrahi hasarın, insanlarda Peyronie hastalığında görülen semptomlara benzer bir klinik tabloyu hayvan modelinde oluşturabildiğini göstermektedir. Laboratuvarında, bu rat modelini kullanarak erektil fonksiyon değerlendirmesi yapılmış ve eNOS ile iNOS gen ekspresyonları ile NOS enzim aktivitesi Peyronie benzeri rat korpus kavernoza dokusunda incelenmiştir (112, 113).

Endotelial (eNOS) ve nöronal (nNOS) nitrik oksit sentaz izoformlarının, normal erektil fonksiyonun fizyolojisinde belirgin roller üstlendiği literatürde iyi belgelenmiştir (95). Ancak, indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) erektil süreçteki rolü daha az netlik kazanmıştır. Ferrini ve arkadaşları, yaşlanmış ratların kavernoza dokularında iNOS ekspresyonu, peroksinitrit oluşumu ve apoptoz düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu göstermiştir (113). Bu araştırmacılar, penis dokusunda gözlenen peroksinitrit üretimi ve apoptoz sürecinin endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve sinir dokusunda kayıplara yol açarak erektil yanıtın fizyolojisini bozabileceği sonucuna varmıştır. Ayrıca, NO'nun aşırı üretiminin insan kavernoza düz kas hücrelerinde sitotoksositeye neden olduğu bildirilmiştir (114).

İnsan kavernoza dokusunda iNOS'un inhibisyonu, asetilkoline bağlı gevşemenin artmasına neden olmuş; ayrıca in vitro inflamatuvar koşullarda üretilen düz kas hücrelerinde eNOS üzerindeki negatif geri besleme etkisi de gösterilmiştir (109, 113).

Bivalacqua ve çalışma arkadaşlarının yürüttüğü deneysel çalışmalarda, TGF- β 1 enjekte edilen ve cerrahi travma uygulanmış ratlarda kavernoza sinir stimülasyonuna bağlı ve endoteliuma bağımlı erektil fonksiyon, salin enjekte edilen kontrol grubu ratlara kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır (112, 113). Ayrıca, bu çalışmalarda erektil fonksiyonun kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı durumlarda, kalsiyumdan bağımsız (iNOS ile ilişkili) NOS aktivitesinin

arttığı; buna karşılık, kalsiyuma bağımlı (eNOS ve nNOS'a ait) NOS aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, L-arjininden L-sitrulline dönüşümüne dayalı ölçümlerle doğrulanmıştır (112).

Bu çalışmalar, Peyronie hastalığında görülen erektil disfonksiyonun patofizyolojisinde nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS) izoformlarının rolünü ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, PH hastalarında gözlenen erektil disfonksiyonun iki temel mekanizma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir:

(1) tunika albuginea ve korpus kavernozumun histolojik mimarisinde meydana gelen değişiklikler yoluyla normal erektil mekanizmaların bozulması; ve

(2) NF- κ B'nin aktive olması ile birlikte korpus kavernozumda iNOS ve nitrotirozin ekspresyonunda artış meydana gelmesi. Bu moleküler olaylar, endotel kaynaklı düz kas gevşemesinde bozulmaya, sitotoksositeye ve/veya apoptoza neden olarak damar tonusu ve normal erektil fonksiyonda bozulmalara yol açabilir.

Peyronie hastalığı, kollajen birikimi ve fibrozis ile karakterize bir bağ dokusu hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar, PH'nin rat modelinin TGF- β 1 enjeksiyonu ile oluşturularak iNOS'un kollajen üretimi üzerindeki düzenleyici rolünün incelenebileceğini göstermiştir. Ferrini ve arkadaşları, iNOS'un inhibisyonunun, TGF- β 1 ile indüklenen lezyon çevresinde kollajen birikimini artırdığını göstererek iNOS'un PH'de kollajen üretimini baskılayıcı bir işlev üstlenebileceğini ortaya koymuştur (95).

Bununla birlikte, insan Peyronie plaklarında iNOS'un indüksiyonu ve NO üretiminin reaktif oksijen türlerinden (ROS) hemoksigenaz-1 (HO-1) ve nitrotirozin oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. Bivalacqua ve arkadaşlarının Peyronie benzeri rat modelinde de benzer şekilde gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, NO'nun ROS ile etkileşime girerek hem insan PH'sinde hem de deneysel modelde oksidatif stres oluşturduğunu düşündürmektedir (95, 113).

NO ile süperoksit anyonu arasındaki etkileşim ve bunun sonucunda ortaya çıkan peroksinitrit üretimi, hem insan hem de rat kavernozaal düz kas gevşemesinde bozulmalara neden olabilmektedir (115, 116).

Bu durum, özgün bir ikilemi ortaya koymaktadır: iNOS ekspresyonu ve ardından yüksek düzeyde NO üretimi, PH'de kollajen birikimini baskılayarak koruyucu bir rol oynayabilirken, aynı zamanda korpus kavernozum düzeyinde zararlı etkiler oluşturarak damar tonusu ve erektil fizyolojiyi bozabilmektedir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, tunika albuginea ve korpus kavernozumun kollajen birikimine karşı korunmasında önemli bir mekanizma ve aynı zamanda PH hastalarında erektil işlev bozukluğuna yol açan olası bir moleküler yol ortaya konmaktadır.

Davila HH ve çalışma arkadaşları, Peyronie hastalığında indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) rolünü değerlendirmek amacıyla PD-benzeri plaklara iNOS gen aktarımı (piNOS) uygulamıştır. Çalışma, piNOS tedavisinin fibrotik plaklarda gerileme sağladığını, profibrotik faktörlerde (TGF- β 1 ve PAI-1) azalmaya ve oksidatif stres belirteçlerinde artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, iNOS indüksiyonunun PH'de fibrozise karşı koruyucu bir mekanizma

olarak işlev gördüğünü desteklemekte olup, potansiyel terapötik uygulamalara zemin hazırlamaktadır (117).

Ferrini ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada, indüklenabilir nitrik oksit sentazın (iNOS) genetik olarak inaktive edilmesinin penil korpora kavernoza fibrozis ve oksidatif stres üzerindeki etkileri, Tip 1 diyabet modeli bağlamında incelenmiştir. Bu amaçla, iNOS gen ekspresyonu silinmiş (knockout, KO) fareler kullanılmış ve bu modelde streptozotosin (STZ) ile oluşturulan hiperglisemi altında iNOS'un eksikliğinin histopatolojik etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, iNOS'un genetik düzeyde inaktivasyonunun belirgin düzeyde fibrotik doku birikimine, oksidatif stres artışına ve doku yeniden yapılanmasında bozulmaya yol açtığını ortaya koymuştur. Yabanıl tip (wild-type, WT) farelerde ise bu patolojik süreçler daha hafif düzeyde gözlenmiş; uygulanan insülin tedavisinin hem iNOS KO hem de WT farelerde bu etkileri kısmen geriletteği saptanmıştır. Bu veriler, iNOS'un fibrozis ve oksidatif hasara karşı koruyucu rol oynayabileceğini ve diyabetik koşullarda penil doku bütünlüğünün korunmasında fizyolojik öneme sahip olduğunu göstermektedir (118).

Aynı araştırma grubu, iNOS geninin silinmesinin, korpora kavernoza düz kas içeriğinde azalma, kollajen birikiminde artış ve TGF- β 1 ile ksantin oksidoredüktaz düzeylerinde anlamlı yükselmeye neden olduğunu da rapor etmiştir. Bu parametrelerde insülin tedavisiyle sağlanan kısmi düzelme, iNOS'un endojen ekspresyonunun antifibrotik ve antioksidatif etkilerle kavernoza doku homeostazının sağlanmasında temel bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir (118).

Peyronie hastalığında iNOS ekspresyonunun modülasyonu oldukça karmaşık bir moleküler dinamiğe sahiptir. NO biyosentezinden sorumlu olan iNOS enzimi, bazı çalışmalarda (119-121) baskılanmış düzeyde rapor edilirken, diğer çalışmalarda (117) artmış ekspresyon seviyeleri bildirilmiştir. NO'nun fibrozis ve doku yeniden yapılanması üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde bu molekülün çift yönlü etkisinin dikkate alınması gerekmektedir. Fizyolojik düzeydeki NO üretimi, fibroblast aktivasyonunu, kollajen depolanmasını ve miyofibroblast dönüşümünü inhibe ederek antifibrotik etki gösterebilirken; aşırı NO üretimi, reaktif nitrojen türlerinin (RNS) oluşumunu tetikleyerek oksidatif stres yoluyla fibrotik progresyonu hızlandırabilir. Bu durum, hücresel bileşenlerin zarar görmesine, inflamasyonun artmasına ve sonuçta fibrozisin şiddetlenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, iNOS'un farmakolojik ya da genetik düzeyde modülasyonuna ilişkin terapötik stratejilerin geliştirilmesinde bağlam temelli bir yaklaşımın benimsenmesi, moleküler hedeflemenin başarısı açısından kritik önem taşımaktadır (122).

5.1.2. Nitrik Oksit Sentaz 3, NOS3 (eNOS)

Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), penil ereksiyonun fizyolojik regülasyonunda merkezi bir enzimdir ve endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretiminin başlıca kaynağını oluşturur. Cinsel uyarı sonrası, eNOS kaynaklı NO, kavernoza düz kas hücrelerinde (SMC) çözünür guanilat siklazı (sGC) aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini artırır; bu süreç, düz kas gevşemesi ile sonuçlanır ve erektile yanıtı kolaylaştırır (123-125). Bu temel rolü nedeniyle, eNOS ekspresyonunda veya enzimatik aktivitesinde meydana gelen bozulmalar, erektile disfonksiyonun (ED) başlıca patofizyolojik belirleyicilerindendir.

eNOS'un aktivitesi ve biyoyararlanımı, fosforilasyon gibi çoklu post-translasyonel modifikasyonlar, caveolin-1 ve heat shock protein 90 gibi düzenleyici proteinlerle olan etkileşimler, kontraktıl sinyal yolları ve reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla hassas biçimde modüle edilir. Metabolik ve inflamatuvar durumlarda yaygın olarak gözlenen oksidatif stres artışı, eNOS'un "uncoupling" durumuna geçmesine neden olur; bu da NO üretimini azaltır ve endotel disfonksiyonunu şiddetlendirir. Bu mekanizma, hem erektıl disfonksiyon (ED) hem de Peyronie hastalığı (PH) için ortak patolojik bir zemini temsil etmektedir.

Peyronie hastalığı (PH), penis tunika albugineasında gelişen lokalize fibrotik plak oluşumu ve buna bağlı morfolojik deformiteler ile karakterize, kronik seyirli bir bağ doku patolojisidir. Bu hastalığın patogeneğinde, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunda anlamlı düzeyde artış olduğu rapor edilmiştir (126). Söz konusu iNOS artışının, uzun süreli inflamatuvar stimülasyona karşı gelişen kompansatuvar bir yanıt olduğu öne sürülmektedir. Ancak, iNOS'un sürekli olarak yüksek düzeyde aktivasyonu, peroksinitrit gibi reaktif nitrojen türlerinin (RNS) aşırı üretimine yol açmakta, bu durum endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunun aşağı regülasyonuna ve neticede oksidatif hasar ve fibrotik yeniden yapılanmanın artışına neden olmaktadır. Nitekim, Peyronie hastalığına özgü rat modelinde, iNOS ekspresyonunda artışa paralel olarak erektıl fonksiyonda azalma saptanmış olup, bu bulgular inflamasyon, nitrik oksit sinyalizasyon bozukluğu ve erektıl disfonksiyon arasındaki etkileşimi pekiştirmektedir (112).

Yakın dönemde elde edilen veriler, erektıl disfonksiyon (ED) ile Peyronie hastalığının farklı hastalıklar olmaktan çok, ortak moleküler patomekanizmaları paylaşan klinik sendromlar olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Her iki durumda da nitrik oksit aracılı sinyal iletiminde düzensizlik, endotel disfonksiyonu, düz kas hücresi dejenerasyonu ve ekstrasellüler matriks (ECM) yeniden yapılanmasında bozulma izlenmektedir. Bu temel patolojik süreçlerin regülasyonunda eNOS, merkezi bir moleküler düzenleyici olarak görev yapmaktadır (127).

Bu ortak moleküler hedeflerin terapötik müdahaleye açık olması, yeni kuşak tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Örneğin, korpus kavernozumda düz kas hücresi kaybı —hem ED hem de PH'nin karakteristik bir özelliği olarak— kas kaynaklı kök hücrelerin (muscle-derived stem cells, MDSCs) transplantasyonu yoluyla hedeflenmiştir. MDSC'lerin fonksiyonel düz kas hücrelerine farklılaşması sayesinde, yaşlı rat modellerinde erektıl fonksiyonun anlamlı ölçüde geri kazanıldığı gösterilmiştir (128).

Ek olarak, profibrotik sitokinler olan transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) ve myostatin'in downstream etkilerini düzenleyen SMAD sinyal iletim yolunun inhibisyonu, deneysel modellerde antifibrotik potansiyel göstermiştir. Diyabetik rat modellerinde SMAD yolunun aktivasyonu, penil dokuda fibrotik değişimlerle ilişkili bulunmuş; bu mekanizmanın aynı zamanda eNOS ekspresyonunun baskılanmasına ve vasküler disfonksiyona katkı sağladığı düşünülmektedir (129). Bu veriler, PH ve ED'de ortak fibrotik ve vasküler bozuklukların moleküler düzeyde hedeflenebilirliğine işaret etmektedir.

Endojen penil kök hücrelerin farmakolojik olarak modülasyonu yoluyla düz kas hücresi (SMC) rejenerasyonunun desteklenmesi ve miyofibroblast farklılaşmasının inhibisyonu, Peyronie hastalığı (PH) ve erektıl disfonksiyon (ED) tedavisinde giderek ön plana çıkan umut verici bir yaklaşımdır. Nitrik oksit/siklik guanozin monofosfat (NO/cGMP) eksenini ve transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) yolunu hedefleyen ajanlar, eNOS aktivitesini

artırırken fibrotik süreçleri baskılayabilir. Ayrıca, fiziksel egzersiz gibi farmakolojik olmayan müdahalelerin, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. Nitekim, hem genç hem de yaşlı rat modellerinde yapılan çalışmalarda, düzenli fiziksel egzersizin penil dokuda eNOS ve nöronal NOS (nNOS) ekspresyon düzeylerini anlamlı biçimde yükselttiği gösterilmiş; bu durum, egzersizin endotel iyileşmesi açısından potansiyel bir terapötik araç olabileceğini düşündürmektedir (130).

Eretil disfonksiyona genetik yatkınlık ile ilgili yapılan çalışmalar, eNOS genine ait çeşitli polimorfizmlerin bu riskle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. On üç çalışmayı kapsayan kapsamlı bir meta-analiz, spesifik eNOS varyantları ile ED gelişimi arasında anlamlı ilişkiler bildirmiştir (131). Özellikle G894T (rs1799983), T786C (rs2070744) ve intron 4 değişken sayıdaki tandem tekrar (VNTR) polimorfizmleri, Kafkas popülasyonlarında ED ile ilişkili bulunurken, G894T ve T786C varyantlarının Asya kökenli bireylerde de benzer şekilde ED riskini artırdığı gösterilmiştir (24, 132). Bu polimorfizmlerin, eNOS mRNA stabilitesi, protein ekspresyonu ve enzimatik aktivite üzerinde etkili olarak nitrik oksit üretimini azalttığı ve bu yolla erektile fonksiyon bozukluğuna katkı sağladığı düşünülmektedir.

Klinik gözlemler, PH hastalarının sıklıkla plak ya da penil eğrilik gelişiminden önce erektile disfonksiyon semptomları bildirdiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, endotel disfonksiyonunun ve erken dönemde gelişen eNOS bozulmasının, fibrotik yeniden yapılanmaya yol açan patolojik süreci başlatabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu zamanlamaya dayalı ilişki, ED ve PH'nin eNOS düzensizliği aracılığıyla patofizyolojik olarak birbirine bağlı olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, eNOS; nitrik oksit biyoyararlanımı, vasküler homeostaz ve antifibrotik sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde merkezi bir araçtır. ED ve PH gibi iki yakın ilişkili klinik sendromun bütüncül tedavisinde, eNOS fonksiyonunu yeniden kazandırmayı hedefleyen genetik düzenleme, kök hücre temelli tedaviler, yaşam tarzı değişiklikleri veya antifibrotik farmakolojik ajanlara dayalı stratejiler, gelecek vadeden terapötik yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir.

5.2. Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) Sinyal Yolu

5.2.1. Transforming Growth Factor Beta 2 (TGF- β 2)

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) sinyalizasyon yolu bağlamında, TGFB2 genine ait ENST00000366929.4:c.405G>A (HGVSp: ENSP00000355896.4:p.Gln135=) varyantı, sporadik bir olguda tanımlanmıştır. Bu sessiz (eş anlamlı) varyantın, TGF- β sinyal iletiminde gözlenen moleküler düzeydeki düzensizliklere ilişkin yeni perspektifler sunabileceği düşünülmektedir. TGF- β 'ye ait tamamlayıcı DNA (cDNA) dizisinin 1985 yılında moleküler olarak klonlanmasıyla birlikte, TGF- β ailesi ve süper ailesine mensup proteinlerin yapısal biyolojisi ayrıntılı şekilde tanımlanabilir hale gelmiştir. Memelilerde TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç majör izoform bulunmaktadır ve bu izoformlar amino asit dizilimleri bakımından yüksek oranda benzerlik göstermektedir (133, 134)

TGF- β sinyalizasyonu, başlıca iki yolak aracılığıyla işler: kanonik Smad-bağımlı yolak ve Smad-dışı (non-canonical) alternatif yollar. Smad proteinleri, TGF- β sinyalinin hücre içi

iletiminde temel araçlardır. Bu proteinler, T β RI (TGF- β reseptör tip I) tarafından fosforilasyon sonrasında çeşitli sinyal girdilerini hedef gen ekspresyonuna yönlendiren düzenleyici moleküller olarak görev yaparlar. Smad proteinlerinin, genetik cevabın düzenlenmesinde merkezi rol üstlenerek, TGF- β aracılı transkripsiyonel değişimlerin gerçekleşmesinde kritik konumda oldukları kabul edilmektedir (135).

TGF- β sinyal iletimi, Smad proteinlerinden bağımsız olarak işleyen alternatif hücre içi yolları da aktive edebilmektedir. Bu bağlamda, PI3K/AKT, Rho GTPaz, MAPK ve p38/JNK sinyal yolları TGF- β aracılığıyla aktive edilerek hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptoz ve hücre yeniden programlama gibi çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (136).

TGF- β 'nin hücre büyümesini baskılayan inhibitör etkisi ile epitel-mezenkimal geçişi (EMT) destekleyen indükleyici etkisi arasındaki ikili biyolojik işlev, yalnızca Smad-bağımlı yollar üzerinden değil, aynı zamanda memeli rapamisin hedefi olan mTOR ve PI3K/AKT sinyal mekanizmaları aracılığıyla da gerçekleştirilebilmektedir (136).

Ayrıca, Rho GTPaz ve MAPK sinyal yolları da TGF- β tarafından aktive edilerek EMT sürecinin başlatılmasına aracılık etmektedir. Bu alternatif sinyal yolları, hücre proliferasyonu, programlanmış hücre ölümü (apoptoz) ve epitel-mezenkimal dönüşüm gibi farklı hücresel çıktıları düzenleyen çok yönlü moleküler mekanizmaları temsil etmektedir (136, 137).

TGF- β ailesi üyeleri, immün sistemi düzenleyici rolleriyle de dikkat çekmektedir. Bu sitokinler, immünsüpresif ve antiinflamatuvar özellikler sergileyerek bağışıklık sisteminin fonksiyonel bütünlüğünü modüle etmektedir (138, 139). TGF- β sinyalleşmesinde yer alan çeşitli moleküler yollar arasındaki etkileşim (crosstalk), sinyal yanıtlarının hücre bağlama özgü olarak düzenlenmesini sağlar ve bu sinyal ekseninin biyolojik kompleksitesini pekiştirir (140, 141).

Artmış TGF- β ekspresyonunun, başta pulmoner (142), hepatik (143) ve renal (144) fibrozis olmak üzere pek çok organ özgül fibrotik patolojide yer aldığı deneysel hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bu durum, TGF- β 'nin doku skarlaşması ve fibrotik yeniden yapılanma üzerindeki geniş kapsamlı patojenik rolünü desteklemektedir.

Peyronie hastalığında ise TGF- β , tunika albuginea düzeyinde fibrotik plakların gelişimine katkı sağlamaktadır. Bu sitokin, başlangıçta fizyolojik bir doku onarım yanıtı olarak gelişen sürecin kronik bir fibrotik fenotipe evrilmesine neden olmaktadır.

Son yirmi yılda yayımlanan çalışmaların büyük çoğunluğu, TGF- β ailesi üyelerinin Peyronie hastalığının patogeneğinde belirleyici sitokinler olduğunu ortaya koymuştur. TGF ailesine ait bazı üyelerin aşırı ekspresyonu, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü indüklemekte; bu dönüşüm ise apoptoz mekanizmalarının bozulmasına ve ekstrasellüler matriks (ECM), özellikle tip I, III ve IV kollajenlerin anormal birikimine yol açarak peniste plak oluşumunu tetiklemektedir (22).

El-Sakka ve arkadaşları (1997) tarafından gerçekleştirilen çalışma, Peyronie hastalığında Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) ve Transforming Growth Factor Beta 2 (TGF- β 2) proteinlerinin ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Bu bulgular, Peyronie hastalığı tanılı 30 bireyden ve kontrol grubunu oluşturan 6 sağlıklı olgudan elde edilen tunika albuginea doku örneklerinde gerçekleştirilen histopatolojik

incelemeler ve Western blotlama analizleriyle elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, TGF- β 1'in Peyronie hastalığına özgü fibrotik yeniden yapılanmanın başlıca medyatörlerinden biri olduğunu göstermekte; ayrıca bu molekülün hedefe yönelik antifibrotik tedavi stratejileri açısından terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Söz konusu dönemdeki bilimsel araştırmaların öncelikli olarak lokal fibrotik doku biyolojisine odaklandığı, genetik düzeyde analizlerin ise henüz sistematik olarak değerlendirilmediği anlaşılmaktadır (145).

Aynı araştırma grubu tarafından yürütülen deneysel bir hayvan modelinde, rekombinant TGF- β 1 enjeksiyonu ile rat penis dokusunda Peyronie hastalığını taklit eden bir fibrotik model oluşturulmuş ve aktivin reseptör-benzeri kinaz (ALK) inhibitörü kullanılarak TGF- β 1 Tip I reseptörünün trans-fosforilasyon yoluyla aktivasyonu farmakolojik olarak bloke edilmiştir. Bu müdahale sonucunda, oluşan fibrotik plakların gerilediği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, TGF- β 1'in hastalık patogenezindeki belirleyici rolünü deneysel düzeyde doğrulamakta ve reseptör düzeyinde farmakolojik inhibisyonun potansiyel antifibrotik etkilere aracılık edebileceğini göstermektedir (110).

Piao ve arkadaşları (2007) tarafından gerçekleştirilen bir diğer deneysel çalışmada, rekombinant TGF- β 1 proteini ve TGF- β 1 ekspresyonunu sağlayan adenovirüs vektörü (ad-TGF- β 1) kullanılarak ratlarda Peyronie hastalığı benzeri bir fenotip oluşturulmuştur. Düşük dozda ve tekrarlayan ad-TGF- β 1 enjeksiyonlarının, 60 güne kadar süren kalıcı fibrotik skar formasyonu ve penil kurvatur oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik değerlendirmelerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, yoğun fibrozis, ektopik kıkırdak formasyonu, doku kalsifikasyonu ve elastin lif kaybı saptanmıştır. Elde edilen bu veriler, TGF- β 1'in yalnızca fibrogeze değil, aynı zamanda inflamasyonla ilişkili dokusal yeniden yapılanma ve patolojik morfolojik değişikliklerin tetiklenmesinde de merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Ryu ve arkadaşları (2009) tarafından yürütülen çalışmada, Peyronie hastalığı (PH) rat modelinde aktivin reseptör-benzeri kinaz 5 (ALK5) inhibitörü olan yeni bir küçük molekül ajan, IN-1130'un terapötik potansiyeli araştırılmıştır. PH modeli, tunika albuginea'ya rekombinant TGF- β 1 eksprese eden adenovirüsün tekrarlayan enjeksiyonları ile indüklenmiştir. Uygulanan IN-1130 tedavisi sonrasında fibrotik plaklarda anlamlı gerileme, inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma ve elastin liflerinin yapısal bütünlüğünde iyileşme gözlenmiştir. Ek olarak, IN-1130 uygulaması sonucunda fosfo-Smad2/3 düzeylerinde düşüş, plak içeriğinde hidroksiprolin miktarında azalma ve kıkırdak dokusunda gerileme saptanmış; bu morfolojik düzeltilmeler, penil eğrilikte anlamlı düzeyde düzelmeye yol açmıştır (146).

Haag ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise TGF- β sinyal yolunun Peyronie hastalığının patogenezindeki rolü, hastalara ait primer fibroblast hücrelerinde Smad transkripsiyon faktörlerinin ekspresyon ve aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi yoluyla araştırılmıştır. TGF- β 1 stimülasyonu altında, Peyronie plaklarından izole edilen fibroblastlarda Smad ailesine ait RNA düzeylerinde kontrol hücrelere kıyasla anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Bu bulgular, TGF- β sinyal iletiminde yer alan kanonik Smad-bağımlı yolun düzensizliğinin, Peyronie hastalığının karakteristik fibrotik fenotipine katkıda bulunduğu yönündeki hipotezi güçlü biçimde desteklemektedir (20).

Yang ve arkadaşları (2024) tarafından gerçekleştirilen güncel deneysel çalışma, Peyronie hastalığında Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) aracılı sinyal iletimine ilişkin

moleküler düzeyde yeni bir düzenleyici mekanizmayı tanımlamıştır. Araştırmada, Kindlin-2 proteininin TGF- β 1 varlığında Smad3 aktivasyonunun kritik bir aracısı olarak görev yaptığı gösterilmiştir. TGF- β 1 ile indüklenen murin modelinde Kindlin-2 ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığı ve bu proteinin TGF- β Tip I reseptörü (T β RI) ile Smad3 arasındaki etkileşimi kolaylaştırarak Smad3'ün fosforilasyonunu ve fibrojenle ilişkili genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu desteklediği ortaya konmuştur. Kindlin-2'nin tek başına fibrotik yanıtı başlatmadığı, ancak TGF- β 1 stimülasyonu bağlamında fibrotik süreci kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bu bulgular, Kindlin-2'nin TGF- β 1 sinyal ekseninde bir yardımcı düzenleyici (ko-regülatör) rolü üstlendiğini ve bu molekülün hedeflenmesinin tunika albuginea fibrozunun hafifletilmesine yönelik yeni bir tedavi stratejisi oluşturabileceğini düşündürmektedir (147).

TGF- β ailesi üyelerinin aşırı ekspresyonunun moleküler kaynağı henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, bu durumun kısmen kalıtsal tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) ile ilişkili olabileceği varsayılmaktadır. TGF- β 1 geninde tanımlanan çok sayıda SNP bulunmakta olup, bunların gen ekspresyonunu ve protein üretimini etkileyebileceği bilinmektedir. Bu bağlamda, şimdiye kadar yalnızca G915C varyantı ile Peyronie hastalığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir.

Hauck ve arkadaşları (2003) tarafından yürütülen çalışmada, TGF- β 1 genine ait belirli SNP'ler ile Peyronie hastalığının gelişimi arasındaki ilişki prospektif bir yaklaşımla incelenmiştir. Fibrotik plak oluşumunda TGF- β 1'in rolü göz önünde bulundurularak, araştırma kapsamında G915C polimorfizmine odaklanılmıştır. Çalışmada, idiopatik Peyronie hastalığı tanısı almış 111 erkek hastadan ve 100 sağlıklı kontrolden elde edilen DNA örnekleri alel-spesifik PCR yöntemiyle analiz edilmiştir. Sonuçlar, G915C genotipinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek frekansta görüldüğünü ortaya koymuş ve bu varyantın hastalık yatkınlığını etkileyebileceği ileri sürülmüştür ($p = 0.04$) (22, 93, 148).

Peyronie hastalığı alanında bugüne dek gerçekleştirilen çok sayıda doku temelli ve hayvan modeli çalışması mevcut olmakla birlikte, bu çalışmaların önemli bir bölümü bu çalışmanın kapsamı dışında tutulmuştur. Literatürdeki deneysel araştırmalar, büyük ölçüde hastalığın lokalize fibrotik doku komponenti üzerine odaklanmış; buna karşın genetik analiz tekniklerinin kullanımı sınırlı düzeyde kalmıştır. Lokal patolojiye dayalı çalışmalar, hastalığın fibrotik karakteristiği hakkında değerli bilgiler sunmakla birlikte, hastalığın temelinde yatan moleküler ve genetik mekanizmaları bütünüyle ortaya koymaktan uzaktır. Bu yaklaşım eksikliği, tedaviye yönelik girişimlerin kalıcı ve etkili klinik başarıya ulaşmasında önemli bir engel oluşturmaktadır.

TGF- β 1, Peyronie hastalığı patogeneğinde en sık çalışılmış sitokinlerden biri olmakla birlikte, mevcut literatür TGF- β 2'nin de benzer fibrotik süreçlerde rol alabileceğine ve dolayısıyla hastalık patofizyolojisine katkı sağlayabileceğine işaret etmektedir. Bu hipotez, El-Sakka ve arkadaşlarının (1997) gerçekleştirdiği öncü çalışmayla desteklenmiştir. Söz konusu çalışmada, Peyronie hastalığına sahip bireylerde hem TGF- β 1 hem de TGF- β 2 protein düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmış; bu durum, her iki izoformun da fibrojenizde işlevsel olabileceğini göstermiştir (110).

Bu bağlamda gerçekleştirilen çalışmamızda, TGF- β 2 genine (TGFB2) ait bazı varyantların Peyronie hastalığının moleküler patogeneğinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bugüne

dek yalnızca bir çalışma, TGF- β 1 (TGFB1) ile Peyronie hastalığı arasındaki genetik ilişkiyi incelemiş olup (22), sunduğumuz araştırma bu alanda yapılan ikinci genetik düzeydeki çalışmayı temsil etmektedir. Elde edilen bulgular, TGFB2 genindeki saptanan varyantların patolojik fibrotik yanıt ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu ilişkinin doğrulanabilmesi ve işlevsel mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için, söz konusu varyantların moleküler ve fonksiyonel düzeyde ileri validasyonu gerekmektedir. Özellikle CRISPR/Cas9 tabanlı gen düzenleme teknolojileri gibi ileri genomik yöntemlerin kullanımı, bu aday genin Peyronie hastalığı gelişimindeki rolünün daha derinlemesine anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

5.3. Matriks Metalloproteinazlar

5.3.1. Matriks metalloproteinaz-14 (MMP14)

Matriks metalloproteinazların (MMP'ler) ekstrasellüler matriksin (ECM) yeniden düzenlenmesindeki ve fibrozis patogenezindeki merkezi rolü göz önünde bulundurularak, bu süreçleri bozabilecek olası genetik varyantlar çalışmamız kapsamında araştırılmıştır. Bu bağlamda, P19 numaralı olguda MMP14 genine ait heterozigot bir missense varyant tespit edilmiştir: ENST00000311852.6:c.217G>A (ENSP00000308208.6:p.Gly73Ser).

MMP14 dahil olmak üzere matriks metalloproteinazlar, insanlarda 23 üyeden oluşan bir enzim ailesini temsil etmekte olup, fizyolojik koşullar altında kollajen üçlü sarmal yapısını spesifik olarak parçalayabilen bilinen tek memeli enzim grubudur (149). MMP'ler, çinko-bağımlı proteazlar olup, başta tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlekin-1 (IL-1) ve nitrik oksit (NO) olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenmektedir(3, 150-153).

Bu enzimler, antifibrotik ve profibrotik süreçlerde çift yönlü işlev görebilmekte ve metalloproteinaz inhibitörleri (TIMPs) ile olan etkileşimleri yoluyla dinamik bir denge oluşturmaktadır. Skar dokusu oluşumu sırasında antifibrotik etkili MMP'lerin ekspresyonu baskılanırken, TIMP ekspresyonu başta miyofibroblastlar ve makrofajlar olmak üzere fibrotik hücre popülasyonlarında belirgin şekilde artmaktadır (154, 155). Özellikle IL-1 β 'nin, Peyronie hastalığına ait plaklardan izole edilen fibroblast hücrelerinde MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10 ve MMP-13 gibi MMP'lerin ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir.

Bu veriler ışığında, MMP14 geninde saptanan p.Gly73Ser varyantının, ECM dinamiği ve fibrotik yeniden yapılanma üzerinde potansiyel patojenik etkiler oluşturabileceği ve Peyronie hastalığı patogenezinin katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir.

Peyronie hastalığında fibrogenezise aracılık eden moleküler süreçlerin temel bileşenlerinden biri olan matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ile doku inhibitörleri (tissue inhibitors of metalloproteinases – TIMPs) arasındaki denge, patolojik ekstrasellüler matriks (ECM) birikiminin regülasyonunda kritik rol oynamaktadır. Nitekim, TIMP-1'den TIMP-4'e kadar olan izoformların, Peyronie hastalığına sahip bireylerin tunika albuginea dokularında immünohistokimyasal olarak gösterilmiş olması, bu inhibitörlerin lokal fibrotik mikroçevrede aktif olarak yer aldığını kanıtlamaktadır (3).

MMP'lerin yalnızca ECM proteinlerinin degradasyonu ile sınırlı kalmayan, aynı zamanda gen ekspresyonu, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi hücrel süreçleri düzenleyen pleiotropik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çok yönlü biyolojik roller, MMP'lerin fibrozisin ilerleyişine doğrudan veya dolaylı katkı sağladığını ortaya koymaktadır (156). Bu kapsamda, MMP ekspresyonunun artışı ve eşzamanlı olarak TIMP düzeylerinin baskılanması, fibrotik plakların parçalanmasını ve regresyonunu hedefleyen yeni nesil antifibrotik tedavi stratejileri açısından rasyonel bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Peyronie hastalığının moleküler patogenezi; düzensiz sinyal iletim yolları, profibrotik ve antifibrotik hücre popülasyonları arasındaki dinamik etkileşimler ve kollajen metabolizmasındaki dengesizliklerle karakterize, kompleks bir biyolojik süreci yansıtmaktadır. Kronik doku hasarı sonrasında gelişen süregelen inflamatuvar yanıt, bir dizi profibrotik medyatörün ekspresyonunu tetikler. Bu medyatörler arasında Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1), reaktif oksijen türleri (ROS), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), Rho-associated protein kinase (ROCK), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve TIMP ailesi molekülleri yer almaktadır. Söz konusu moleküller, rezident hücrelerin ve mezenkimal öncüllerin miyofibroblast fenotipine dönüşümünü indükleyerek ECM proteinlerinin, özellikle tip I ve III kollajenin aşırı miktarda sentezlenmesine ve yıkım süreçlerinin baskılanmasına neden olur. Bu dengesizlik sonucunda gelişen patolojik ECM birikimi, kalıcı fibrotik plak oluşumu ile sonuçlanır ve bu durum, penisin morfolojisinde bozulma ile erektil fonksiyonun kaybına yol açar.

Yukarıda belirtildiği üzere, Peyronie hastalığına (PH) ait plaklardan türetilen fibroblast hücrelerinde MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10 ve MMP-13 gibi çeşitli matriks metalloproteinazların (MMP'ler) ekspresyon düzeyleri detaylı olarak incelenmiştir. Ancak literatürde, MMP-14'ün doğrudan PH patogenezindeki rolünü araştıran özgül bir çalışma bulunmamaktadır.

MMP14'ün PH ile ilişkili olabileceğine dair hipotez, benzer fibrotik özellikler taşıyan Dupuytren hastalığı (DH) gibi diğer lokalize fibrotik hastalıklarla yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Her iki hastalıkta da ortak patofizyolojik mekanizmalar arasında myofibroblast aracılı doku yeniden yapılanması, ekstrasellüler matriksin düzensiz birikimi ve kollajen kontraktürleri yer almaktadır.

1980'li ve 1990'lı yıllarda onkolojik hastalıklarda yürütülen çeşitli klinik çalışmalarda, MMP'leri hedef alan küçük molekül inhibitörlerinin terapötik etkinlikleri araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalar sırasında, "musküloskeletal sendrom" olarak adlandırılan, sıklıkla tendinit ile birlikte seyreden yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ile karakterize belirgin bir advers etki bildirilmiştir (157-159). Ayrıntılı klinik değerlendirmeler, bu sendromun patogenezinin donuk omuz (frozen shoulder) ve Dupuytren hastalığı gibi fibrotik kontraktürlerle seyreden klinik tablolarla büyük ölçüde örtüştüğünü ortaya koymuştur (160, 161).

Bu bulgular, MMP'lerin sadece ECM komponentlerinin yıkımında değil, aynı zamanda anormal matriks birikimi ve doku kontraktürlerinin gelişiminde de etkili olabileceğini göstermektedir. Bu doğrultuda, MMP14'ün Peyronie hastalığının fibrotik patogenezinin katkıda bulunabileceği ve bu bağlamda özgül olarak araştırılması gereken bir moleküler hedef olduğu düşünülmektedir.

Qian ve arkadaşları (2004) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Peyronie hastalığı (PH) ve Dupuytren hastalığı (DH) olgularında gen ekspresyon profilleri incelenerek olası ortak patofizyolojik mekanizmalar araştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, her iki hastalıkta da kollajen yıkımı, ossifikasyon ve myofibroblast farklılaşması ile ilişkili çeşitli gen ailelerinin yukarı regülasyona uğradığı belirlenmiştir. Özellikle, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ile MMP aktivasyonunu düzenlediği bilinen timosinlerin hem PH hem de DH dokularında artmış düzeyde olduğu saptanmıştır (162). Çalışmanın sonunda, PH ve DH'nin benzer moleküler profillere sahip olduğu ve bu durumun örtüşen patofizyolojik mekanizmaların varlığını düşündürdüğü sonucuna varılmıştır. Bu moleküler benzerlik, fibrozis ve doku yeniden yapılanması ile ilişkili anahtar genleri hedef alan ortak terapötik stratejilerin her iki hastalık için de uygulanabilir olabileceğini göstermektedir (162).

Wilkinson ve arkadaşları (2012) tarafından yürütülen çalışmada, matriks metalloproteinazlardan MMP-14 ve MMP-2'nin, Dupuytren hastalığı (DH) patogenezinde fibroblast aracılı kollajen kontraksiyonunun temel düzenleyicileri olduğu gösterilmiştir. Araştırmada, doku yeniden yapılanmasını taklit etmek amacıyla kullanılan in vitro fibroblast-popüle kollajen kafes (fibroblast-populated collagen lattice, FPCL) modeli aracılığıyla, DH'li olguların palmar fasya dokusundan izole edilen fibroblastların hem monolayer kültürlerde hem de mekanik gerilim altındaki FPCL ortamında MMP, ADAMTS ve bunlara ait inhibitörlerin tümünün ekspresyon profilleri değerlendirilmiştir.

Daha önce Dupuytren hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilen MMP1, MMP2, MMP3, MMP13 ve MMP14'ün tamamının ifade edildiği ve mekanik gerilime yanıt olarak ekspresyonlarının modüle edildiği tespit edilmiştir. Fonksiyonel analizlerde, siRNA aracılığıyla gerçekleştirilen gen susturma (knockdown) deneyleri sonucunda, yalnızca MMP2 ve MMP14'ün kafes kontraksiyonu için gerekli olduğu, buna karşılık MMP1, MMP3 ve MMP13'ün bu süreçte anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Özellikle MMP14'ün susturulması yalnızca kontraktıl yanıtı bozmakla kalmamış, aynı zamanda proMMP-2 aktivasyonunu da engellemiştir; bu durum, her iki proteaz arasında mekanistik bir bağlantı bulunduğunu göstermektedir.

FPCL modelinde kontraksiyona bağlı anlamlı düzeyde kollajen degradasyonu gözlemlenmesine karşın, MMP14 dahil olmak üzere hiçbir bireysel proteazın susturulması, şartlandırılmış ortamda ölçülen hidroksiprolin düzeylerini değiştirmemiştir. Bu bulgu, lokalize perisellüler enzim aktivitesinin, global degradasyon analizlerinde maskelenebileceğini düşündürmektedir.

Elde edilen veriler, MMP14'ün hem doğrudan kollajenaz aktivitesi hem de MMP-2 aktivasyonunu sağlama kapasitesiyle, DH'ye özgü fibroblast kontraksiyonunun temel moleküler efektörlerinden biri olduğunu ortaya koymuştur. TIMP-1 inhibitörüne karşı dirençli yapısı ve TGF- β aktivasyonu ile ektodomain parçalanması gibi geniş çaplı profibrotik etkileri göz önüne alındığında, MMP14'ün Dupuytren hastalığı patogenezinde hem terapötik hedef hem de biyobelirteç olarak dikkate değer bir molekül olduğu ileri sürülmektedir (163).

Mevcut bilimsel kanıtlar doğrultusunda, tanımlanan MMP14 p.Gly73Ser varyantının, MMP14 proteininin proteolitik kapasitesini ya da doku inhibitörleri (TIMP'ler) ve pro-MMP2 ile olan düzenleyici etkileşimlerini bozarak, Peyronie hastalığına (PH) özgü patolojik ekstrasellüler matriks (ECM) birikimine ve fibrotik plak oluşumuna katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir.

Bu varyantın, MMP14'ün substrat spesifikliğı, MMP2 aktivasyon basamakları üzerindeki etkileri ve penis dokusunda miyofibroblast farklılaşması ile kontraktıl aktivite üzerindeki potansiyel fonksiyonel sonuçlarını değerlendirecek ileri düzey in vitro ve in vivo çalışmalar büyük önem taşımaktadır.

MMP14 p.Gly73Ser varyantı, Peyronie hastalığının genetik etiyolojisine ilişkin literatürde ilk kez tanımlanan özgün bir moleküler bozukluk olarak dikkat çekmekte olup, patogeneizde rol oynayabilecek biyolojik açıdan anlamlı bir aday genetik değişim niteliğindedir. Bu bağlamda, varyantın fonksiyonel doğrulaması ve mekanistik etkilerinin ayrıntılı olarak ortaya konulması, hastalığın moleküler temelini anlaşılmaya ve hedefe yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

5.4. Ekstrasellüler Matriks (ECM) Remodelingi

Ekstrasellüler matriksin (ECM) yeniden yapılanması, matriksin bileşimsel, mimari ve biyomekanik özelliklerinin fizyolojik uyarılar, patolojik durumlar veya doku hasarına yanıt olarak sürekli biçimde modifiye edildiğı, oldukça dinamik ve sıkı biçimde düzenlenen bir biyolojik süreçtir. ECM, yalnızca dokulara ve organlara yapısal bütünlük ve mekanik stabilite kazandırmakla kalmaz; aynı zamanda hücrel adezyon, migrasyon, proliferasyon, farklılaşma ve hücre yaşamını sürdürme gibi temel biyolojik olayların düzenlenmesinde aktif bir mikroçevresel düzenleyici rol üstlenir.

Bu çok bileşenli süreç; başlıca elastin, integrinler, lamininler ve kollajenler olmak üzere temel ECM proteinlerinin biyosentezi, kontrollü degradasyonu ve post-translasyonel modifikasyonlarıyla yürütölmektedir. Söz konusu yapısal moleküller, yalnızca hücre-doku etkileşimlerinin biyomekanik temelini oluşturmakla kalmaz; aynı zamanda doku homeostazının korunması ve çevresel stres faktörlerine karşı adaptif yanıt geliştirilmesinde de temel işlev görürler. Bu bağlamda, ECM'in yeniden düzenlenme kapasitesi, dokuların rejeneratif potansiyelini, inflamatuvar yanıtı verdiği cevabı ve fibrotik süreçlere yatkınlığını doğrudan belirlemektedir (164).

5.4.1. Elastin (ELN)

Çalışmamız kapsamında, üç farklı sporadik hastada ELN genine ait toplam dört patojenik varyant tanımlanmış olup, bu bulgular elastin proteininin bağ dokusu hastalıklarının patogeneizindeki rolünü daha da güçlendirmektedir. Özellikle, P8 numaralı olguda iki farklı varyant tespit edilmiştir: ENST00000380562.4:c.2066G>T (HGVS: ENSP00000369936.4:p.Gly689Val) ve ENST00000380562.4:c.1711G>C (HGVS: ENSP00000369936.4:p.Gly571Arg). P10 numaralı olguda ENST00000380562.4:c.992C>T (HGVS: ENSP00000369936.4:p.Pro331Leu) varyantı saptanırken, P17 olgusunda ise ENST00000380562.4:c.1570G>A (HGVS: ENSP00000369936.4:p.Gly524Ser) varyantı tanımlanmıştır.

Bu varyantların yer aldığı ELN geni, bağ dokusunun elastikiyetini ve yapısal stabilitesini sağlayan başlıca ekstrasellüler matriks proteinlerinden biri olan elastini kodlamaktadır. ELN geninde saptanan bu özgöl amino asit değişiklikleri, elastin yapısında fonksiyonel bozulmalara

yol açarak doku düzeyinde elastikiyet kaybı, matriks disorganizasyonu ve fibrotik yeniden yapılanma gibi patolojik süreçleri tetikleyebilir. Bu bulgular, elastinin Peyronie hastalığı gibi lokalize fibrotik tablolardaki potansiyel katkısını ortaya koymakta ve ilgili varyantların fonksiyonel etkilerinin ileri düzey moleküler çalışmalarla aydınlatılmasının önemini vurgulamaktadır.

Elastin, bağ dokularında bulunan ve dokulara esneklik ile gerilme sonrası orjinal formuna dönebilme kabiliyeti kazandıran temel bir yapısal proteindir. ELN geni, elastin proteinini kodlayan gendir ve insan genomunda 7. kromozomda yer alır. Bu genin ekspresyonu embriyonik dönemde en yüksek seviyededir ve doğum sonrası azalmaya başlar (165).

Elastin, tropoelastin adlı prekürsör proteinden sentezlenir ve lysyl oxidase (LOX) enzimi ile çapraz bağlanarak elastik lifleri oluşturur. Bu lifler; cilt, damarlar, akciğer, ve penis gibi esnekliğe ihtiyaç duyan dokularda bulunur ve gerilme sonrası dokunun eski haline dönmesini sağlar (166).

Elastin bozulmasına bağlı fibrozis, ECM bütünlüğünün kaybı ve bununla ilişkili hücresel yanıtlar gerçekleşir. Normalde elastin, dokulara esneklik kazandırırken, elastin sentezinin azalması veya MMP-12 gibi proteazlar aracılığıyla yıkıma uğraması, elastin türevi peptidlerin (EDP) açığa çıkmasına neden olur. Bu biyolojik olarak aktif peptidler, fibroblast aktivasyonunu ve inflamatuvar yanıtı tetikler. EDP'lerin etkisiyle myofibroblast dönüşümü artar ve ECM'de kollajen birikimi hızlanırken elastin üretimi baskılanır (167). Aynı zamanda, bozulmuş elastik yapı latent TGF- β komplekslerinin kontrolsüz aktivasyonuna zemin hazırlar. TGF- β sinyalinin artması, fibrotik gen ekspresyonlarını güçlendirir ve doku sertliği ile elastikiyet kaybını pekiştirir. Sonuç olarak elastin yıkımı, yalnızca yapısal bir bozulma değil, aynı zamanda fibrojenik yanıtların başlatıcısıdır ve fibrozisin ilerleyici doğasında merkezi bir rol oynar.

Halsey ve arkadaşlarının çalışmasında, elastin liflerinin yıkımının yalnızca mekanik bütünlüğü bozmakla kalmadığı; aynı zamanda elastin türevi peptidler (EDP) aracılığıyla fibroblast aktivasyonu, inflamasyon ve TGF- β sinyalleme gibi mekanizmalarla fibrotik süreçleri başlattığı gösterilmiştir. Bu süreç; akciğerde interstisyel akciğer hastalıkları, karaciğerde siroz, böbrekte interstisyel nefrit, damarlarda ateroskleroz ve anevrizma gibi pek çok fibrotik hastalığın gelişimine katkı sunmaktadır (168).

Wagenseil ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı çalışmada, elastinin arter duvarlarındaki yük taşıma kapasitesine katkısı ve elastin kaybının arteriyel sertleşme ile doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir (169).

Hidalgo-Tamola ve arkadaşları (2011) tarafından gerçekleştirilen temel bir çalışmada, elastin proteininin penis dokusundaki homeostazdaki rolü incelenmiş ve heterozigot elastin eksikliği taşıyan (Eln+/-) murin modellerde penil elastin içeriğinde yaklaşık %33 oranında azalma saptanmıştır. Bu elastin yetersizliğine eşlik eden en dikkat çekici histolojik değişiklik, penis vasküler düz kas hücresi (vascular smooth muscle cell – VSMC) yoğunluğunda anlamlı artış ve penis vasküler yapılar üzerinde artmış kontraktil aktivite olarak rapor edilmiştir (170).

Tunika albuginea çevresindeki vasküler yapıların anatomik organizasyonu belirgin bir farklılık sergilemektedir. Arteriyel yapılar dış yüzeyde yer almakta ve gevşek areolar bağ dokusuyla çevrelenmişken, venöz yapılar doğrudan fibrotik tunika albuginea ile temas halinde bulunmaktadır. Bu anatomik yerleşim farkı, venlerin mekanik strese ve mikrotravmaya karşı

daha duyarlı olmasına ve dolayısıyla fibrotik yeniden yapılanmaya yatkın hale gelmesine neden olmaktadır (86, 91).

Peyronie hastalığı (PH) için en yaygın kabul gören etiyolojik model, ereksiyon sırasında tunika albuginea üzerinde gelişen travma veya tekrarlayan mikrotravmalardır. Özellikle genetik yatkınlığı bulunan bireylerde bu mikrotravmalar, lokalize bir inflamatuvar yanıtı tetiklemekte; bu süreçte elastik liflerde destrüksiyon gelişmekte ve tunikal katmanlar içerisinde fibrin birikimi meydana gelmektedir (2). Bu patofizyolojik mekanizma, elastik lif kaybı ve bozulmuş doku iyileşme yanıtı aracılığıyla kalıcı fibrotik plakların oluşumunu kolaylaştırmakta ve hastalığın gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır.

Tunika albugineanın elastikiyetini ve direncini sağlayan temel ekstrasellüler matriks bileşenlerinden biri olan elastin, Peyronie hastalığının (PH) fibrotik patogenezinde merkezi bir biyomekanik ve immünolojik rol üstlenmektedir. Bu bağlamda, PH'li hastalarda serum düzeylerinde saptanan anlamlı anti-tropoelastin (devam eden elastin biyosentezine işaret eden bir biyobelirteç) ve anti- α -elastin antikoru (matriks elastin yıkımının immün göstergesi) artışı, elastin metabolizmasına karşı gelişen anormal ve özgül bir otoimmün yanıtın varlığına işaret etmektedir (171, 172). Bu immünolojik disfonksiyon, dokuda kronik inflamasyonun devamlılığına zemin hazırlamakta ve elastin yıkımının tetiklediği mikroskobik hasar bölgelerinde patolojik fibrotik yeniden yapılanmayı desteklemektedir.

Söz konusu otoimmün yanıtın özgünlüğü, özellikle elastin izoformlarına karşı gelişen humoral immün reaktiviteyle daha da pekişmektedir. Bu bağlamda gerçekleştirilen çalışmalarda, elastine karşı gelişen antikoru yalnızca inflamatuvar cevabın sonucu değil, aynı zamanda fibroblast hiperaktivitesi, düzensiz elastogenezis ve immün hücre infiltrasyonunun tetikleyicisi olabileceği ortaya konmuştur (27). Bu durum, elastin metabolizmasının hem yapısal hem de immünolojik bütünlüğünün bozulmasının, PH patofizyolojisinde çift yönlü bir etki modeli üzerinden rol oynadığını göstermektedir.

Elastin hedefli immün yanıtın, diğer bağ dokusu patolojilerinde de benzer şekilde rol oynadığı bilinmekte olup, Peyronie hastalığında bu sürecin belirginleşmesi, hem elastin sentezinin hem de yıkımının eş zamanlı disregülasyonunun hastalığın progresyonunda etkili olabileceğini göstermektedir. Bu veriler ışığında, elastin biyolojisine ve elastin-immün sistem etkileşimine yönelik translasyonel araştırmalar, hastalığın moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayabileceği gibi, otoimmün hedefli tedavi yaklaşımları açısından da potansiyel bir terapötik çerçeve sunmaktadır (172).

Sonuç olarak, penisin tunika albugineası içerisinde elastin kaybı ya da elastin liflerinin fragmentasyonu, normal erektil fonksiyon için gerekli olan yapısal bütünlüğü ciddi şekilde zayıflatmaktadır. Bu elastin eksikliği, tunika albugineanın mekanik stabilitesinin bozulmasına yol açarak, ereksiyon sırasında peniste eğrilik, yapısal deformite ve eşlik eden erektil disfonksiyon gelişimini tetiklemektedir. Nitekim bu durum, Peyronie hastalığı olan bireylerde sıklıkla gözlenen ve bildirilen temel klinik bulgular arasında yer almaktadır (168, 172).

Evert-Jan ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdikleri moleküler düzeydeki analiz çalışmasında, Peyronie hastalığına ait fibrotik plak dokusu ile sağlıklı tunika albuginea dokusu arasında ELN (elastin) gen ekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada, elastin protein düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik

gözlenmemiştir. Bu olgu, ELN geni tarafından kodlanan elastin proteinine yönelik biyolojik regülasyonun yalnızca transkripsiyonel düzeyde değil, aynı zamanda post-transkripsiyonel ve post-translasyonel düzeylerde de karmaşık ve çok katmanlı mekanizmalarla kontrol edildiğini ortaya koymakta; bu durum, elastinin fibrotik hastalıkların, özellikle Peyronie ve Dupuytren hastalıklarının patogenezindeki çok yönlü işlevsel rolünü güçlü biçimde desteklemektedir (33). Her iki hastalıkta da elastin, primer patojenik bir tetikleyici olmaktan çok, ekstrasellüler matriksin (ECM) yeniden yapılanmasını ve fibrotik sürecin ilerleyişini modüle eden sekonder bir düzenleyici olarak konumlanmaktadır.

Nitekim transkriptomik analizler, fibrotik plak dokusu ile sağlıklı tunika albuginea arasında ELN mRNA düzeylerinde anlamlı farklılık göstermemektedir. Ancak, bu mRNA düzeylerinin elastin protein ekspresyonu ile korele olmaması, post-transkripsiyonel düzeyde etkili olan regülatör mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Bu mekanizmalar arasında, ECM ile ilişkili transkriptleri hedef alarak translasyonu baskılayan miR-29 ailesi gibi mikroRNA'lar (173), mRNA stabilitesi ve translasyonel verimliliği etkileyen alternatif splicing olayları (174, 175) ve hatalı transkriptlerin yıkımını sağlayan nonsense-mediated decay (NMD) mekanizması (176) yer almaktadır.

Buna rağmen, çeşitli deneysel çalışmalardan elde edilen bulgular, bazı araştırmalarda anlamlı transkript ya da protein düzeyi farkı tespit edilememesine karşın, ELN geninin Peyronie hastalığının moleküler patogenezinde hem transkripsiyonel hem de post-transkripsiyonel düzeyde işlevsel olarak yer aldığını ileri sürmektedir. Bu durum, elastin biyolojisine ilişkin araştırmaların yalnızca ifade düzeyinde değil, aynı zamanda RNA işleme, translasyon kontrolü ve post-translasyonel modifikasyon düzeylerini kapsayacak şekilde genişletilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Peyronie hastalığı (PH), başka bir fibrotik bağ dokusu hastalığı olan Dupuytren kontraktürü ile ilişkilendirilmiştir. Dupuytren kontraktürü, palmar fasyanın progresif kalınlaşması ve kısalması ile karakterize olup, parmaklarda fleksiyon deformitelerine yol açmaktadır (21). Biyomekanik çalışmalar, sağlıklı palmar fasyada elastaz ile sindirim uygulamasının Young modülüsünde azalmaya ve doku esnekliğinde artışa neden olduğunu, ayrıca doğrusal gerilme ile total elastin içeriği arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Bu etkinin Dupuytren kontraktürüne ait kord yapılarında gözlenmemesi, bağ dokularının normal biyomekanik davranışı için elastik liflerin hem niceliksel düzeyde yeterliliğinin hem de yapısal bütünlüğünün kritik öneme sahip olduğunu düşündürmektedir (177).

Dupuytren hastalığına ait dokularda gerçekleştirilen moleküler incelemeler, matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), transforme edici büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) ve dekorin ekspresyonunun anlamlı düzeyde arttığını ortaya koyarak, elastin yıkımının hızlandığını ve TGF- β sinyal iletim yollarının düzensizleştiğini göstermektedir (178). Benzer moleküler yolların çeşitli herediter fibrotik hastalıklarda da rol oynaması nedeniyle, Peyronie hastalığı (PH) ile Dupuytren kontraktürünün birlikte görülmesi, ortak moleküler etiyolojilerin varlığını yansıtır olabilir. Bu görüşü destekleyen deneysel veriler arasında, tavşan modellerinde rekombinant TGF- β 'nin subtunikal enjeksiyonu ile PH-benzeri patolojinin indüklenmesi sonucunda erektil disfonksiyon, anlamlı elastin yıkımı ve elastaz 2B artışı gözlenmesi yer almaktadır. Ancak

paradoksal biçimde, etkilenmiş bölgelerde MMP-2 ve MMP-9 ekspresyon düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (179).

Peyronie hastalığına özgü tanısal amaçla kullanılabilecek kan bazlı spesifik bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Her ne kadar anti-elastin antikorlarının aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmiş serolojik bulgular raporlanmış olsa da, bu biyobelirteçlerin tanısal özgüllükleri sınırlı olup, bağımsız tanı aracı olarak kullanımları yeterli düzeyde güvenilir değildir (64).

Çalışmamızda, birbirinden bağımsız üç farklı olguda ELN genine ait dört ayrı patojenik veya olası patojenik varyantın tanımlanmış olması, bu genin söz konusu hastalığın patogenezin potansiyel katkısını ortaya koymaktadır. Aynı geni etkileyen, tekrarlayıcı olmayan varyantların fenotipik olarak benzer bireylerde saptanmış olması, olası bir genotip–fenotip korelasyonuna işaret etmekte ve ELN geninin bu hastalıkta daha önce yeterince değerlendirilmemiş merkezi bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgu, elastin biyolojisinde görülen düzensizliklerin fibrotik doku yeniden yapılanmasında önemli bir rol oynadığını desteklemekte; aynı zamanda hastalığın genetik düzeyde heterojen ve moleküler açıdan kompleks bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Farklı ELN varyantlarının elastin biyosentezi, elastik lif organizasyonu ve ekstrasellüler matriks dinamikleri üzerindeki etkilerini ortaya koymak amacıyla ileri düzeyde fonksiyonel ve mekanistik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, söz konusu varyantların hastalığın başlangıç ve ilerleyiş sürecine nasıl katkı sağladığını anlamak açısından kritik öneme sahiptir.

5.4.2. Integrin Subunit Beta 1 (ITGB1)

Çalışmamızda, P2 numaralı olguda ITGB1 geninde yer alan bir missense varyant (ENST00000396033.2:c.1177G>A) tanımlanmış olup, bu varyant integrin $\beta 1$ proteini düzeyinde amino asit değişikliğine yol açmaktadır. Söz konusu değişikliğin, integrin $\beta 1$ 'in yapısal bütünlüğü ve fonksiyonel etkileşimleri üzerinde biyolojik etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir.

ITGB1 geni, hücrelerin ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerine bağlanmasını sağlayan $\beta 1$ integrin alt birimini kodlamakta olup, hücre-matriks etkileşimlerinin organizasyonunda ve çift yönlü sinyal iletiminde merkezi rol oynamaktadır. Bu reseptör sistemi, özellikle mekanik gerilim, doku sertliği ve inflamatuvar uyarılar gibi çevresel sinyalleri algılayarak hücre iskeleti, proliferasyon, farklılaşma ve gen ekspresyonu gibi temel hücresel süreçleri düzenler. ITGB1'in aktivasyonu, FAK, MAPK ve PI3K/AKT gibi sinyal yollarını tetikleyerek fibroblast aktivasyonunu, myofibroblast dönüşümünü ve kollajen üretimini artırmakta; bu da fibrotik doku yanıtlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır (180).

Humphrey ve arkadaşlarının çalışması, integrinlerin fibrozis süreçlerindeki merkezi rolünü vurgulamakta; bu reseptörlerin yalnızca hücre-ECM adezyonunu sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda mekanik sinyallerin algılanması ve hücre içi yanıtların düzenlenmesinde temel bir sensör sistemi olarak işlev gördüğünü göstermektedir. Özellikle $\alpha 5\beta 1$ ve $\alpha v\beta 3$ gibi integrin alt tipleri, fibronektin ve kollajen fibrillogenезini düzenlerken; Rho-ROCK ve YAP/TAZ gibi sinyal yollarını aktive ederek fibroblast proliferasyonu, myofibroblast dönüşümü ve ECM sertliğinde artış gibi fibrotik yanıtları tetiklemektedir (181).

Wipff ve arkadaşlarının çalışması, integrinlerin fibrozis sürecindeki aktif rollerine dikkat çekmekte; özellikle $\alpha\beta5$, $\alpha\beta3$ ve $\beta1$ integrinlerinin, latent TGF- $\beta1$ 'in aktif forma dönüştürülmesinde mekanik gerilim aracılığıyla görev yaptığını ortaya koymaktadır (182). Myofibroblast kaynaklı kontraktıl kuvvet, bu integrinler aracılığıyla ECM'ye bağlı TGF- $\beta1$ 'i, proteolitik enzimlere ihtiyaç duymadan aktiveşirebilmekte; bu süreç özellikle Rho/ROCK yolu ve sitoskeletal gerilim varlığında etkili olmaktadır. ECM sertliği ve hücre iskeleti bütünlüğü, bu aktivasyonu doğrudan etkileyen iki temel faktördür. Böylece integrinler, yalnızca adezyon molekülleri değil, aynı zamanda mekanik yük algısı ile TGF- β sinyalinin regülasyonunu sağlayan fibrogenik düzenleyiciler olarak işlev görmektedir (182). Bu mekanizma, fibrozisin ilerleyici ve kalıcı niteliğini destekleyen bir geri besleme döngüsünün parçası olarak değerlendirilmektedir.

Peyronie hastalığı (PH) bağlamında yapılan önceki çalışmalar, ITGB1 geninin fibrotik hastalıklardaki patojenik önemine dair güçlü kanıtlar sunmuştur. Herati ve ark. (2017), ITGB1 genini PH patogeneze potansiyel katkı sağlayan bir unsur olarak tanımlamış ve bu genin, hücrel adezyonun yanı sıra fibrotik mikrosistemlerde sinyal iletimini kolaylaştıran membrana bağlı bir integrin reseptörü olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur (22). ITGB1, yalnızca adezyon süreçlerinde değil, aynı zamanda bağışıklık yanıtlarının modülasyonu, doku onarımı ve hemostatik dengenin korunması gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde etkili olan hücre-ECM etkileşimini düzenlemektedir (183). Bu sinyal yollarındaki bozulmalar, penisin tunika albugineası içinde fibrotik sürecin ilerlemesine veya kalıcılığına neden olabilir.

Hayvan modeli temelli deneysel çalışmalar, ITGB1 ile fibrotik plak oluşumu arasında mekanistik bir ilişkiyi desteklemektedir. Castiglione ve ark. (2018), rat modelinde PH oluşturulan grupta ITGB1 gen ekspresyonunun sham-operasyon uygulanan kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde arttığını bildirmiştir. Dikkat çekici olarak, insan adipöz dokudan türetilmiş mezenkimal kök hücrelerle (hADSC) tedavi edilen grupta ITGB1 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($P < 0.05$) gözlenmiş ve bu değişim histopatolojik iyileşme bulguları ile paralellik göstermiştir (184). Bu bulgular, ITGB1 geninin ekstrasellüler matriksin (ECM) yeniden yapılanmasındaki rolünü ve bu genin aşağı regülasyonunun fibrotik sürecin geriletilmesinde terapötik potansiyel taşıyabileceğini göstermektedir. Kök hücre tedavisi ile ITGB1 ekspresyonunun modüle edilebilmesi, bu geni anti-fibrotik müdahaleler için değerli bir moleküler hedef olarak öne çıkarmaktadır.

ITGB1 geninin patojenik düzeyde hastalıkla ilişkili olabileceğine dair ek kanıtlar, Yin ve arkadaşlarının (2024) insan korpus kavernoza (CC) dokusunda gerçekleştirdikleri yakın tarihli bir çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, ekstrasellüler matriks (ECM)-reseptör etkileşimlerini tek hücreli RNA dizilemesi (scRNA-seq) ve CellChat analizi kullanarak incelemiştir (185). Yapılan analizlerde, ITGB1'in COL1A1 ve DAG1 ile birlikte insan korpus kavernoza dokusunda baskın bir ECM sinyal ekseni oluşturduğu ortaya konmuştur. Hücreler arası etkileşimlerin sayısal olarak insan dokusunda rat modeline kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiş, ancak etkileşimlerin yoğunluğu korunmuş olup bu durum, sinyal iletim şiddetinden ziyade ECM bileşen kullanımında türler arası evrimsel farklılıklara işaret etmektedir.

Çalışma, ECM ağlarının türlere özgü moleküler heterojenitesini vurgulamakta ve ITGB1'in insan penil mikroçevresinde ECM sinyal iletiminin merkezi bir bileşeni olduğunu

desteklemektedir. Artmış ekspresyon düzeyi ve stratejik lokalizasyonu dikkate alındığında, ITGB1'in düzensizliği Peyronie hastalığında fibrotik yeniden yapılanmaya yatkınlık oluşturabilecek potansiyel bir moleküler mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

ITGB1 geninin erektil disfonksiyon (ED) gibi penisteki diğer patolojilerdeki rolü, son dönemde artan sayıda çalışmayla daha belirgin biçimde ortaya konmuştur. Luo ve arkadaşları (2024), ED tanısı olan ve olmayan bireylerden elde edilen toplam 82.554 kavernöz hücre üzerinde gerçekleştirdikleri transkriptom analizinde, farklı şekilde ifade edilen genlerin ekstrasellüler matriks organizasyonu, ekstrasellüler yapısal bütünlüğün korunması ve vasküler gelişimle ilişkili biyolojik yollarda anlamlı düzeyde zenginleştiğini göstermiştir (186). Bu analizde, ITGB1 geni bu yollarda merkezi rol oynayan çekirdek regülatör genlerden biri olarak tanımlanmıştır.

Elde edilen bulgular, ITGB1'in yalnızca yapısal bir ECM bileşeni değil, aynı zamanda peniste doku bütünlüğü ve fonksiyonlarının sürdürülmesinde dinamik olarak görev alan bir moleküler düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır. ITGB1 ekspresyonundaki bozulmaların, Peyronie hastalığında görülen fibrotik yeniden yapılanma süreçleriyle birlikte, vaskülojenik ED etiopatogenezinde de ortak bir moleküler mekanizmayı temsil edebileceği düşünülmektedir. Bu kapsamda ITGB1, hem fibrotik hem de vasküler kökenli penil disfonksiyonlarda hedeflenebilecek potansiyel bir genetik ve biyolojik belirleyici olarak ön plana çıkmaktadır.

Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda Peyronie hastalığı (PH) tanılı bir olguda ITGB1 geninde tanımlanan missense varyant, ITGB1'in penil fibrotik patolojideki rolünü ortaya koyan mevcut literatüre yeni bir genomik boyut kazandırmaktadır. Ekstrasellüler matriks (ECM) yeniden yapılanması ve fibrotik sinyal iletimindeki iyi tanımlanmış rolü göz önünde bulundurulduğunda, bu varyantın integrin aracılı sinyal yollarını bozarak tunika albuginea içerisinde anormal ECM birikimi ve fibrotik plak oluşumuna katkı sağlayabileceği hipotezi ileri sürülmektedir.

Dikkat çekici biçimde, bugüne dek ITGB1 geninde Peyronie hastalığı veya ilişkili fibrotik bozukluklar bağlamında dizi düzeyinde raporlanmış herhangi bir genomik değişiklik bulunmamaktadır. Bu durum, bulgumuzun özgünlüğünü ve potansiyel klinik önemini vurgulamaktadır. Daha önce tanımlanmamış olan bu varyant, çalışmamıza konu olan bireyde gözlenen hastalık fenotipinde patojenik bir rol oynuyor olabilir ve bu yönüyle ileri araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

Varyantın integrin $\beta 1$ 'in yapısal bütünlüğü, ligand bağlanma afinitesi ve aşağı akım sinyal iletim mekanizmaları üzerindeki etkilerini aydınlatmak amacıyla fonksiyonel düzeyde kapsamlı deneysel çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca bu varyantın, ECM temelli fibrotik hastalıklarda moleküler biyobelirteç veya terapötik hedef olarak potansiyel kullanımına yönelik araştırmalar yapılması önem arz etmektedir.

5.4.3. Lamininler

5.4.3.1. Laminin subunit beta-2 (LAMB2)

Lamininler, özellikle bazal membranlar (BM) içinde yer alan ekstrasellüler matriksin (ECM) temel yapısal bileşenleri arasında bulunan, heterotrimerik glikoproteinlerden oluşan hayati moleküllerdir. α , β ve γ zincirlerinden meydana gelen bu proteinler, doku mimarisinin

korunmasında ve adezyon, hücre göçü, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve hücre içi sinyalleme gibi kritik hücresel süreçlerin düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır (187-189).

β izoformları arasında, laminin $\beta 2$ eksikliği bazal membran bütünlüğünü bozar ve LAMB2 ile ilişkili hastalıkların moleküler temelini oluşturur. Bu durumlar, kalıcı hücresel hasar ve ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin patolojik birikimiyle tetiklenen ilerleyici fibrozis ile karakterizedir. LAMB2 ile ilişkili bazı bozukluklar, pulmoner fibrozis (190) veya kardiyak fibrozis (191, 192) gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden tablolara yol açarken, bazıları Dupuytren kontraktürü gibi daha hafif seyreden, lokalize fibrotik tablolar şeklinde ortaya çıkabilir.

Çalışmamızda, hem baba hem de oğulda LAMB2 geninde yer alan patojenik bir varyant, ENST00000418109.1:c.392del (ENSP00000388325.1:p.Pro131LeufsTer20), tanımlanmıştır. Bu çerçeve kayması mutasyonu, erken durdurma kodonuna yol açmakta ve ekstrasellüler matriksin temel bileşenlerinden biri olan Laminin Beta-2 proteininde kısmi translasyona neden olmaktadır.

Laminin, fibrozis sürecinde TGF- β /SMAD, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), PI3K/AKT ve mekanotransdüksiyon düzenleyicileri (YAP/TAZ gibi) dahil olmak üzere çeşitli anahtar sinyal yolları ile etkileşimleri üzerinden kritik rol oynar. TGF- β /SMAD yolu, miyofibroblast farklılaşmasının ve ECM yeniden şekillenmesinin temel düzenleyicilerindendir; laminin-integrin etkileşimleri SMAD2/3 fosforilasyonunu artırarak COL1A1 ve FN1 gibi profibrotik genlerin ekspresyonunu yükseltir (193, 194). Buna ek olarak, laminin ile bağlanan integrinler ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 7\beta 1$), hücre-ECM etkileşimini kolaylaştırarak doku yeniden yapılanmasını ve fibrotik ilerlemeyi destekler (195, 196).

Özellikle MMP-2 ve MMP-9 gibi MMP'ler, laminin yıkımı ve ECM yeniden yapılanması üzerinde etkilidir. Bu süreç normal yara iyileşmesi için gereklidir; ancak fibrotik durumlarda bu denge bozulur ve ya aşırı ECM yıkımı ya da patolojik fibrozis meydana gelerek doku homeostazını bozar (197). Benzer şekilde, laminin kaynaklı NF- κ B aktivasyonu, kronik inflamasyona katkıda bulunarak fibrotik yeniden yapılanmayı uzatır ve diyabetik ülserler ile bası yaraları gibi yara iyileşme bozukluklarını ağırlaştırır (198).

TGF- β ve MMP'lerin ötesinde, laminin-integrin etkileşimleriyle aktive olan PI3K/AKT yolu, fibroblastların hayatta kalmasını ve çoğalmasını teşvik ederek fibrotik süreci ilerletir (199). Ayrıca, ECM sertliğiyle düzenlenen YAP/TAZ aracılı mekanotransdüksiyon, fibroblast aktivasyonunda kilit rol oynar ve laminin açısından zengin mikroçevreler bu profibrotik sinyal kaskadlarını kuvvetlendirir (200).

Laminin ailesinin ekstrasellüler matriks (ECM) bütünlüğünün korunması ve fibroblast fonksiyonlarının düzenlenmesindeki rolü, çeşitli fibrotik hastalıklarda iyi tanımlanmış olup, ECM homeostazının sürdürülebilirliği açısından kritik bir belirleyici olarak kabul edilmektedir.

Laminin $\alpha 1$ (LAMA1), makrofaj aktivasyonu, fibroblast proliferasyonu, miyofibroblast farklılaşması ve ekstrasellüler matriks (ECM) üretimi üzerinde etkili olan fibrozisin kritik bir düzenleyicisidir. TGF- $\beta 1$ sinyal yollarını modüle ederek, LAMA1, idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) gibi fibrotik hastalıklara duyarlılığı etkilemektedir (201).

Bir hayvan modelinde, akciğer epiteline özgü olarak $\alpha 3$ laminin alt biriminin silinmesi, bleomisin veya TGF- β maruziyeti sonrasında fibrozisi artırmıştır; üstelik bu artış, gelişimsel bir bozukluk gözlenmeksizin gerçekleşmiştir. $\alpha 3$ lamininin kaybı, bazal membran organizasyonunu

bozarak inflamasyonun artmasına, fibroblast aktivasyonuna ve aşırı kollajen birikimine yol açmıştır (202).

Laminin, aynı zamanda integrin $\alpha7\beta1$ ile etkileşerek Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive eder ve böylece pulmoner fibrozise katkıda bulunur. Bu etkileşim, fibroblast proliferasyonunu, kollajen I ve fibronektin (FN) birikimini, ayrıca epitelial-mezenkimal geçişi (EMT) teşvik eder. Bu süreç, Wnt5a ve β -katenin'in yukarı regülasyonu ile E-kaderin'in aşağı regülasyonu eşliğinde gerçekleşir. Özellikle, laminin-integrin $\alpha7\beta1$ ekseninin inhibisyonu, bu moleküler olayları baskılayarak ventilatör kaynaklı akciğer hasarında fibrozis şiddetini azaltmaktadır (203).

Hong Luo tarafından yürütülen bir çalışmada, makine öğrenimi algoritmaları kullanılarak IPF (idiyopatik pulmoner fibrozis) için ECM ile ilişkili prognostik bir model geliştirilmiş ve bu modelde LAMB2 dahil olmak üzere yedi genin hasta sonuçlarını doğru biçimde öngörebildiği gösterilmiştir (190). Ayrıca ECM türevli hidrojel çalışmalarında tanımlanan Laminin beta-2 (LAMB2), bleomisin ile indüklenen pulmoner fibrozis modellerinde ECM yeniden yapılanması ve hücre iskeleti düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (204).

Hepatik stellat hücrelerinden türeyen miyofibroblastlar (MFB) tarafından salgılanan laminin açısından zengin ECM, karaciğer fibrozisinde belirleyici bir rol oynar. Bu matriks, hepatositlerin duktal metaplaziye dönüşmesini sağlayan integrin $\alpha v\beta 6$ sinyal yolu aracılığıyla progenitör hücre aktivasyonunu kolaylaştırır ve fibrozis ilerlemesini hızlandırır. Ayrıca laminin, karaciğer progenitör hücrelerini farklılaşmamış safra kanalı fenotipinde tutarak karaciğer rejenerasyonunu etkiler. Belirli laminin izoformlarının hepatosit-kolanjiyosit dönüşümünü düzenleyebileceği öne sürülmekte olup, bu durum fibrozis müdahalesi için potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir (205).

Benzer şekilde, karaciğer sirozunda, hepatik bazal membran içinde düzensiz laminin ekspresyonu fibrotik matriks birikimine katkıda bulunmakta ve hastalık progresyonunu ağırlaştırmaktadır (205).

Sistemik skleroz ve diyabetik nefropati, ekstrasellüler matriksin (ECM) yeniden yapılanmasının bozulduğu hastalıklar arasında yer alır. Bu durumlarda, özellikle MMP-2 ve MMP-9 gibi matriks metalloproteinazların dengesiz aktivitesi, ya aşırı ECM yıkımına ya da kontrolsüz fibrozise yol açarak doku homeostazını bozar ve rejeneratif süreçleri engeller (206, 207). Buna karşın, yara iyileşmesi sırasında kontrollü MMP aktivitesi reepitelizasyonu ve keratinosit göçünü kolaylaştırır; bu süreçte laminin-332, deri rejenerasyonunda kritik bir rol oynar (207). Ancak hipertrofik skar ve keloid gibi fibrotik deri hastalıklarında, aşırı laminin ekspresyonu sürekli fibroblast aktivasyonu ve ECM birikimi ile sonuçlanarak fibrotik yeniden yapılanmanın uzamasına neden olur. Ayrıca, laminin aracılığıyla aktive olan NF- κ B sinyali, kronik inflamasyonu sürdürerek diyabetik ülserler ve bası yaraları gibi durumları kötüleştirir; burada uzayan inflamatuvar yanıt yara iyileşmesini ciddi biçimde bozar (198).

Diyabetik retinopatide, yüksek glukoz koşullarında laminin aracılı PI3K/Akt sinyalinin artmasıyla fibrozis gelişir. Bu durum, retinal dokuda fibrotik membran oluşumu ve aşırı ECM birikimini teşvik eder (199). Benzer şekilde, kalp fibrozisinde, laminin-bağlayıcı integrinler ($\alpha1\beta1$, $\alpha5\beta1$ ve $\alpha7\beta1$) kardiyomiyositlerde yüksek oranda eksprese edilmekte ve hücre-ECM etkileşimleri aracılığıyla fibrotik yeniden yapılanmaya katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşimler

ECM birikimini artırmakta ve miyofibroblast aktivasyonunu teşvik ederek kalpte fibrotik süreci ilerletmektedir (195, 196).

Laminin, hipertrofik skarlaşma sürecinde de önemli rol oynar. Bu süreçte fibroblastlar aşırı miktarda laminin, kollajen ve fibronektin üretir. Bunun sonucu olarak ECM birikimi artar, doku yoğunluğu yükselir ve yara yeniden yapılanma süreci uzar (208). Keloid ve hipertrofik skar örneklerinde fibroblast aktivitesinin kalıcı olduğu, bunun kısmen laminin aracılığıyla aktive olan NF- κ B sinyal yoluyla sağlandığı ve kronik inflamasyon ile fibrozisi desteklediği gösterilmiştir.

Dupuytren hastalığında, LAMB2 ekspresyonu fibrotik dokularda anlamlı şekilde artmıştır ve bu durum, aktif ECM yeniden yapılanmasına işaret etmektedir. Buna karşılık, fibrotik olmayan dokularda LAMB2 ekspresyonu azalmıştır; bu da bazal membran bütünlüğünün bozulduğunu ve dokunun fibroblast aktivasyonuna yatkın hale geldiğini göstermektedir. Bu bulgular, LAMB2'nin fibrotik hastalıklarda –özellikle Dupuytren hastalığı gibi– erken tanı için potansiyel bir biyobelirteç ve tedavi hedefi olabileceğini ortaya koymaktadır (209).

Son zamanlarda ortaya konan veriler –özellikle Dupuytren kontraktürü üzerine yapılan çalışmalar– laminin ailesi bozukluklarının, Peyronie hastalığının (PD) altında yatan fibrotik süreçlerde de kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir. LAMB2 genindeki patojenik varyantlar, çoğunlukla otozomal resesif kalıtımla ilişkilidir ve fenotipik ifadenin ortaya çıkması için iki alelin birden etkilenmesi gerekmektedir (210). Buna karşın, bizim çalışmamızda apparan otozomal dominant kalıtım paternine sahip heterozigot bir ailevi varyant tanımlanmıştır. Bu monoallelilik varyantın, etkilenmiş bireylerde gözlemlenen görece hafif seyirli ve daha az ilerleyici klinik fenotipin moleküler temeli olabileceği düşünülmektedir.

5.4.3.2. Laminin subunit alfa-5 (LAMA5)

Alfa izoformları arasında, laminin $\alpha 5$ geniş doku dağılımı ve hücrel davranış üzerindeki güçlü düzenleyici etkileri nedeniyle öne çıkmaktadır (211, 212). Laminin $\alpha 5$, fibrotik yeniden yapılanma süreçlerinde merkezi bir rol oynar; başta Transforming Growth Factor- β (TGF- β)/SMAD sinyal yolu olmak üzere, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), PI3K/AKT eksenini ve mekanosensitif düzenleyiciler olan YAP/TAZ gibi temel profibrotik yollarla etkileşim halindedir. Fibrozisin ana düzenleyicisi olarak kabul edilen TGF- β /SMAD yolu, miyofibroblast aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks (ECM) birikimini yönlendirir. Laminin–integrin etkileşimleri, özellikle integrin $\beta 1$ içeren reseptörler aracılığıyla, SMAD2/3 fosforilasyonunu artırarak COL1A1 ve FN1 gibi fibrogenik efektörlerin transkripsiyonunu kuvvetlendirir (193, 194). Laminin bağlayan bu integrinler (örneğin $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 7\beta 1$), hücre–matriks adezyonu ve ECM yeniden yapılanmasının temel araçlarındandır; bu rolleriyle fibrotik dokunun patolojik birikiminin altında yatan mekanizmaları oluşturmaktadırlar (195, 196).

Deneyisel veriler, LAMA5 geninin fibrotik yeniden yapılanmanın düzenlenmesindeki işlevsel önemini güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Moore ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, LAMA5 dahil çeşitli laminin izoformlarını yüksek oranda içeren insan plasentasından türetilmiş ekstrasellüler matriksin (ECM), hem in vitro hem de in vivo modellerde anjiyogenezi desteklerken fibrotik yanıtları anlamlı düzeyde baskıladığı gösterilmiştir. Bu ECM üzerinde kültüre edilen endotelial hücrelerde LAMA5 ekspresyonundaki artışın, MMP9, TGFB1 ve

VEGFA ile eş zamanlı olarak yükselmesi, LAMA5'in yalnızca statik bir yapısal bileşen değil, aynı zamanda doku yeniden yapılanması ve fibrozis arasındaki homeostatik dengeyi aktif olarak modüle eden dinamik bir ECM düzenleyicisi olarak rol üstlendiğini göstermektedir (213).

Hücresele düzeyde laminin $\alpha 5$, bazal membran mimarisinin temel yapı taşı olarak işlev görür ve çok sayıda organ sisteminde doku bütünlüğü ile onarım süreçlerini doğrudan etkiler (214). Fare modelleri, laminin $\alpha 5$ 'in embriyogenez ve morfogenez süreçlerinde vazgeçilmez bir rol oynadığını ortaya koyarken (215), insan çalışmalarında ise bu izoformun düzensiz ekspresyonunun nöromusküler bozukluklardan fibrotik hastalıklara kadar geniş bir spektrumda patolojik durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (216, 217). Mekanistik düzeyde yapılan incelemeler, laminin $\alpha 5$ 'in fibroblast proliferasyonu ve hayatta kalma mekanizmalarını PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla düzenlediğini göstermiştir; bu durum epidural fibrozis modelleriyle ortaya konmuştur (218).

Bu çalışmada, LAMA5 geninde (ENST00000252999.3:c.2246A>G) yer alan bir missense varyant, hasta P5 ve kardeşinde birlikte tespit edilmiş olup, bu varyantın laminin $\alpha 5$ 'in fonksiyonel yapısında bozulmaya neden olabileceği düşünülmektedir.

Ekstrasellüler matriksin (ECM) yeniden yapılanmasına dair patojenik önemi, Sullivan ve arkadaşlarının çalışmasıyla da desteklenmiştir. Bu çalışmada, erektil disfonksiyon geliştiren diyabetik sıçanların penis dokularında laminin ailesinin —özellikle lama5'in— artmış ekspresyonunun, buna karşılık kollajen ve elastin ekspresyonunda belirgin azalmayla birlikte seyrettiği gösterilmiştir (219). Bu model, fibrotik patofizyolojisi Peyronie hastalığı ile örtüşen önemli bir deneysel örnek teşkil etmektedir.

Satish ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, fibroproliferatif bir hastalık olan Dupuytren kontraktürüne sahip bireylerden elde edilen fibroblastlarda LAMA5 ekspresyonunun anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma, patolojik ekstrasellüler matriks (ECM) yeniden yapılanması ile karakterize edilen hastalığın moleküler düzeydeki temel patomekanizmalarına ışık tutmaktadır. Laminin $\alpha 5$ düzeylerindeki düşüş, bazal membran bütünlüğünü zayıflatarak anormal fibroblast aktivasyonu ve doku kontraksiyonunu kolaylaştırmakta, böylece fibrotik sürecin ilerlemesine katkı sağlamaktadır. Dikkat çekici biçimde, fenotipik olarak normal fasyal dokuda da LAMA5 ekspresyonunun baskılanmış olması, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce fibrozise yatkınlığın mevcut olabileceğine işaret etmektedir (220).

Bu bulguların tümü, LAMA5 genini ECM homeostazının ve fibrotik yeniden yapılanmanın merkezi bir düzenleyicisi olarak konumlandırmaktadır. Çalışmamızda tanımlanan LAMA5 genindeki missense varyantın, integrin $\beta 1$ aracılı hücre adezyon mekanizmalarını bozarak TGF- β 'ye bağımlı profibrotik sinyal yollarını modüle etmesi muhtemeldir. Bu mekanizma, çalışmamıza konu olan hastalarda gözlenen ECM düzensizliğine doğrudan katkı sağlıyor olabilir. LAMA5 geni her ne kadar daha önce Peyronie hastalığı ile doğrudan ilişkilendirilmemiş olsa da, ECM mimarisi ve fibrogenezdeki temel rolü göz önünde bulundurulduğunda, bu gen güçlü bir aday gen olarak öne çıkmaktadır. Söz konusu varyantın hem indekste hem de birinci derece akrabasında saptanmış olması, varyantın kalıtsal fibrotik yanıtlar üzerindeki potansiyel patojenik etkisini daha da güçlendirmekte ve hastalığın moleküler etiyolojisine katkı sağlayabilecek önemli bir genetik belirteç olduğunu düşündürmektedir.

5.4.4. Kollajen

5.4.4.1. Kollajen tip XI alfa 1 zinciri (COL11A1)

Hasta P18’de, kollajenle ilişkili genlerden biri olan Tip XI Kollajen Alfa 1 Zinciri (COL11A1) geninde ENST00000370096.3:c.1160A>G kodlu patojenik bir missens varyant tespit edilmiştir. Bu bulgu, fibrotik patolojilerle ilişkili ekstraselüler matriks mimarisinin bozulmasında söz konusu varyantın potansiyel rol oynayabileceğini düşündürmektedir. COL11A1 geni, Tip XI kollajeni oluşturan üç alfa zincirinden birini kodlamakta olup, kollajen fibril yapının düzenlenmesi ve fibril organizasyonu açısından hayati öneme sahiptir (221). Kollajen ailesinin bir üyesi olan COL11A1 geni, kanserden Karpal Tünel Sendromu (CTS) ve Dupuytren Hastalığı (DD) gibi benign fibrotik durumlara kadar uzanan pek çok hastalıkta temel biyolojik roller üstlenmektedir. Lokalize benign fibrozisle karakterize edilen hastalıkların ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaştığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle Peyronie Hastalığı (PH) ile Dupuytren hastalığı sıklıkla birlikte görülmekte olup benzer fibrotik yollara sahip oldukları düşünülmektedir (209, 221-224).

Bu ilişki temelinde yapılan son araştırmalar, söz konusu hastalıklar arasındaki klinik ve moleküler benzerlikleri daha ayrıntılı biçimde incelemiştir. Alan W. ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışma, Dupuytren Kontraktürü (DK) ile Peyronie Hastalığı benzeri semptomların (PHBS) birlikte görülmesine ilişkin önemli bulgular sunmakta olup, bu iki fibroproliferatif bozukluk arasında anlamlı bir klinik örtüşme olduğunu ortaya koymaktadır. DK tanısı almış ve ankete yanıt veren 85 erkek hastanın %26’sı, PHBS ile uyumlu semptomlar bildirmiştir (güven aralığı %95: 17–35). Bu prevalans, bu iki hastalığın eşzamanlı görülme oranının kayda değer olduğunu ve olası ortak bir patofizyolojik mekanizmayı—muhtemelen anormal kollajen birikimi ve miyofibroblast aktivitesi—paylaştıklarını desteklemektedir. PHBS belirtileri taşıyan katılımcıların büyük çoğunluğu Peyronie Hastalığına özgü tipik bulguları bildirmiştir: penis eğriliği (%91), penis boyunda kısalma (%55), notching (%36) ve hinge fenomeni (%32). Dikkat çekici şekilde, tüm katılımcıların yaklaşık dörtte biri, Ereksiyon Sertlik Skalası (EHS) puanı açısından 3’ün altında skor bildirmiştir; bu bulgu, yetersiz erektile fonksiyona işaret etmekte ve PHBS’nin cinsel işlev üzerine etkisini göstermektedir (225).

Alexandra Dullea ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir pilot çalışma ise, Peyronie Hastalığı (PH) ile Dupuytren Hastalığı (DH) arasındaki olası genetik bağlantıyı araştırmıştır. Her iki hastalığı taşıyan üç erkekte yapılan tüm genom dizilemesi sonucunda, ALMS1 geninde nadir görülen non-sinonim bir mutasyon tespit edilmiştir. ALMS1 geni, fibrozis sürecini düzenleyen TGF- β sinyal yollarıyla ilişkili bir rol üstlenmektedir. Bu bulgu, ALMS1 genindeki mutasyonların bireyleri PH ve DH gelişimine yatkın hâle getirebileceğini düşündürmekte olup, bu iki fibrotik hastalığın ortak bir genetik temele dayanabileceği hipotezini desteklemektedir (34).

Bu gen ve ilişkili diğer genlerin yanı sıra, çeşitli çalışmalarda Dupuytren hastalığı (DH) ve Peyronie hastalığı (PH) arasında ortak bir moleküler özellik olarak bazı kollajen gen gruplarında gözlenen yapısal bozukluklar tanımlanmıştır. Bu durum, her iki hastalığın da benzer fibrotik süreçlere dayandığını düşündürmektedir.

Dupuytren hastalığına (DH) ait dokularda yer alan birçok fibriller kollajen tipi arasında, özellikle kollajen tip XI’in alfa-1 zincirini kodlayan COL11A1 geni, patolojik ekstrasellüler

matriks (ECM) yeniden yapılanmasında potansiyel olarak önemli ancak literatürde yeterince vurgulanmamış bir bileşen olarak dikkat çekmektedir.

COL11A1 geni, kollajen fibrillerinin çapı ve aralarındaki mesafenin düzenlenmesinde, özellikle tip I, II ve V gibi başlıca kollajenlerle olan etkileşimleri aracılığıyla önemli bir rol oynamaktadır. Dupuytren hastalığında, fibrotik bantlar (DHK) içerisinde sıkı şekilde paketlenmiş ve belirgin biçimde hizalanmış kollajen liflerinin oluşumu, hastalığın karakteristik bir özelliğidir. Kollajen fibrillerinin mimarisi ve nükleasyonunun düzenlenmesinde görev aldığı bilinen COL11A1 geninin ekspresyonunun artması, DH'ye özgü fibrotik nodüller ve kontraktür bantlarında gözlenen patolojik biyomekanik sertliğe ve anormal fibriller dizilime anlamlı düzeyde katkıda bulunabilir (209, 226).

Kollajen ile ilişkili gen ekspresyonunu karşılaştıran çalışmalarda, etkilenmemiş palmar fasyası (NPF) ile fibrotik Dupuytren fasyası (DHK) arasında COL11A1 geninin ortak şekilde ifade edildiği gösterilmiştir. NPF ile DHK arasında kollajenle ilişkili genlerin yalnızca %23,9'u farklılık gösterirken, NPF ile fibrotik olmayan fasya (NFF) arasında bu oranın %30,4'e çıktığı belirlenmiştir. Bu bulgular, NPF'nin klinik olarak belirgin kontraktür bulunmasa dahi moleküler düzeyde fibrotik sürece yatkın ya da pre-fibrotik bir yapıda olabileceğini düşündürmektedir. Eğer COL11A1 hem DHK hem de NPF dokularında ekspresyona oluyorsa, bu durum söz konusu genin erken fibrotik yeniden programlamada rol oynadığını desteklemektedir. Dolayısıyla, COL11A1 geni, hastalığın erken ya da subklinik evrelerine ait moleküler bir belirteç olarak değerlendirilebilir ve bu yönüyle erken tanı ile müdahale açısından potansiyel bir biyolojik hedef olabilir (226).

COL11A1 geni, ekstrasellüler matriks (ECM) içerisinde COL1A1, COL3A1 ve COL5A2 gibi diğer fibriller kollajenlerle etkileşim kurarak bu moleküllerle birlikte kollajen fibrillerin ortak polimerizasyonuna katılır. Dupuytren hastalığında COL11A1 gen ekspresyonunun artışı, artmış mekanik direnç ve rijiditeye sahip kollajen liflerinin oluşumuna yol açarak, fibrotik kordlardaki dokusal sertlik ve kontraktiletiyi belirgin biçimde artırabilir. Bu durum, COL11A1'in hastalık patogenezinde, kontraktür gelişimini yönlendiren anormal fibril organizasyonunun oluşumunda temel bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bu genin disregülasyonu, etkilenen dokularda esnekliğin azalması ve fonksiyonel kapasitenin bozulmasıyla karakterize patolojik yeniden yapılanmanın önemli bir belirleyicisi olarak değerlendirilebilir.

COL11A1 geninin, aşırı ekspresyon gösterdiği ve mezenkimal aktivasyon, miyofibroblast farklılaşması ile ekstrasellüler matriks (ECM) düzensizliğiyle ilişkili olduğu çeşitli fibrotik ve proliferatif hastalıklarda da rol oynadığı gösterilmiştir. Bu hastalıklar arasında tümör stroması, kartilaj displazileri ve keloid oluşumları yer almaktadır. Dupuytren hastalığı da benzer şekilde miyofibroblast aracılı kontraksiyon ve anormal ECM üretimi gibi ortak patojenik mekanizmaları paylaştığından, COL11A1 geninin bu hastalıkta da aşırı ekspresyon göstermesi, genin fibrozis süreci ve hastalık progresyonundaki etkisini daha da güçlü biçimde desteklemektedir. Dupuytren hastalığında COL11A1'in ECM stabilitesini bozarak patolojik yeniden yapılanmaya katkıda bulunması, bu geni fibrotik hastalıklarda potansiyel terapötik hedef olarak öne çıkarmaktadır (209).

Buna ek olarak, Ouyang Y ve arkadaşları tarafından yürütülen bir başka çalışmada, COL11A1 geni, omuz donması (frozen shoulder) bulunan Dupuytren hastalarında potansiyel tanısal belirteç adayı olarak tanımlanmıştır (227).

Benzer şekilde, erektil dokuya ait ekstrasellüler matriksin (ECM) yapısal bütünlüğünü oluşturan çeşitli kollajen tipleri arasında yer alan COL11A1, matriksin mikromimarisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamakta; bu sayede dokuya hem çekme dayanımı hem de elastikiyet kazandırmaktadır (228, 229). Son dönem literatür, başta kollajen alt tipleri olmak üzere ECM bileşenlerinde gözlenen yapısal bozuklukların, özellikle diyabetik hayvan modellerinde, erektil disfonksiyon (ED) patogenezinin anlamlı düzeyde katkıda bulunduğunu göstermektedir (219, 230). Bu bağlamda, ECM dinamiklerinin bozulmasıyla ilişkili moleküler mekanizmalar, ED'nin altında yatan fibrotik süreçlerin aydınlatılmasında kritik öneme sahiptir.

Diyabetik hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, korpus kavernozum dokusunda COL11A1 ve diğer kollajenle ilişkili genlerin ekspresyonunda belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle COL11A1 gen ekspresyonundaki değişiklikler, tip XI kollajenin ekstrasellüler matriksin (ECM) yapısını ve fonksiyonunu etkileyerek erektil disfonksiyon (ED) patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. COL11A1'e ek olarak COL1A1, COL3A1 ve COL5A1 gibi diğer kollajen genlerinde de gözlenen aşağı regülasyon, kollajen biyosentez yollarında meydana gelen bir bozulmayı işaret etmekte olup, bu durum ECM'nin yapısal stabilitesini zayıflatarak doku fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (219).

Tip XI kollajen, fibril yapıların stabilizasyonunu sağlayarak ekstrasellüler matriksin (ECM) temel bileşenlerinden birini oluşturur ve özellikle mekanik yüke sık maruz kalan dokularda hayati işlevler üstlenir. Bu bağlamda, korpus kavernozum gibi tekrarlayan basınca maruz kalan dokularda, COL11A1 genine ait ekspresyonun kaybı, kavernoza dokunun genişleme yeteneğinde ve esnekliğinde azalmaya neden olarak ereksiyonun sağlanması ve sürdürülebilmesi açısından kritik önemde olan mekanizmaları olumsuz yönde etkileyebilir (231).

Her ne kadar COL11A1 geninin Peyronie hastalığı (PH) patogenezindeki rolüne ilişkin doğrudan kanıtlar henüz sınırlı olsa da, mevcut dolaylı veriler bu genin araştırmaya değer güçlü bir aday olduğunu ve PH ile ilişkili fibrotik süreçlerde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Seet ve arkadaşlarının çalışmasında, COL11A1 geni, fibrotik yanıt sürecinde işlev gören düzenleyici bir kollajen alt tipi olarak tanımlanmış olup, bu özelliğiyle yapısal matriksin temel bileşenlerinden biri olan COL1A1'den anlamlı biçimde ayrılmaktadır. Fibrozis fazında COL11A1'in mRNA düzeyinde 54 kat gibi dikkat çekici bir artış göstermesine karşın, karşılık gelen protein düzeylerinde paralel bir yükselme gözlenmemiştir (232). Bu bulgu, COL11A1'in primer görevinin ECM'nin hacimsel yapısına katkı sağlamak değil; matriks organizasyonu, hücre-matriks etkileşimleri ve mikroçevresel düzenlemeleri modüle etmek olduğunu düşündürmektedir.

İmmünohistokimyasal analizler, COL11A1'in, yüksek düzeyde eksprese edilen ve fibröz dokuya doğrudan entegre olan yapısal kollajenler — özellikle tip I (COL1A1) ve tip VIII — ile sınırlı düzeyde kolokalizasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bunun aksine, COL11A1'in daha çok makrofajlarla zenginleşmiş bölgelerde lokalize olması, bu genin immün hücreler ile stromal matriks arasındaki dinamik etkileşimlerde, özellikle inflamasyon aracılı fibrotik sinyal yollarının düzenlenmesinde işlevsel rol oynayabileceğini göstermektedir.

Ayrıca, insan ve murin konjonktival fibroblastlarında TGF- β 2 uyarımı sonrasında COL11A1 ekspresyonunun anlamlı düzeyde artış göstermesi, bu genin klasik profibrotik TGF- β sinyal aksına duyarlı olduğunu doğrulamaktadır. Elde edilen veriler, COL11A1'in doğrudan skar dokusunun mekanik rijiditesine katkı sağlayan bir yapısal komponent olmaktan ziyade; kollajen fibril montajının düzenlenmesi, fibroblast aktivasyonu ve bağışıklık-stromal hücre etkileşimlerinin modülasyonu gibi süreçlerde etkili bir fibrojeniz düzenleyicisi olarak konumlandığını ortaya koymaktadır (232).

Meng Q. ve arkadaşları tarafından sistemik sklerozda dermal fibrozisi inceleyen bir çalışmada, COL11A1 pozitif fibroblastların ekstrasellüler matriks (ECM) bileşimini yeniden yapılandırma kapasitesine sahip olduğu ve bu yolla tümör invazivliğini kolaylaştırabildiği gösterilmiştir (233, 234). Son yıllarda yapılan transkripsiyonel araştırmalar, COL11A1 ekspresyonu gösteren fibroblast alt popülasyonlarının, yüksek profibrotik potansiyele sahip miyofibroblast fenotipiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Miyofibroblastlar, kollajen başta olmak üzere ECM komponentlerinin ana üretici hücreleri olup, doku düzeyinde fibrotik yeniden yapılanmanın temel belirleyicilerindendir (235, 236).

Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, COL11A1 pozitif fibroblastların Peyronie hastalığı bağlamında gözlemlenen patolojik fibrojenize katkı sağlayabileceği yönünde biyolojik bir olasılık öne çıkmaktadır. Her ne kadar bu ilişkinin kesinliği açısından daha ileri düzeyde deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim duyulsa da, COL11A1'in fibrozisin düzenlenmesindeki rolü ve TGF- β gibi klasik profibrotik sinyal yollarıyla gösterdiği fonksiyonel etkileşim, bu geni Peyronie hastalığı patogeneze yönelik ileri moleküler araştırmalar için dikkat çekici bir aday hedef haline getirmektedir.

5.5. Diğer sinyal iletim yolları

5.5.1. Phosphodiesterase 3B (PDE3B)

Çalışmamız kapsamında, P3 numaralı hastada Fosfodiesteraz 3B geninde (PDE3B) heterozigot bir missens varyant (ENST00000282096.4:c.2195G>A) tespit edilmiştir. PDE3B geni, elastik lif homeostazının sağlanmasında, bağ dokusu bütünlüğünün korunmasında ve dokuların mekanik strese karşı adaptif yanıt verebilme kapasitesinde kritik rol oynamaktadır. Bu fonksiyonlarını, hücre içi sinyal iletim ağlarıyla olan yakın etkileşimi aracılığıyla gerçekleştirmektedir.

Bu bağlamda, hücre içi ikinci haberci sistemleri olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanosin monofosfat (cGMP), çeşitli hücresel işlevlerin –özellikle proliferasyon, apoptoz, inflamasyon ve fibrozis– düzenlenmesinde merkezi roller üstlenir. Bu ikinci habercilerin düzeyleri, fosfodiesteraz (PDE) enzim ailesi tarafından kontrollü şekilde hidrolize edilerek düzenlenir. PDE enzimleri, spesifik izoformlara sahip olup hem cAMP hem de cGMP üzerindeki farklı etkileriyle tanımlanır (237).

Fosfodiesterazlar (PDE'ler), hücre içi ikinci haberci sistemlerin düzenlenmesinde görev alan, cAMP ve/veya cGMP'yi hidrolize ederek bu sinyallerin süresini ve yoğunluğunu kontrol eden, yapısal ve kinetik özelliklerine göre PDE1'den PDE11'e kadar sınıflandırılan on bir farklı izoenzim ailesinden oluşan bir enzimler grubudur. Fosfodiesteraz (PDE) izoenzimleri, substrat özgüllüğü ve doku dağılımı temelinde 11 ana aileye (PDE1–PDE11) ayrılmaktadır. Bunlar

arasında bazı izoenzimler yalnızca cAMP'yi (örneğin PDE4, PDE7, PDE8), bazıları yalnızca cGMP'yi (örneğin PDE5, PDE6, PDE9), bazıları ise her iki ikinci haberciyi birden hidrolize etme yeteneğine sahiptir (örneğin PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11). Her izoenzim ailesi, kendine özgü kinetik özellikler, inhibitör duyarlılığı ve hücrel lokalizasyon gösterir. Bu çeşitlilik, PDE'lerin farklı fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde spesifik roller üstlenmesini mümkün kılar (238).

Yang ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, fosfodiesteraz (PDE) enzimlerinin fibrozis patogenezindeki yerini açıklığa kavuşturmak amacıyla kapsamlı analizler yapılmıştır. Özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) modelinde yürütülen deneysel çalışmalarda, PDE inhibitörlerinin antifibrotik etkileri dikkat çekici düzeyde ortaya konmuştur. Hücre içi cAMP ve cGMP düzeylerini düzenleyen PDE izoenzimlerinin, fibroblastların proliferasyonu, myofibroblast fenotipine dönüşümü ve kollajen üretimi gibi fibroze yol açan temel biyolojik süreçlerde etkin rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmada PDE1, PDE3, PDE4, PDE5, PDE7 ve PDE8 alt gruplarının farklı hücrel yollar aracılığıyla fibrotik yanıtı katkı sunduğu belirtilmiş; özellikle PDE4B spesifik inhibitörü BI1015550'nin, TGF- β ile indüklenen fibrotik gen ekspresyonunu ve epitel-mezenkimal geçişi önemli ölçüde baskıladığı rapor edilmiştir. Ayrıca hem cAMP hem de cGMP metabolizmasında görevli olan PDE1 ve PDE3 izoformlarının geniş spektrumlu inhibitörlerle hedeflenmesinin, antifibrotik etkinliğin artırılmasında potansiyel taşıdığı ifade edilmiştir(239).

Valente ve arkadaşlarının çalışmasında, fosfodiesteraz (PDE) inhibitörlerinin Peyronie hastalığının patogenezinde etkisi detaylı biçimde incelenmiştir. Araştırmada, hem insan hem de sıçan tunika albuginea dokularında PDE4 ve PDE5 izoformlarının (özellikle PDE5A-3, PDE4A, PDE4B ve PDE4D) ekspresyonu gösterilmiş ve bu enzimlerin hastalığın fibrotik sürecinde aktif rol oynadığı belirtilmiştir. PDE inhibitörleri olan pentoksifilin (non-selektif PDE inhibitörü) ve sildenafilin (PDE5 inhibitörü), fibroblastların myofibroblast dönüşümünü ve kollajen tip I sentezini baskılamış; aynı zamanda α -düz kas aktin (α -SMA) ekspresyonunu azaltarak hücrelerde apoptozu artırmıştır. Hayvan modellerinde uygulanan bu tedaviler, fibrotik plak boyutunu anlamlı ölçüde küçültmüş ve kollajen birikimini azaltmıştır. Bu etkiler, artan hücre içi cAMP ve cGMP düzeyleri üzerinden antifibrotik mekanizmaların aktive edilmesiyle açıklanmıştır (240).

Harding ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, Peyronie hastalığına (PH) özgü tunika albuginea fibroblastlarında fosfodiesteraz (PDE) izoenzim ekspresyon profili incelenmiştir. Çalışma kapsamında PDE1A, PDE1C, PDE4, PDE5A, PDE7B ve PDE8B izoformlarının hem mRNA hem de protein düzeylerinde ifade edildiği gösterilmiştir. TGF- β 1 ile indüklenen fibroblastların myofibroblast dönüşüm süreci, bu PDE izoformlarına özgü inhibitörler aracılığıyla doza bağımlı şekilde inhibe edilmiştir. Özellikle PDE1 inhibitörü ITI-214 ve PDE4 inhibitörleri olan roflumilast ile roflumilast N-oksit, fibroblast dönüşümünü en etkin şekilde engelleyen ajanlar olarak belirlenmiştir. Ayrıca, bu inhibitörlerin hücre içi cAMP düzeyini artırdığı, ancak cGMP üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular, insan tunika albuginea fibroblastlarında PDE1, PDE4, PDE7 ve PDE8 izoformlarının ilk kez tanımlandığını ortaya koymakta ve özellikle PDE1 ve PDE4'ün, PH'ye eşlik eden fibrotik süreçlerde önemli düzenleyici enzimler olabileceğini düşündürmektedir (241).

Her ne kadar mevcut literatürde PDE3B izoformu doğrudan incelenmemiş olsa da, hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize edebilme özelliği ile dikkat çeken bu izoformun, fibroblast proliferasyonu, myofibroblast dönüşümü ve ECM birikimi gibi fibrotik süreçlerde merkezi rol oynadığı bilinmektedir. PDE1 ve PDE4 gibi diğer izoenzimlerin Peyronie hastalığına özgü tunika albuginea fibroblastlarında artmış ekspresyon gösterdiği ve inhibitörlerinin antifibrotik yanıt oluşturduğu bulguları göz önüne alındığında, PDE3B'nin de benzer mekanizmalarla hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği; dolayısıyla, PDE3B'nin hedeflenmesinin fibrozisi baskılayıcı potansiyel taşıdığı ileri sürülebilir. Bu bağlamda, PDE3B izoformunun ekspresyon profili ve fonksiyonel etkilerinin Peyronie hastalığı modellerinde deneysel olarak araştırılması, yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

6. VARILAN SONUÇ

Çalışmamız, Peyronie hastalığının (PH) klinik olarak fibrotik plak oluşumu ile tanımlanmasına karşın, etiyopatogenezinin çoklu sinyal iletim yollarında meydana gelen moleküler düzeydeki bozulmalarla şekillenen karmaşık biyolojik mekanizmalar tarafından yönetildiğini ortaya koymaktadır. Bu gözlem, fibrotik ve multifaktöriyel hastalıkların anlaşılmasında ortaya çıkan paradigma değişimini yansıtmakta olup, tedavi etkinliğinin yalnızca morfolojik bulgulara değil, hastalığa özgü moleküler anomalilere dayalı yaklaşımlarla anlamlı ölçüde artırılabilirliği yönündeki bilimsel eğilimle uyumludur.

Periferik kan örneklerinde kapsamlı genetik analizler sonucunda, hastalığın kalıtsal yatkınlığını destekler nitelikteki germline patojenik varyantlar tanımlanmıştır. Bu bulgular, PH'nin yalnızca lokalize somatik olaylarla açıklanabileceği yönündeki geleneksel görüşün aksine, hastalık patogenezinde sistemik ve konstitüsyonel genetik faktörlerin belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Tespit edilen bu germline varyantlar, Peyronie hastalığının altında yatan biyolojik temelin yalnızca edinilmiş ya da travmaya bağlı süreçlerle sınırlı olmadığını, kalıtsal moleküler hassasiyete dayanan bir patofizyolojik zemin üzerinde yeniden sınıflandırılması gerektiğini desteklemektedir.

Çalışma kohortumuzda yer alan etkilenen bireylerin birinci derece akrabalarında, aynı patojenik varyantların asemptomatik bireylerde de saptanmış olması, dikkat çekici ve biyolojik olarak anlamlı bir bulgudur. Bu varyantlar, yaşları 20 ile 30 arasında değişen bireylerde tespit edilmiş olup, bu yaş aralığı Peyronie hastalığının bilinen klinik başlangıç yaşının belirgin biçimde altındadır. Dolayısıyla, bu bireylerin asemptomatik olması, varyantların yaşa bağlı penetrans göstermesiyle açıklanabilir. Bu durum, söz konusu bireylerde prospektif ve uzunlamasına klinik ve moleküler izlem yapılmasının önemini ortaya koymakta; hastalığın doğal seyri, genotip-fenotip korelasyonları ve bu varyantların ekspresivite düzeyleri hakkında daha derinlemesine bilgiler elde edilmesini mümkün kılacak potansiyel bir fırsat sunmaktadır.

Buna karşılık, aynı genetik varyantların, 60 yaş ve üzerindeki semptomatik bireylerde, açıkça tanımlanabilen fibrotik bulgular eşliğinde saptanması; bu varyantların hastalık fenotipiyle ko-segregasyon gösterdiğine ve fonksiyonel açıdan yüksek olasılıkla patojenik olduklarına

ilişkin güçlü bir genetik kanıt oluşturmaktadır. Bu bulgular, Peyronie hastalığının sadece lokalize somatik olaylarla değil, aynı zamanda kalıtsal moleküler hassasiyetle ilişkili sistemik bir genetik zemin üzerinden şekillenebileceğine dair hipotezi desteklemektedir.

Bu çalışmada elde edilen yeni ve bilgi değeri yüksek gözlemlere rağmen, çalışmanın çeşitli sınırlılıkları bulunduğu göz ardı edilmemelidir. En başta gelen sınırlayıcı unsur, doku örneklerinin incelenememiş olmasıdır. Bu durum, tanımlanan genetik varyantların transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve translasyonel düzeydeki işlevsel sonuçlarının derinlemesine analizine yönelik deneysel yaklaşımların uygulanmasını kısıtlamıştır.

Buna ek olarak, varyantların yaşları heterojen olan bireylerde saptanmış olması — ki bu bireylerin önemli bir kısmı Peyronie hastalığının tipik olarak ortaya çıktığı kritik yaş aralığına henüz ulaşmamıştır — mevcut veriler ışığında kesin genotip-fenotip korelasyonlarının kurulmasını güçleştirmektedir. Bu sınırlılıklar, hastalık penetransının değerlendirilmesinde zamana bağlı faktörlerin belirleyici rolünü vurgulamakta ve genetik risk analizlerinde yaşa göre katmanlandırılmış, dinamik bir yaklaşımın benimsenmesinin gerekliliğine işaret etmektedir.

Ek olarak, hayvan modelleri tarihsel olarak fibrotik hastalıkların mekanistik düzeyde incelenmesine olanak tanıyan önemli bir araştırma platformu sunmuş olsa da, bu modellerin Peyronie hastalığını (PH) temsil etmedeki yeterliliği doğası gereği sınırlıdır. İnsanlar ile sık kullanılan model organizmalar — özellikle fare ve sıçanlar — arasında penil anatomi ve cinsel fonksiyon bakımından mevcut olan belirgin anatomik ve fizyolojik farklılıklar, bu modellerin translasyonel geçerliliğini ciddi şekilde kısıtlamaktadır. Bu durum, PH'ye özgü patofizyolojik süreçlerin aydınlatılması açısından insan temelli araştırma platformlarının geliştirilmesi gerekliliğini açık biçimde ortaya koymaktadır.

Bu alandaki ilerlemenin sürdürülebilmesi için, gelecekteki çalışmaların daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, etnik açıdan çeşitli ve uzunlamasına takip edilen hasta kohortlarını içerecek şekilde tasarlanması gerekmektedir. Özellikle genetik varyant taşıdığı halde klinik olarak asemptomatik bireylerin dahil edilmesine öncelik verilmelidir. Bu tür kohortlar, Peyronie hastalığıyla ilişkili genetik varyantların yaşa bağlı penetransının ve bireyler arası değişkenliğinin ortaya konmasında temel bir rol oynayacaktır.

Ayrıca, fonksiyonel doğrulama çalışmalarının kapsamı genişletilmeli ve özellikle hasta kaynaklı in vitro modeller üzerine odaklanılmalıdır. Uyarılmış pluripotent kök hücreler veya organoid sistemleri gibi yaklaşımlar, varyanta özgü mekanizmaların insan fizyolojisini yakından yansıtan bir bağlamda anlaşılmasına olanak sağlayabilecek umut verici araçlar sunmaktadır.

Son olarak, Peyronie hastalığının genomik temellerinin daha geniş kapsamda araştırılması amacıyla tüm ekzom ve tüm genom dizileme yaklaşımlarının kullanılması, hem tekrarlayan hem de nadir görülen bireye özgü varyantların ortaya çıkarılmasını mümkün kılabilir. Bu sayede, hastalık gelişiminde merkezi rol oynayan örtüşen moleküler yollar tanımlanabilir. Elde edilecek bu bilgiler, bireyin moleküler hastalık mimarisine özgü olarak tasarlanmış hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılarak, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının Peyronie hastalığına uyarlanmasına olanak sağlayacak ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sunacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebreton T, Levine L, et al. Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2004;1(1):110-5.
2. 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.
3. Del Carlo M, Cole AA, Levine LA. Differential calcium independent regulation of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases by interleukin-1beta and transforming growth factor-beta in Peyronie's plaque fibroblasts. *J Urol.* 2008;179(6):2447-55.
4. Mateus M, Ilg MM, Stebbins WJ, Christopher N, Muneer A, Ralph DJ, et al. Understanding the Role of Adenosine Receptors in the Myofibroblast Transformation in Peyronie's Disease. *J Sex Med.* 2018;15(7):947-57.
5. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):379-83.
6. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995;75(1):191-236.
7. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Natali M, Gareri P, Spera G. Endothelial dysfunction and erectile dysfunction in the aging man. *Int J Urol.* 2010;17(1):38-47.
8. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol.* 1987;137(5):829-36.
9. Traish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med.* 2005;2(6):759-70.
10. Burnett AL. Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response. *Int J Impot Res.* 2004;16 Suppl 1:S15-9.
11. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2(6):291-7.
12. Gelbard MK, Walsh R, Kaufman JJ. Collagenase for Peyronie's disease experimental studies. *Urol Res.* 1982;10(3):135-40.
13. Rosenbloom J, Castro SV, Jimenez SA. Narrative review: fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies. *Ann Intern Med.* 2010;152(3):159-66.
14. Somers KD, Dawson DM. Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J Urol.* 1997;157(1):311-5.
15. 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):1007-9.
16. El-Sakka AI. Prevalence of Peyronie's disease among patients with erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2006;49(3):564-9.
17. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol.* 2006;175(6):2115-8; discussion 8.
18. Ziegelmann MJ, Bajic P, Levine LA. Peyronie's disease: Contemporary evaluation and management. *Int J Urol.* 2020;27(6):504-16.

19. Pryor JP, Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):414-7.
20. Haag SM, Hauck EW, Szardening-Kirchner C, Diemer T, Cha ES, Weidner W, et al. Alterations in the transforming growth factor (TGF)-beta pathway as a potential factor in the pathogenesis of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2007;51(1):255-61.
21. Nugteren HM, Nijman JM, de Jong IJ, van Driel MF. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res.* 2011;23(4):142-5.
22. Herati AS, Pastuszak AW. The Genetic Basis of Peyronie Disease: A Review. *Sex Med Rev.* 2016;4(1):85-94.
23. Gueneri S, Stioui S, Mantovani F, Austoni E, Simoni G. Multiple clonal chromosome abnormalities in Peyronie's disease. *Cancer Genet Cytogenet.* 1991;52(2):181-5.
24. Patel DP, Christensen MB, Hotaling JM, Pastuszak AW. Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease: Genetic Diseases? *Eur Urol Focus.* 2020;6(3):572-4.
25. Gelbard MK, Rosenbloom J. Fibroproliferative disorders and diabetes: Understanding the pathophysiologic relationship between Peyronie's disease, Dupuytren disease and diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(2):e00195.
26. Mulhall JP, Nicholson B, Pierpaoli S, Lubrano T, Shankey TV. Chromosomal instability is demonstrated by fibroblasts derived from the tunika of men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2004;16(3):288-93.
27. Dolmans GH, Werker PM, de Jong IJ, Nijman RJ, LifeLines Cohort S, Wijmenga C, et al. WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2012;9(5):1430-4.
28. Hauck EW, Hauptmann A, Weidner W, Bein G, Hackstein H. Prospective analysis of HLA classes I and II antigen frequency in patients with Peyronie's disease. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1443-6.
29. Chi J, Bi W, Lou K, Ma J, Wu J, Cui Y. Research advances in Peyronie's disease: a comprehensive review on genomics, pathways, phenotypic manifestation, and therapeutic targets. *Sex Med Rev.* 2024;12(3):477-90.
30. Hauck EW, Hauptmann A, Haag SM, Bohnert A, Weidner W, Bein G, et al. Alpha-1-antitrypsin levels and genetic variation of the alpha-1-antitrypsin gene in Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2004;46(5):623-8; discussion 8.
31. Milenkovic U, Boeckx B, Lambrechts D, Janky R, Hatzichristodoulou G, van Renterghem K, et al. Single-cell Transcriptomics Uncover a Novel Role of Myeloid Cells and T-lymphocytes in the Fibrotic Microenvironment in Peyronie's Disease. *Eur Urol Focus.* 2022;8(3):814-28.
32. Mohede DCJ, de Jong IJ, Bank RA, van Driel MF. Verteporfin as a Medical Treatment in Peyronie's Disease. *Sex Med.* 2018;6(4):302-8.
33. Ten Dam EPM, van Driel MF, de Jong IJ, Werker PMN, Bank RA. Glimpses into the molecular pathogenesis of Peyronie's disease. *Aging Male.* 2020;23(5):962-70.
34. Dullea A, Efimenko I, Firdaus F, Griswold A, Arora H, Masterson T, et al. Whole-Genome Sequencing Identifies Novel Heterozygous Mutation in ALMS1 in Three Men With Both Peyronie's and Dupuytren's Disease. *Urology.* 2022;166:76-8.

35. Yang Q, Chen W, Han D, Zhang C, Xie Y, Sun X, et al. Intratunikal 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.
36. Mitsui Y, Kobayashi H, Yamabe F, Nakajima K, Nagao K. ABO Blood Type and Risk of Peyronie's Disease in Japanese Males. *World J Mens Health*. 2022;40(3):509-16.
37. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF-beta and the TGF-beta Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5).
38. Shi M, Zhu J, Wang R, Chen X, Mi L, Walz T, et al. Latent TGF-beta structure and activation. *Nature*. 2011;474(7351):343-9.
39. Jiang HS, Zhu LL, Zhang Z, Chen H, Chen Y, Dai YT. Estradiol attenuates the TGF-beta1-induced conversion of primary TAFs into myofibroblasts and inhibits collagen production and myofibroblast contraction by modulating the Smad and Rho/ROCK signaling pathways. *Int J Mol Med*. 2015;36(3):801-7.
40. Choi MJ, Song KM, Park JM, Kwon MH, Kwon KD, Park SH, et al. Effect of SMAD7 gene overexpression on TGF-beta1-induced profibrotic responses in fibroblasts derived from Peyronie's plaque. *Asian J Androl*. 2015;17(3):487-92.
41. Searl T, Ohlander S, McVary KT, Podlasek CA. Pathway Enrichment Analysis of Microarray Data From Human Penis of Diabetic and Peyronie's Patients, in Comparison With Diabetic Rat Erectile Dysfunction Models. *J Sex Med*. 2022;19(1):37-53.
42. Hu L, Ding M, He W. Emerging Therapeutic Strategies for Attenuating Tubular EMT and Kidney Fibrosis by Targeting Wnt/beta-Catenin Signaling. *Front Pharmacol*. 2021;12:830340.
43. Lam AP, Gottardi CJ. beta-catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(6):562-7.
44. Winston JT, Strack P, Beer-Romero P, Chu CY, Elledge SJ, Harper JW. The SCFbeta-TRCP-ubiquitin ligase complex associates specifically with phosphorylated destruction motifs in IkappaBalpha and beta-catenin and stimulates IkappaBalpha ubiquitination in vitro. *Genes Dev*. 1999;13(3):270-83.
45. Liu L, Chen G, Chen T, Shi W, Hu H, Song K, et al. si-SNHG5-FOXF2 inhibits TGF-beta1-induced fibrosis in human primary endometrial stromal cells by the Wnt/beta-catenin signalling pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):479.
46. Vallee A, Lecarpentier Y. Crosstalk Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and the Canonical WNT/beta-Catenin Pathway in Chronic Inflammation and Oxidative Stress During Carcinogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:745.
47. Zou X, Tang XY, Qu ZY, Sun ZW, Ji CF, Li YJ, et al. Targeting the PDGF/PDGFR signaling pathway for cancer therapy: A review. *Int J Biol Macromol*. 2022;202:539-57.
48. Liu C, He L, Wang J, Wang Q, Sun C, Li Y, et al. Anti-angiogenic effect of Shikonin in rheumatoid arthritis by downregulating PI3K/AKT and MAPKs signaling pathways. *J Ethnopharmacol*. 2020;260:113039.
49. Mulhall JP, Branch J, Lubrano T, Shankey TV. Radiation increases fibrogenic cytokine expression by Peyronie's disease fibroblasts. *J Urol*. 2003;170(1):281-4.

50. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103-15.
51. Paulis G, Romano G, Paulis L, Barletta D. Recent Pathophysiological Aspects of Peyronie's Disease: Role of Free Radicals, Rationale, and Therapeutic Implications for Antioxidant Treatment-Literature Review. *Adv Urol.* 2017;2017:4653512.
52. Yao Q, Wu X, Tao C, Gong W, Chen M, Qu M, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):56.
53. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet.* 2002;70(4):829-44.
54. Karakus S, Musicki B, Burnett AL. Phosphodiesterase type 5 in men with vasculogenic and post-radical prostatectomy erectile dysfunction: is there a molecular difference? *BJU Int.* 2018;122(6):1066-74.
55. Cui Y, Chen L, Wang X, Yu L, Wu J. Identifying hub genes, key pathways and key immune-related genes in Peyronie's disease by integrated bioinformatic analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1019358.
56. Smith JF, Walsh TJ, Lue TF. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res.* 2008;20(5):445-59.
57. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;342(24):1802-13.
58. Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol.* 1990;144(6):1376-9.
59. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(2):379-400.
60. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int.* 2001;87(9):838-45.
61. 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.
62. Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M, Hellstrom W, Guhring P, Mulhall JP. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2008;5(8):1985-90.
63. Chung E, Clendinning E, Lessard L, Brock G. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2011;8(2):594-600.
64. Tal R, Heck M, Teloken P, Siegrist T, Nelson CJ, Mulhall JP. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors. *J Sex Med.* 2010;7(3):1254-61.
65. Anafarta K, Beduk Y, Uluoglu O, Aydos K, Baltaci S. The significance of histopathological changes of the normal tunika albuginea in Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol.* 1994;26(1):71-7.
66. Bitsch M, Kromann-Andersen B, Schou J, Sjontoft E. The elasticity and the tensile strength of tunika albuginea of the corpora cavernosa. *J Urol.* 1990;143(3):642-5.
67. 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.

68. Levine LA, Lenting EL. A surgical algorithm for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*. 1997;158(6):2149-52.
69. McCauley JF, Dean RC. Diagnostic utility of penile ultrasound in Peyronie's disease. *World J Urol*. 2020;38(2):263-8.
70. Parmar M, Masterson JM, Masterson TA, 3rd. The role of imaging in the diagnosis and management of Peyronie's disease. *Curr Opin Urol*. 2020;30(3):283-9.
71. Gholami SS, Gonzalez-Cadavid NF, Lin CS, Rajfer J, Lue TF. Peyronie's disease: a review. *J Urol*. 2003;169(4):1234-41.
72. Mesquita FC, Barros R, Lima TFN, Velasquez D, Favorito LA, Pozzi E, et al. Evidence of restorative therapies in the treatment of Peyronie disease: A narrative review. *Int Braz J Urol*. 2024;50(6):703-13.
73. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, McMahon CG, Smith T, Tursi J, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol*. 2013;190(1):199-207.
74. Bakr AM, El-Sakka AI. Extracorporeal Shockwave Therapy in Peyronie's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2021;18(10):1705-14.
75. Levine LA, Larsen SM. Surgery for Peyronie's disease. *Asian J Androl*. 2013;15(1):27-34.
76. Belkadi A, Bolze A, Itan Y, Cobat A, Vincent QB, Antipenko A, et al. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):5473-8.
77. Jelin AC, Vora N. Whole Exome Sequencing: Applications in Prenatal Genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(1):69-81.
78. Sharifi S, Dursun M, Palanduz S, Sahin A, Kadioglu A. A Novel ADRA1A Missence Variant (c.939G > T) in Two Related Patients with Anejaculation: Case Report. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2024.
79. Sharifi S, Dursun M, Sahin A, Turan S, Altun A, Ozcan O, et al. Genetic insights into non-obstructive azoospermia: Implications for diagnosis and TESE outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42(4):1223-37.
80. Bomba L, Walter K, Guo Q, Surendran P, Kundu K, Nongmaithem S, et al. Whole-exome sequencing identifies rare genetic variants associated with human plasma metabolites. *Am J Hum Genet*. 2022;109(6):1038-54.
81. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009;25(14):1754-60.
82. Garrison E, Marth G. Haplotype-based variant detection from short-read sequencing. *arXiv preprint arXiv:12073907*. 2012.
83. McLaren W, Gil L, Hunt SE, Riat HS, Ritchie GR, Thormann A, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol*. 2016;17(1):122.
84. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the

American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.

85. Babadi M, Fu JM, Lee SK, Smirnov AN, Gauthier LD, Walker M, et al. GATK-gCNV enables the discovery of rare copy number variants from exome sequencing data. *Nat Genet*. 2023;55(9):1589-97.

86. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. *Transl Androl Urol*. 2016;5(3):280-9.

87. Sullivan J, Moskovic D, Nelson C, Levine L, Mulhall J. Peyronie's disease: urologist's knowledge base and practice patterns. *Andrology*. 2015;3(2):260-4.

88. Mulhall JP. Expanding the paradigm for plaque development in Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2003;15 Suppl 5:S93-102.

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

90. Bias WB, Nyberg LM, Jr., Hochberg MC, Walsh PC. Peyronie's disease: a newly recognized autosomal-dominant trait. *Am J Med Genet*. 1982;12(2):227-35.

91. Rompel R, Mueller-Eckhardt G, Schroeder-Printzen I, Weidner W. HLA antigens in Peyronie's disease. *Urol Int*. 1994;52(1):34-7.

92. Leffell MS, Devine CJ, Jr., Horton CE, Somers KD, Dawson D, Vande Berg JS, et al. Non-association of Peyronie's disease with HLA B7 cross-reactive antigens. *J Urol*. 1982;127(6):1223-4.

93. Hauck EW, Hauptmann A, Schmelz HU, Bein G, Weidner W, Hackstein H. Prospective analysis of single nucleotide polymorphisms of the transforming growth factor beta-1 gene in Peyronie's disease. *J Urol*. 2003;169(1):369-72.

94. Yuri P, Gunadi, Lestari RP, Fardilla FP, Setyaningsih WAW, Arfian N, et al. The impact of COL1A1 and COL6A1 expression on hypospadias and penile curvature severity. *BMC Urol*. 2020;20(1):189.

95. Bivalacqua TJ, Champion HC, Hellstrom WJ. Implications of nitric oxide synthase isoforms in the pathophysiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2002;14(5):345-52.

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

97. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*. 2004;84(3):731-65.

98. Xie QW, Kashiwabara Y, Nathan C. Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1994;269(7):4705-8.

99. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Tetrahydrobiopterin-dependent formation of nitrite and nitrate in murine fibroblasts. *J Exp Med*. 1990;172(6):1599-607.

100. Stuehr DJ, Marletta MA. Induction of nitrite/nitrate synthesis in murine macrophages by BCG infection, lymphokines, or interferon-gamma. *J Immunol*. 1987;139(2):518-25.

101. Stallmeyer B, Kampfer H, Kolb N, Pfeilschifter J, Frank S. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. *J Invest Dermatol*. 1999;113(6):1090-8.

102. Cao M, Westerhausen-Larson A, Niyibizi C, Kavalkovich K, Georgescu HI, Rizzo CF, et al. Nitric oxide inhibits the synthesis of type-II collagen without altering Col2A1 mRNA abundance: prolyl hydroxylase as a possible target. *Biochem J.* 1997;324 (Pt 1)(Pt 1):305-10.
103. Shukla A, Rasik AM, Shankar R. Nitric oxide inhibits wounds collagen synthesis. *Mol Cell Biochem.* 1999;200(1-2):27-33.
104. Thornton FJ, Schaffer MR, Witte MB, Moldawer LL, MacKay SL, Abouhamze A, et al. Enhanced collagen accumulation following direct transfection of the inducible nitric oxide synthase gene in cutaneous wounds. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;246(3):654-9.
105. Szabo C, Virag L, Cuzzocrea S, Scott GS, Hake P, O'Connor MP, et al. Protection against peroxynitrite-induced fibroblast injury and arthritis development by inhibition of poly(ADP-ribose) synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(7):3867-72.
106. Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R, Klahr S. Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(10):2202-12.
107. Casini A, Ceni E, Salzano R, Biondi P, Parola M, Galli A, et al. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide. *Hepatology.* 1997;25(2):361-7.
108. Niu XL, Yang X, Hoshiai K, Tanaka K, Sawamura S, Koga Y, et al. Inducible nitric oxide synthase deficiency does not affect the susceptibility of mice to atherosclerosis but increases collagen content in lesions. *Circulation.* 2001;103(8):1115-20.
109. Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, Razmjouei K, Fogarty J, Hampel N, et al. Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology.* 1997;50(6):1016-26.
110. 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.
111. El-Sakka AI, Selph CA, Yen TS, Dahiya R, Lue TF. The effect of surgical trauma on rat tunica albuginea. *J Urol.* 1998;159(5):1700-7.
112. Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, Vohra Y, Sikka SC, Champion HC, et al. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol.* 2000;163(6):1992-8.
113. 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.
114. Rajasekaran M, Hellstrom WJ, Sikka SC. Nitric oxide induces oxidative stress and mediates cytotoxicity to human cavernosal cells in culture. *J Androl.* 2001;22(1):34-9.
115. Lopez BL, Liu GL, Christopher TA, Ma XL. Peroxynitrite, the product of nitric oxide and superoxide, causes myocardial injury in the isolated perfused rat heart. *Coron Artery Dis.* 1997;8(3-4):149-53.
116. Lin KT, Xue JY, Sun FF, Wong PY. Reactive oxygen species participate in peroxynitrite-induced apoptosis in HL-60 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;230(1):115-9.

117. Davila HH, Magee TR, Vernet D, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Gene transfer of inducible nitric oxide synthase complementary DNA regresses the fibrotic plaque in an animal model of Peyronie's disease. *Biol Reprod*. 2004;71(5):1568-77.
118. Ferrini MG, Rivera S, Moon J, Vernet D, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. The genetic inactivation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) intensifies fibrosis and oxidative stress in the penile corpora cavernosa in type 1 diabetes. *J Sex Med*. 2010;7(9):3033-44.
119. Ferrini MG, Vernet D, Magee TR, Shahed A, Qian A, Rajfer J, et al. Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide*. 2002;6(3):283-94.
120. Geng Q, Wang F, Han Q, Chen SF, Ouyang B, Li Z, et al. Antioxidant Mechanism of Xiaojin Pill () for Treatment of Peyronie's Disease in Rats Based on Matrix Metalloproteinases. *Chin J Integr Med*. 2019;25(9):671-6.
121. Wiborg MH, Kroijer R, Laursen BS, Lund L. Effects of therapy in experimental models of Peyronie's disease: a scoping review. *Sex Med*. 2024;12(6):qfae088.
122. Prabhakara KS, Ganapathy K, Islam KN, Thyagarajan HM, Tiwari KK, Parimi RL, et al. Uncovering Novel Protein Partners of Inducible Nitric Oxide Synthase in Human Testis. *Biomolecules*. 2024;14(4).
123. Triggle CR, Ding H. A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(3):102-15.
124. Jiang W, Xiong L, Bin Y, Li W, Zhang J, Zhou Q, et al. Hyperhomocysteinaemia in rats is associated with erectile dysfunction by impairing endothelial nitric oxide synthase activity. *Sci Rep*. 2016;6:26647.
125. Zhang J, Wang YB, Ma CG, Liu T, Li WR, Gong YQ, et al. Icarisid II, a PDE5 inhibitor from *Epimedium wanshanense*, increases cellular cGMP by enhancing NOS in diabetic ED rats corpus cavernosum tissue. *Andrologia*. 2012;44 Suppl 1:87-93.
126. El-Sakka AI. Reversion of penile fibrosis: Current information and a new horizon. *Arab J Urol*. 2011;9(1):49-55.
127. Giagulli VA, Lisco G, De Tullio A, Guastamacchia E, Triggiani V, Jirillo E. The pathogenic role of the immune system in erectile dysfunction and Peyronie's disease: focusing on immunopathophysiology and potential therapeutic strategies. *Sex Med Rev*. 2024;12(2):210-20.
128. Song YS, Lee HJ, Park IH, Kim WK, Ku JH, Kim SU. Potential differentiation of human mesenchymal stem cell transplanted in rat corpus cavernosum toward endothelial or smooth muscle cells. *Int J Impot Res*. 2007;19(4):378-85.
129. Zhang LW, Piao S, Choi MJ, Shin HY, Jin HR, Kim WJ, et al. Role of increased penile expression of transforming growth factor-beta1 and activation of the Smad signaling pathway in erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sex Med*. 2008;5(10):2318-29.
130. Ozbek E, Tasci AI, Ilbey YO, Simsek A, Somay A, Metin G. The effect of regular exercise on penile nitric oxide synthase expression in rats. *Int J Androl*. 2010;33(4):623-8.
131. Yao HX, Ma FZ, Tan YY, Liu LY. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of erectile dysfunction: An updated meta-analysis of genetic association studies. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):141-8.

132. Gao L, Zhao Z, Guo F, Liu Y, Guo J, Zhao Y, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms with an increased risk of erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2017;19(3):330-7.
133. Hinck AP, Mueller TD, Springer TA. Structural Biology and Evolution of the TGF-beta Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(12).
134. Voisin A, Damon-Soubeyrand C, Bravard S, Saez F, Drevet JR, Guiton R. Differential expression and localisation of TGF-beta isoforms and receptors in the murine epididymis. *Sci Rep.* 2020;10(1):995.
135. Hata A, Chen YG. TGF-beta Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(9).
136. Lebrun JJ. The Dual Role of TGFbeta in Human Cancer: From Tumor Suppression to Cancer Metastasis. *ISRN Mol Biol.* 2012;2012:381428.
137. Chi J, Bi W, Lou K, Ma J, Wu J, Cui Y. Research advances in Peyronie's disease: a comprehensive review on genomics, pathways, phenotypic manifestation, and therapeutic targets. *Sexual Medicine Reviews.* 2024;12(3):477-90.
138. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF-beta: From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(6).
139. Hariyanto NI, Yo EC, Wanandi SI. Regulation and Signaling of TGF-beta Autoinduction. *Int J Mol Cell Med.* 2021;10(4):234-47.
140. Syed V. TGF-beta Signaling in Cancer. *J Cell Biochem.* 2016;117(6):1279-87.
141. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-beta Signaling. *Biomolecules.* 2020;10(3).
142. Kelley J, Kovacs EJ, Nicholson K, Fabisiak JP. Transforming growth factor-beta production by lung macrophages and fibroblasts. *Chest.* 1991;99(3 Suppl):85S-6S.
143. Anscher MS, Crocker IR, Jirtle RL. Transforming growth factor-beta 1 expression in irradiated liver. *Radiat Res.* 1990;122(1):77-85.
144. Milani S, Herbst H, Schuppan D, Stein H, Surrenti C. Transforming growth factors beta 1 and beta 2 are differentially expressed in fibrotic liver disease. *Am J Pathol.* 1991;139(6):1221-9.
145. 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.
146. Piao S, Ryu JK, Shin HY, Zhang L, Song SU, Han JY, et al. Repeated intratunical injection of adenovirus expressing transforming growth factor-beta1 in a rat induces penile curvature with tunical fibrotic plaque: a useful model for the study of Peyronie's disease. *Int J Androl.* 2008;31(3):346-53.
147. Yang X, Wu J, Cai T, Shan J, Cui Y. Kindlin-2 mediates Peyronie's disease through activation of TGF-beta/Smad signaling pathway under the presence of TGF-beta1. *Cell Signal.* 2024;121:111286.
148. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation.* 1998;66(8):1014-20.

149. Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(3):207-14.
150. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(3):221-33.
151. Zhang F, Qin F, Yuan J. Molecular Mechanisms and Current Pharmacotherapy of Peyronie's Disease: A Review. *Front Pharmacol.* 2021;12:643641.
152. Ustriyana P, Hennefarth MR, Srirangapatnam S, Jung H, Wang Y, Chen L, et al. Mineralized Peyronie's plaque has a phenotypic resemblance to bone. *Acta Biomater.* 2022;140:457-66.
153. Sahin A, Babayev H, Cirigliano L, Preto M, Falcone M, Altintas E, et al. Unveiling the molecular Hallmarks of Peyronie's disease: a comprehensive narrative review. *Int J Impot Res.* 2024;36(8):801-8.
154. Prihadi JC, Sugandi S, Siregar NC, Soejono G, Harahap A. Imbalance in extracellular matrix degradation in urethral stricture. *Res Rep Urol.* 2018;10:227-32.
155. Milenkovic U, Ilg MM, Cellek S, Albersen M. Pathophysiology and Future Therapeutic Perspectives for Resolving Fibrosis in Peyronie's Disease. *Sex Med Rev.* 2019;7(4):679-89.
156. Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68-69:452-62.
157. Drummond AH, Beckett P, Brown PD, Bone EA, Davidson AH, Galloway WA, et al. Preclinical and clinical studies of MMP inhibitors in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:228-35.
158. Brown PD. Ongoing trials with matrix metalloproteinase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9(9):2167-77.
159. Monovich LG, Tommasi RA, Fujimoto RA, Blancuzzi V, Clark K, Cornell WD, et al. Discovery of potent, selective, and orally active carboxylic acid based inhibitors of matrix metalloproteinase-13. *J Med Chem.* 2009;52(11):3523-38.
160. Hutchinson JW, Tierney GM, Parsons SL, Davis TR. Dupuytren's disease and frozen shoulder induced by treatment with a matrix metalloproteinase inhibitor. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(5):907-8.
161. Navarro-Ledesma S, Hamed-Hamed D, Pruimboom L. A new perspective of frozen shoulder pathology; the interplay between the brain and the immune system. *Front Physiol.* 2024;15:1248612.
162. Sampaio FJ. Comparison of gene expression profiles between Peyronie's disease and Dupuytren's contracture. *Int Braz J Urol.* 2004;30(4):349-50.
163. Wilkinson JM, Davidson RK, Swinger TE, Jones ER, Corps AN, Johnston P, et al. MMP-14 and MMP-2 are key metalloproteases in Dupuytren's disease fibroblast-mediated contraction. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(6):897-905.
164. Kular JK, Basu S, Sharma RI. The extracellular matrix: Structure, composition, age-related differences, tools for analysis and applications for tissue engineering. *J Tissue Eng.* 2014;5:2041731414557112.
165. Lin CJ, Cocciolone AJ, Wagenseil JE. Elastin, arterial mechanics, and stenosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(5):C875-C86.

166. Gallo CB, Costa WS, Furriel A, Bastos AL, Sampaio FJ. Modifications of erectile tissue components in the penis during the fetal period. *PLoS One*. 2014;9(8):e106409.
167. Urban Z, Davis EC. Cutis laxa: intersection of elastic fiber biogenesis, TGFbeta signaling, the secretory pathway and metabolism. *Matrix Biol*. 2014;33:16-22.
168. Halsey G, Sinha D, Dhital S, Wang X, Vyavahare N. Role of elastic fiber degradation in disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023;1869(5):166706.
169. Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiol Rev*. 2009;89(3):957-89.
170. Hidalgo-Tamola J, Luttrell I, Jiang X, Li D, Mecham RP, Chitaley K. Characterization of erectile function in elastin haploinsufficient mice. *J Sex Med*. 2011;8(11):3075-85.
171. Stewart S, Malto M, Sandberg L, Colburn KK. Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease. *J Urol*. 1994;152(1):105-6.
172. 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. *Br J Urol*. 1997;79(1):47-53.
173. Zhang P, Huang A, Ferruzzi J, Mecham RP, Starcher BC, Tellides G, et al. Inhibition of microRNA-29 enhances elastin levels in cells haploinsufficient for elastin and in bioengineered vessels--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):756-9.
174. Baralle FE, Giudice J. Alternative splicing as a regulator of development and tissue identity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(7):437-51.
175. Procknow SS, Kozel BA. Emerging mechanisms of elastin transcriptional regulation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323(3):C666-C77.
176. Miller JN, Pearce DA. Nonsense-mediated decay in genetic disease: friend or foe? *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014;762:52-64.
177. Millesi H, Reihnsner R, Hamilton G, Mallinger R, Menzel EJ. Biomechanical properties of normal tendons, normal palmar aponeuroses, and tissues from patients with Dupuytren's disease subjected to elastase and chondroitinase treatment. *Clin Biomech (Bristol)*. 1995;10(1):29-35.
178. Ratajczak-Wielgomas K, Gosk J, Rabczynski J, Augoff K, Podhorska-Okolow M, Gamian A, et al. Expression of MMP-2, TIMP-2, TGF-beta1, and decorin in Dupuytren's contracture. *Connect Tissue Res*. 2012;53(6):469-77.
179. Gundogdu G, Nguyen T, Namasivayam A, Starek S, Gelman J, Mauney JR. Characterization of a novel rabbit model of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2024;36(3):269-74.
180. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. 2002;110(6):673-87.
181. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(12):802-12.
182. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol*. 2007;179(6):1311-23.
183. Mulhall JP, Branch J, Lubrano T, Shankey TV. Perturbation of cell cycle regulators in Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2001;13 Suppl 5:S21-8.

184. Castiglione F, Hedlund P, Weyne E, Hakim L, Montorsi F, Bivalacqua TJ, et al. Intratunical Injection of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells Restores Collagen III/I Ratio in a Rat Model of Chronic Peyronie's Disease. *Sex Med.* 2019;7(1):94-103.
185. Yin Y, Chen Y, Xu J, Liu B, Zhao Y, Tan X, et al. Molecular and spatial signatures of human and rat corpus cavernosum physiopathological processes at single-cell resolution. *Cell Rep.* 2024;43(9):114760.
186. Luo C, Peng Y, Gu J, Li T, Wang Q, Qi X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals critical modulators of extracellular matrix of penile cavernous cells in erectile dysfunction. *Sci Rep.* 2024;14(1):5886.
187. Aumailley M, Smyth N. The role of laminins in basement membrane function. *J Anat.* 1998;193 (Pt 1)(Pt 1):1-21.
188. Aumailley M. The laminin family. *Cell Adh Migr.* 2013;7(1):48-55.
189. Liu P, Zhang D, Huang G, Xue M, Fang Y, Lu L, et al. Laminin alpha1 as a target for the treatment of epidural fibrosis by regulating fibrotic mechanisms. *Int J Mol Med.* 2023;51(1).
190. Luo H, Yan J, Zhou X. Constructing an extracellular matrix-related prognostic model for idiopathic pulmonary fibrosis based on machine learning. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):397.
191. Wagner JUG, Chavakis E, Rogg EM, Muhly-Reinholz M, Glaser SF, Gunther S, et al. Switch in Laminin beta2 to Laminin beta1 Isoforms During Aging Controls Endothelial Cell Functions-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(5):1170-7.
192. Rorabaugh BR, Mabe NW, Seeley SL, Stoops TS, Mucher KE, Ney CP, et al. Myocardial fibrosis, inflammation, and altered cardiac gene expression profiles in rats exposed to a predator-based model of posttraumatic stress disorder. *Stress.* 2020;23(2):125-35.
193. Moretti L, Stalfort J, Barker TH, Ababayehu D. The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and inflammation in scar formation. *J Biol Chem.* 2022;298(2):101530.
194. Sharip A, Kunz J. Mechanosignaling via Integrins: Pivotal Players in Liver Fibrosis Progression and Therapy. *Cells.* 2025;14(4).
195. Israeli-Rosenberg S, Manso AM, Okada H, Ross RS. Integrins and integrin-associated proteins in the cardiac myocyte. *Circ Res.* 2014;114(3):572-86.
196. Di X, Gao X, Peng L, Ai J, Jin X, Qi S, et al. Cellular mechanotransduction in health and diseases: from molecular mechanism to therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):282.
197. Kandhwal M, Behl T, Singh S, Sharma N, Arora S, Bhatia S, et al. Role of matrix metalloproteinase in wound healing. *Am J Transl Res.* 2022;14(7):4391-405.
198. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(3):119-36.
199. Qin D, Zhang GM, Xu X, Wang LY. The PI3K/Akt signaling pathway mediates the high glucose-induced expression of extracellular matrix molecules in human retinal pigment epithelial cells. *J Diabetes Res.* 2015;2015:920280.
200. Chu CQ, Quan T. Fibroblast Yap/Taz Signaling in Extracellular Matrix Homeostasis and Tissue Fibrosis. *J Clin Med.* 2024;13(12).
201. Lee CM, Cho SJ, Cho WK, Park JW, Lee JH, Choi AM, et al. Laminin alpha1 is a genetic modifier of TGF-beta1-stimulated pulmonary fibrosis. *JCI Insight.* 2018;3(18).

202. Morales-Nebreda LI, Rogel MR, Eisenberg JL, Hamill KJ, Soberanes S, Nigdelioglu R, et al. Lung-specific loss of alpha3 laminin worsens bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;52(4):503-12.
203. Liao HD, Mao Y, Ying YG. The involvement of the laminin-integrin alpha7beta1 signaling pathway in mechanical ventilation-induced pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):3961-72.
204. Evangelista-Leite D, Carreira ACO, Nishiyama MY, Gilpin SE, Miglino MA. The molecular mechanisms of extracellular matrix-derived hydrogel therapy in idiopathic pulmonary fibrosis models. *Biomaterials*. 2023;302:122338.
205. Xu T, Lu Z, Xiao Z, Liu F, Chen Y, Wang Z, et al. Myofibroblast induces hepatocyte-to-ductal metaplasia via laminin-avbeta6 integrin in liver fibrosis. *Cell Death Dis*. 2020;11(3):199.
206. Makela M, Larjava H, Pirila E, Maisi P, Salo T, Sorsa T, et al. Matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) is related to migration of keratinocytes. *Exp Cell Res*. 1999;251(1):67-78.
207. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, Komura K, Hasegawa M, Takehara K, et al. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(2):357-63.
208. Mony MP, Harmon KA, Hess R, Dorafshar AH, Shafikhani SH. An Updated Review of Hypertrophic Scarring. *Cells*. 2023;12(5).
209. Alfonso-Rodriguez CA, Garzon I, Garrido-Gomez J, Oliveira AC, Martin-Piedra MA, Scionti G, et al. Identification of histological patterns in clinically affected and unaffected palm regions in dupuytren's disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e112457.
210. Suzuki R, Sakakibara N, Ichikawa Y, Kitakado H, Ueda C, Tanaka Y, et al. Systematic Review of Clinical Characteristics and Genotype-Phenotype Correlation in LAMB2-Associated Disease. *Kidney Int Rep*. 2023;8(9):1811-21.
211. Savino W, Mendes-da-Cruz DA, Golbert DC, Riederer I, Cotta-de-Almeida V. Laminin-Mediated Interactions in Thymocyte Migration and Development. *Front Immunol*. 2015;6:579.
212. Laperle A, Hsiao C, Lampe M, Mortier J, Saha K, Palecek SP, et al. alpha-5 Laminin Synthesized by Human Pluripotent Stem Cells Promotes Self-Renewal. *Stem Cell Reports*. 2015;5(2):195-206.
213. Moore MC, Pandolfi V, McFetridge PS. Novel human-derived extracellular matrix induces in vitro and in vivo vascularization and inhibits fibrosis. *Biomaterials*. 2015;49:37-46.
214. Miner JH. Laminins and their roles in mammals. *Microsc Res Tech*. 2008;71(5):349-56.
215. Gao J, DeRouen MC, Chen CH, Nguyen M, Nguyen NT, Ido H, et al. Laminin-511 is an epithelial message promoting dermal papilla development and function during early hair morphogenesis. *Genes Dev*. 2008;22(15):2111-24.
216. Sampaolo S, Napolitano F, Tirozzi A, Reccia MG, Lombardi L, Farina O, et al. Identification of the first dominant mutation of LAMA5 gene causing a complex multisystem syndrome due to dysfunction of the extracellular matrix. *J Med Genet*. 2017;54(10):710-20.
217. Napolitano F, Di Iorio V, Di Iorio G, Melone MAB, Gianfrancesco F, Simonelli F, et al. Early posterior vitreous detachment is associated with LAMA5 dominant mutation. *Ophthalmic Genet*. 2019;40(1):39-42.

218. Liu P, Chen H, Yan L, Sun Y. Laminin alpha5 modulates fibroblast proliferation in epidural fibrosis through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2020;21(3):1491-500.
219. Sullivan CJ, Teal TH, Luttrell IP, Tran KB, Peters MA, Wessells H. Microarray analysis reveals novel gene expression changes associated with erectile dysfunction in diabetic rats. *Physiol Genomics.* 2005;23(2):192-205.
220. Satish L, LaFramboise WA, Johnson S, Vi L, Njarlangattil A, Raykha C, et al. Fibroblasts from phenotypically normal palmar fascia exhibit molecular profiles highly similar to fibroblasts from active disease in Dupuytren's Contracture. *BMC Med Genomics.* 2012;5:15.
221. Nallanthighal S, Heiserman JP, Cheon DJ. Collagen Type XI Alpha 1 (COL11A1): A Novel Biomarker and a Key Player in Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(5).
222. Dada S, Burger MC, Massij F, de Wet H, Collins M. Carpal tunnel syndrome: The role of collagen gene variants. *Gene.* 2016;587(1):53-8.
223. Zyluk A. The role of genetic factors in carpal tunnel syndrome etiology: A review. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(5):623-8.
224. Tripkovic I, Ogorevc M, Vukovic D, Saraga-Babic M, Mardesic S. Fibrosis-Associated Signaling Molecules Are Differentially Expressed in Palmar Connective Tissues of Patients with Carpal Tunnel Syndrome and Dupuytren's Disease. *Biomedicines.* 2022;10(12).
225. Shindel AW, Sweet G, Thieu W, Durbin-Johnson B, Rothschild J, Szabo R. Prevalence of Peyronie's Disease-Like Symptoms in Men Presenting With Dupuytren Contractures. *Sex Med.* 2017;5(3):e135-e41.
226. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):a004978.
227. Ouyang Y, Chen S, Tu Y, Wan T, Fan H, Sun G. Exploring the potential relationship between frozen shoulder and Dupuytren's disease through bioinformatics analysis and machine learning. *Front Immunol.* 2023;14:1230027.
228. Hsu GL, Brock G, von Heyden B, Nunes L, Lue TF, Tanagho EA. The distribution of elastic fibrous elements within the human penis. *Br J Urol.* 1994;73(5):566-71.
229. Goulas A, Papakonstantinou E, Karakiulakis G, Mirtsou-Fidani V, Kalinderis A, Hatzichristou DG. Tissue structure-specific distribution of glycosaminoglycans in the human penis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32(9):975-82.
230. Wang Y, Zhang X, Chen Y, Zhu B, Xing Q. Identification of hub biomarkers and exploring the roles of immunity, M6A, ferroptosis, or cuproptosis in rats with diabetic erectile dysfunction. *Andrology.* 2023;11(2):316-31.
231. Gefen A, Chen J, Elad D. Computational tools in rehabilitation of erectile dysfunction. *Med Eng Phys.* 2001;23(2):69-82.
232. Seet LF, Toh LZ, Chu SWL, Finger SN, Chua JLL, Wong TT. Upregulation of distinct collagen transcripts in post-surgery scar tissue: a study of conjunctival fibrosis. *Dis Model Mech.* 2017;10(6):751-60.
233. Zhang J, Lu S, Lu T, Han D, Zhang K, Gan L, et al. Single-cell analysis reveals the COL11A1(+) fibroblasts are cancer-specific fibroblasts that promote tumor progression. *Front Pharmacol.* 2023;14:1121586.

234. Meng Q, Bao D, Liu S, Huang J, Guo M, Dai B, et al. ADAM Metallopeptidase domain 19 promotes skin fibrosis in systemic sclerosis via neuregulin-1. *Mol Med*. 2024;30(1):269.
235. Tabib T, Huang M, Morse N, Papazoglou A, Behera R, Jia M, et al. Myofibroblast transcriptome indicates SFRP2(hi) fibroblast progenitors in systemic sclerosis skin. *Nat Commun*. 2021;12(1):4384.
236. Xue D, Tabib T, Morse C, Yang Y, Domsic RT, Khanna D, et al. Expansion of Fcγ Receptor IIIa-Positive Macrophages, Ficolin 1-Positive Monocyte-Derived Dendritic Cells, and Plasmacytoid Dendritic Cells Associated With Severe Skin Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(2):329-41.
237. Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):488-520.
238. Schudt C, Tenor H, Hatzelmann A. PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs. *Eur Respir J*. 1995;8(7):1179-83.
239. Yang X, Xu Z, Hu S, Shen J. Perspectives of PDE inhibitor on treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1111393.
240. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide*. 2003;9(4):229-44.
241. Harding SL, Ilg MM, Bustin SA, Ralph DJ, Cellek S. Inhibition of phosphodiesterases 1 and 4 prevents myofibroblast transformation in Peyronie's disease. *BJU Int*. 2025;135(5):810-7.