



Natural Course of Tunica Albuginea Fibrosis and Antifibrotic Effect of Intralesional Verapamil Injection in Rabbits with Penile Fracture Model

Penil Fraktür Modeli Oluşturulmuş Tavşanlarda Tunika Albuginea Fibrozisinin Doğal Seyri ve İntralezyonel Verapamil Enjeksiyonunun Antifibrotik Etkisi

Penil Fraktürün Konservatif Tedavisi / Conservative Treatment of Penile Fracture

Levend Özkan¹, Ali Sarıbacak², Tayyar Alp Özkan¹, Hasan Yılmaz¹, Kürşat Yıldız³, Melih Çulha¹

¹Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli, ²Üroloji Kliniği, Yerköy Devlet Hastanesi, Yozgat,

³Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: Penis fraktürünün konservatif tedavisi sonucunda hastalarda tunika albugineada gelişen fibroze bağlı olarak daha yüksek oranda komplikasyonlar gelişmektedir. Biz çalışmamızda penil fraktür modeli oluşturulan tavşanlarda tunika albugineada fibrozis gelişiminin doğal sürecini ve intralezyonel verapamil uygulanmasının antifibrotik etkisini araştırmayı planladık. **Geçerç ve Yöntem:** Çalışmaya 3 eşit gruba bölünen 45 tavşan dahil edildi. Birinci gruptaki tavşanların tunika albugineasında bistüri ile lezyon oluşturulduktan sonra 1,2,7 ve 10. günlerde penektomi uygulandı. İkinci gruptaki tavşanlara 3 günde bir 0,1 mg verapamil intralezyonel olarak uygulandı. 3. gruptaki tavşanlara da 1 ay süreyle 3 günde bir, 0,1 mg %0,9' luk NaCl intralezyonel olarak uygulandı. Birinci ay sonunda tüm tavşanlara penektomi yapıldı. Mikroskopide korpus kavernozum ve tunika albugineada inflamasyon, taze ve eski kanama ile fibrozis varlığı değerlendirildi. **Bulgular:** Kontrol grubunda 48. saatte tunika albugineada fibrotik değişikliklerin başladığı görüldü. Birinci ayda penektomi yapılan tavşanların %83'ünde benzer bulgular saptandı. Verapamil grubundaki tavşanların %54'ünde, serum fizyolojik grubundaki tavşanların ise %70'inde lezyon yerinde fibrozis ve çevrede eski kanama bulguları izlendi. **Sonuçlar** arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. **Sonuç:** Penil fraktür sonrasında tunika albugineada fibrozis 2. günde başlamaktadır ve 1. ayın sonunda lezyon yerinde yaygın olarak izlenmektedir. İntralezyonel verapamil enjeksiyonu fibrozisin önlenmesinde faydalı görünmekle birlikte kesin kanaate varmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler

Fibrozis; İntralezyonel Enjeksiyon; Penil Fraktür; Verapamil

Abstract

Aim: Urologic complications are seen frequently after conservative treatment of penile fracture cases due to the fibrosis of tunica albuginea. We aimed to assess the natural course of tunica albuginea fibrosis and the antifibrotic effect of intralesional verapamil treatment in rabbits with penile fracture model. **Material and Method:** Forty-five rabbits were divided in 3 groups. In the first group, penectomy is performed on day 1, 2, 7 and 30 after penile fracture formation. In the second group, intralesional verapamil is injected every third day and penectomy is performed after 1 month. The third group was the placebo group, where saline solution is injected instead of verapamil in the same way. The specimens were investigated at the pathology department to detect inflammation, hematoma and fibrosis. **Results:** Fibrosis at tunica albuginea is detected on the second day in the control group. In the first month, %83 of the rabbits in the control group had fibrotic changes at the site of the lesion. In the verapamil group and saline group, fibrosis is found in %54 and %70 of the specimens respectively. The differences between the groups were not statistically significant. **Discussion:** Fibrosis is beginning on the second day after tunical lesion and can be found on the site of the lesion after 30 days. Intralesional verapamil treatment may be useful to prevent fibrosis and further studies are needed.

Keywords

Fibrosis; Intralesional Injections; Penile Fracture; Verapamil

Giriş

Penil fraktür, ereksiyon halindeki penisin künt travmaya maruz kalması sonucunda korpus kavernoza çevreleyen tunika albugineanın yırtılmasıdır. Üroloji pratiğinde nispeten nadir görülmekle birlikte, uygun tedavi edilmediğinde komplikasyonlara yol açabilen acil bir durumdur. Tanı aşamasında hangi tetkiklerin yapılacağı hususunda tam bir görüş birliği mevcut değildir. Konservatif izlem ile kalıcı deformitelerin ve fonksiyonel hasarların bildirilmesi sonucunda acil cerrahi görüşü ağırlık kazanmıştır [1]. Ne var ki hastaların bir bölümü ya doktora çok geç başvurmakta, ya da önerilen cerrahi tedaviyi kabul etmemektedir [2]. Bu da penil fraktür olgularında alternatif bir konservatif tedavi arayışını mecburi kılmaktadır.

Acil cerrahi uygulanmayan olgularda meydana gelen geç komplikasyonlardan büyük oranda tunika albugineada oluşan fibrozis sorumlu bulunmuştur. Primer onarım yapılmayan tunika albugineada fibrozis oluşmasını engelleyecek bir yöntem belki de bu hasta grubunu söz konusu komplikasyonlardan koruyabilecektir. Biz de bu amaçla, penil fraktür sonrası tunika albuginea fibrozisinin nasıl ve ne kadar zamanda geliştiğini ve penil fraktür modeli oluşturulmuş tavşanlarda tunika albuginea fibrozisini önleyebilecek bir ajanın intralezyonel uygulanması ile birlikte izlemin tunika albuginea iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmayı planladık. Bu amaçla seçtiğimiz ajan olan verapamil daha önce birçok seride Peyronie plaklarının tedavisinde başarılı olarak rapor edilmiş bir kalsiyum kanal blokeridir [3-5].

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alınmasını takiben, ağırlıkları 2000- 3000 gram arasında değişen 45 erişkin erkek Yeni Zelanda tavşanı çalışmaya dâhil edildi. Tavşanlar randomize olarak eşit sayıda 3 gruba (n=15) ayrıldı. Tavşanlar ayrı kafeslerde, sabit ısıda (24° C), 12 saat aydınlık – 12 saat karanlık ortamda tutuldu ve uygun tavşan yemi, sebze ve taze su ile beslendi.

Genel anestezi için intramusküler ketamin (35mg/kg) (Alfamine®, EgeVet, Türkiye)/xylazin (5mg/kg) (Alfazyne®, EgeVet, Türkiye) kullanıldı. Penis köküne turnike uygulanmasını takiben korpus kavernoza içine 28G enjektör ucu ile %0,9 sodyum klorür (NaCl) verilerek suni ereksiyon oluşturuldu.

Cerrahi planlanan alanda povidon iodine ile antisepsi sağlandı. Ardından cerrahi olarak cilt ve cilt altı dokular geçilerek tunika albugineaya ulaşıldı. Tunika albugineaya, üretraya uzak olacak biçimde, saat 3 veya 9 hizasından 11 no. bistüri ile transvers kesi yapılarak ani detümesans gözlendi. Tunika albugineada oluşan defekt onarılmadı. Cilt altı ve cilt dokuları 5/0 katgut ile tek kat kapatıldı. Birinci gruptaki 15 tavşana, fibrozisin doğal sürecinin gözlenmesi amacıyla hiç bir ek işlem uygulanmadan belirli günlerde penektomi uygulandı (24. saatte 2 tavşan, 48. saatte 2 tavşan, 1. haftada 2 tavşan, 1. ayda 9 tavşan). İkinci gruptaki 15 tavşana 1 ay süreyle 3 günde bir, 0,1 mg verapamil 28 Gauge (G) enjektör ucu vasıtasıyla intralezyonel olarak uygulandı. Enjeksiyonların fibroze olacak katkılarının sonucu etkilememesi amacıyla 3. gruptaki 15 tavşana da 1 ay süreyle 3 günde bir, 0,1 mg %0,9' luk NaCl 28 G enjektör ucu ile intralezy-

onel olarak uygulandı.

Birinci ay sonunda tüm tavşanlara penektomi yapıldı. Her üç gruptaki tüm tavşanlara işlemler aynı cerrah tarafından, aynı şartlarda ve aynı teknikle uygulandı. Tüm tavşanların ampute edilen penisleri %10'luk formaldehit solüsyonunda saklanarak patoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Patolojik Değerlendirme

Spesmenlerden enine kesitlerle dilimler çıkarılarak tamamı örneklendi. On iki saatlik takibe alınan spesmenler sırayla alkol, aseton, ksilol ve parafinden geçirildi. Her bir spesmen parafin bloklara gömüldü. Mikrotomla 4 mikron kalınlıkta kesitler alındı ve bunlar etüvde parafinden arındırıldıktan sonra hematoksil-eozin (HE) ve Masson- trikrom (MTK) ile boyanarak incelenmeye hazır hale getirildi. Mikroskopide korpus kavernoza ve tunika albugineada inflamasyon, taze ve eski kanama ile fibrozis varlığı değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada grupları karşılaştırmak için SPSS versiyon 13.0 programı ile yapılan Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p< 0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Planlanan çalışma süresi dâhilinde kontrol grubundan 3, serum fizyolojik grubundan ve verapamil grubundan 2' şer tavşan inceleme için penektomi uygulanmasından önce öldü. Otuz sekiz tavşanın penektomi sonrası bulguları çalışmaya dahil edildi.

Grup 1

Birinci günde penektomi uygulanan tavşanların penislerinin patolojik incelemesinde yaygın kanama ve inflamatuvar hücre artışı saptanırken fibrozis izlenmedi. İkinci günde penektomi uygulanan her 2 tavşanda da lezyon çevresinde nodüler bağ dokusu artışı, fibrozis ve korpus kavernoza periferinde genç bağ dokusu artışı gözlemlendi (Resim 1). Bu bulgular fibrozis sürecinin 48. saatte başladığı şeklinde yorumlandı. Birinci haftada penektomi uygulanan tavşanlarda da (n=2) benzer şekilde bağ dokusu artışı ve tunika albuginea fibrozisi gözlemlendi. Birinci ay sonunda penektomi uygulanan 6 tavşanın 5'inde (%83) net fibrozis bulguları gözlenirken (Resim 1), 1 tavşanda çevre dokularda eski kanama bulgularıyla birlikte tunika albugineanın bütünlüğünün belirgin fibrozis olmaksızın korunduğu görüldü (Tablo 1).

Grup 2

Verapamil grubundaki 13 tavşanın 7'sinde (%54) birinci ay sonunda tunika albugineada fibrozis ve peritunikal alanda eski kanama bulguları gözlemlendi (Tablo 2, Resim 2). Diğer 6 tavşanın incelemelerinde tunika albugineada belirgin fibroze rastlanmadı (Resim 3).

Grup 3

Üçüncü gruptaki 13 tavşanın 9'unda (%70) birinci ay penektomi spesmeninde tunika albugineada fibrozis ve çevrede bağ dokusu artışı mevcuttu (Tablo 2). Diğer 4 tavşanın patolojik incelemelerinde belirgin fibrozis izlenmedi.

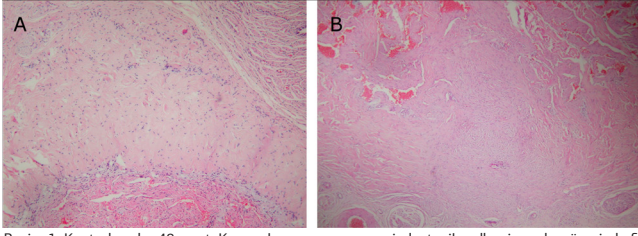
Tablo 2'de bulguların tunika albugineada fibrozis varlığı açısından karşılaştırılması görülmektedir. Bir ay sonunda yapılan patolojik

Tablo 1. Enjeksiyon yapılmayan tavşanlarda tunika albuginea fibrozisin doğal süreci.

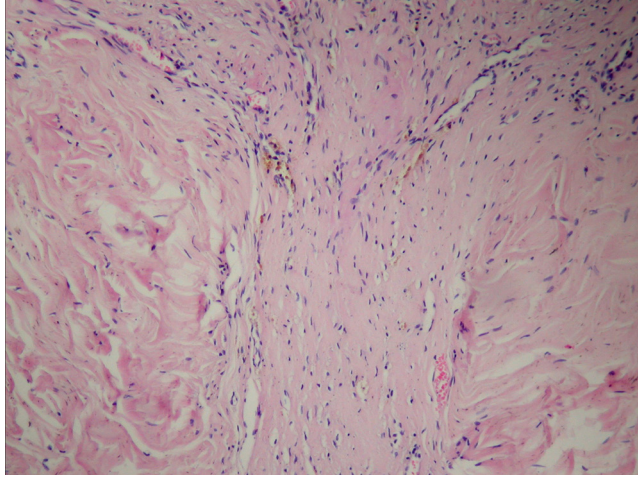
Penektomi zamanı	n	Bulgular
24 saat	2	Yaygın kanama ve inflamatuvar hücre artışı
48 saat	2	Lezyon yerinde nodüler bağ dokusu artışı. Tunika albugineada fibrozis. Korpus kavernoza periferinde genç bağ dokusu artışı.
7. gün	2	Tunika albugineada fibrozis. Çevrede bağ dokusu artışı
1. ay	5	Tunika albugineada fibrozis. Çevrede bağ dokusu artışı
	1	Patoloji saptanmadı

Tablo 2. Üç grupta birinci ay sonunda tunika albugineada fibrozis görülme yüzdeleri.

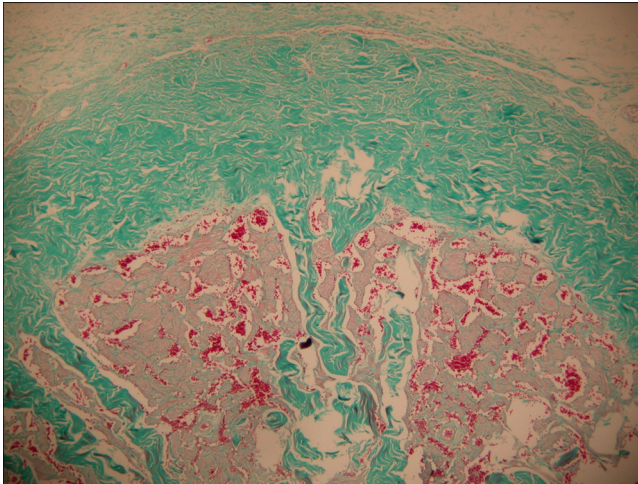
	Grup 1 (kontrol)	Grup 2 (verapamil)	Grup 3 (serum fizyolojik)
Belirgin Fibrozis	5/6 (%83)	7/13 (%54)	9/13 (%70)



Resim 1. Kontrol grubu 48. saat. Korpus kavernozum çevresinde, tunika albuginea dış yüzeyinde fibröz bağ dokusu artışına bağlı nodüler kalınlaşma izlenmektedir (Hematoxilen Eozin x100) (A) Kontrol grubu 1. ay. Tunika albugineada normal dalgalı kollajen düzeninin geniş bir odakta bozulduğu ve yerini fibrozisin aldığı dikkat çekmektedir. Arada eski kanama bulgusu olarak hemosiderin varlığı izlenmektedir (Hematoxilen Eozin x40). (B)



Resim 2. Verapamil grubu 1. ayda fibrozisin engellenmediği bir olgu. Tunika albugineada tam kat şeklinde fibrozis odağı izlenmektedir (Hematoxilen Eozin x40).



Resim 3. Verapamil grubu 1. ay. Düzenli yapıda penis kesitleri izlenmektedir. Tunika albuginea düzenli dalgalı kollajenden oluşmakta ve korpus kavernozum içinde simetrik iğsini uzanımlar şeklinde kollajen lifler görülmektedir (Masson Trikrom x40).

incelemede en düşük fibrozis görülme oranı verapamil grubunda saptandı. Gruplar fibrozis görülme oranları açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında ($p=0,333$) ve grup 2 ile grup 3 arasında ($p=0,687$) istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Günümüz bilgileri ışığında penil fraktür şüphesi ile başvuran her hastaya cerrahi eksplorasyon uygulanması gerekli gibi görünmektedir [2,6-11]. Ne var ki hastaların bir kısmı doktora çok geç başvurmakta, bir kısmı da tüm uyarılara ve bilgilendirilmeye karşın cerrahi girişimi kabul etmemektedir. Bu noktada penil fraktür olgularında cerrahi dışı tedavilerin geliştirilmesi gerekliliği açıktır.

Literatürde konservatif şekilde tedavi edilen olgularda, cerrahi uygulananlara göre daha yüksek komplikasyon oranları

bildirilmiştir [7-10,12]. Kalash ve Young, 1984 yılında yayınlanan derlemelerinde konservatif tedavi ile %10-53 oranında geç komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir [9]. Muentener ve arkadaşları 2004 yılında, 22 yılda penil fraktür ile başvuran 29 olguyu sunmuşlardır. Hastaların 12'sine acil cerrahi uygulanmış, 17'si ise konservatif olarak tedavi edilmiştir. Ortalama 67 aylık takip sonucunda cerrahi grubunda %92, konservatif tedavi grubunda ise %59'luk bir tedavi başarısı bildirmişlerdir [8]. El Atat ve ark. 300 hastalık serilerinde 7 yıllık uzun dönem takiplerini sunmuşlar ve %13 oranında komplikasyon bildirmişlerdir. Hastalara ilk veya ikinci gün operasyon yapmalarına rağmen bu yüksek komplikasyon oranının nedeni olarak uzun dönem takibi göstermişle ve erken müdahalenin daha az geç komplikasyon ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır [10]. Gamal ve ark. 2000 ile 2007 arasında kendilerine başvuran 77 hastanın 56'sına erken cerrahi müdahale yapmışlar, cerrahiye kabul etmeyen 21 hastayı konservatif takip etmişler ve bu hastaların uzun dönem takiplerini karşılaştırmışlardır. Cerrahi grubunda %4 oranında komplikasyon görülürken takip grubunda %50 oranında görülmüştür. Bu komplikasyonların büyük çoğunluğunu penil deviasyon ve erektil disfonksiyon oluşturmaktadır [12].

Erekte olan veya olmayan penisin travmaya maruz kalmasının Peyronie hastalığına yol açan önemli etkenlerden birisi olduğu düşünülmüştür [13]. Devine ve arkadaşları Peyronie hastalığının, penise akut ya da tekrarlayıcı travma sonucu intrakorporeal septum ile tunika albuginea arasındaki dorsal birleşme yerinde mikrovasküler hasarın sonucu olduğunu öne sürmüştür [14]. Bu birleşme yerinde fibrin depolanmasının fibroblast aktivasyonuna ve proliferasyonuna ve bunun da plak formasyonuna neden olduğu sonucuna varmışlardır. Literatürde bazı vaka sunumlarında vakum ereksiyon cihazları kullanımına bağlı olarak oluşan Peyronie hastalığından söz edilmektedir [15]. Penson ve arkadaşları değişik derecelerde penil travmaya maruz kalmış hastalarda bölgeye özgü hemodinamik değişiklikler gözlemiştir. Çalışmalarında Peyronie hastalığının travma nedeniyle oluşan hemodinamik patolojiye bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır [16]. Bu teoriler ışığında normal cinsel birleşme sırasında erekte penisin maruz kaldığı tekrarlayıcı minimal travmaların Peyronie hastalığına yol açabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda tunika albugineada oluşturulan lezyon sonrası 48 saat içinde fibrozis oluşumunun başladığını gözledik. Ayrıca lezyon çevresinde vasküler hasar nedeniyle kanama bulguları mevcuttu. Hematom ve tunika albuginea fibrozisi geç dönemde penil kurvatür, Peyronie plaklarına ve erektil disfonksiyona yol açabilir. Cerrahiye kabul etmeyen hastalarda en azından tunika albuginea fibrozisinin önlenmesinin, sayılan komplikasyonları en aza indirmede faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla kullandığımız ajan olan verapamil bu güne kadar Peyronie plaklarında antifibrotik amaçla araştırılıp başarısı en sık bildirilmiş olan bir kalsiyum kanal blokeridir [3-5,17,18].

Peyronie hastalığının intralezyonel verapamil ile tedavisi ilk kez 1994 yılında Levine ve arkadaşlarının bir çalışmasıyla gündeme gelmiştir [4]. Bu çalışmada hastaların %91'inde ağrının kaybolduğu, %42'inde kurvatürün belirgin olarak azaldığı ve %58'inde cinsel fonksiyonun düzeldiği bildirilmiştir. Bu hastalara 6 ay boyunca 2 haftada bir intralezyonel verapamil (doz arttırarak maksimum 10 mg) uygulanmıştır. Bu çalışma sonunda 10 mg'lık standart doz oluşturulmuştur. Standart doz oluşturulurken, verapamilin intravenöz olarak uygulanabilen maksimum güvenli dozu ve doz artırımı sırasında gözlenen en iyi doku cevabı göz önüne alınmıştır. Aynı grubun 156 olguluk serisinde intralezyonel verapamil tedavisi yeni hastalar eklenerek güncellenmiştir [18]. Uzun

sürelili takiplerde, önceki çalışmalarda iyileşme bildiren hastaların hiçbirinde rekürrens saptanmamıştır. Arena ve arkadaşları altı ay boyunca, iki haftada bir enjeksiyon uygulanan 39 hastalık bir seri yayınlamıştır[17]. Bu çalışmada Peyronie hastalığı tanısı 1 yıldan kısa olan hastalarda eğrilikte %50 iyileşme saptanırken, 1 yıldan uzun geçmiş olan olguların sadece %10,2'sinde düzelme rapor edilmiştir. Yazarlar verapamilin en çok kalsifiye olmamış plaklarda ve açılanmanın 30 derecenin altında olduğu olgularda etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalarda intralezyonel verapamilin değişken etkinliği bildirilmiştir. Sonuçlardaki farklılıklar teknik, doz, sıklık, ve hasta seçimindeki farklılıklara bağlanabilir.

Bizim çalışmamızda 1. ay sonunda hiçbir ek girişim uygulanmayan tavşanların %83'ünde, intralezyonel verapamil uygulananların %54'ünde, intralezyonel serum fizyolojik uygulananların ise %70'inde tunika albugineada fibrozis saptandı. Verapamil grubundaki tavşanlarda daha az fibrozis tespit edildi ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç deney grubunun sayısının azlığına bağlı olabileceği gibi ilacın intralezyonel uygulanmasının insandaki kadar kolay olmamasından da kaynaklanabilir. İntralezyonel verapamil tedavisi ile ilgili bir derlemesinde Levine, başarısız sonuçlar bildiren bir makaleyi, ilacın intralezyonel yerine perilezyonel enjekte edildiği için eleştirmiştir [18]. Şüphesizdir ki, antifibrotik etkisi birçok bilimsel çalışma ile kanıtlanmış bir ajanla ilgili daha geniş seriler ile çalışmalara gereksinim vardır. Bizim çalışmamız bu alanda yol gösterici çalışmalardan birisi olmaya adaydır. Bu konudaki yapılacak ileri çalışmalar, cerrahi tedavi uygulanamayan penil fraktür olgularında konservatif tedavi modalitelerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

1. Eke N. Fracture of the penis. Br J Surg. 2002; 89(5): 555-65.
2. Fergany AF, Angermeier KW, Montague DK. Review of Cleveland Clinic experience with penile fracture. Urology. 1999; 54(2): 352-5.
3. Lee RC, Ping JA. Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. J Surg Res. 1990; 49(5): 463-6.
4. Levine LA, Merrick PF, Lee RC. Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. J Urol. 1994; 151(6): 1522-4.
5. Levine LA. Treatment of Peyronie's disease with intralesional verapamil injection. J Urol. 1997; 158(4): 1395-9.
6. Asgari MA, Hosseini SY, Safarinejad MR, Samadzadeh B, Bardideh AR. Penile fractures: evaluation, therapeutic approaches and long-term results. J Urol. 1996; 155(1): 148-9.
7. van der Horst C, Martinez Portillo FJ, Bannowsky A, Seif C, Juenemann KP. Penile fractures: controversy over surgical or conservative treatment. BJU Int. 2003; 92(4): 349-50.
8. Muentener M, Suter S, Hauri D, Sulser T. Long-term experience with surgical and conservative treatment of penile fracture. J Urol. 2004; 172(2): 576-9.
9. Kalash SS, Young JD, Jr. Fracture of penis: controversy of surgical versus conservative treatment. Urology. 1984; 24(1): 21-4.
10. El Atat R, Sfaxi M, Benslama MR, Amine D, Ayed M, Mouelli SB, et al. Fracture of the penis: management and long-term results of surgical treatment. Experience in 300 cases. J Trauma. 2008; 64(1): 121-5.
11. Koifman L, Barros R, Junior RA, Cavalcanti AG, Favorito LA. Penile fracture: diagnosis, treatment and outcomes of 150 patients. Urology. 2010; 76(6): 1488-92.
12. Gamal WM, Osman MM, Hammady A, Aldahshoury MZ, Hussein MM, Saleem M. Penile Fracture: Long-Term Results of Surgical and Conservative Management. The Journal of trauma. 2011.
13. Jarow JP, Lowe FC. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol. 1997; 158(4): 1388-90.
14. Devine CJ, Jr., Somers KD, Ladaga LE. Peyronie's disease: pathophysiology. Prog Clin Biol Res. 1991; 370: 355-8.
15. Hakim LS, Munarriz RM, Kulaksizoglu H, Nehra A, Udelson D, Goldstein I. Vacuum erection associated impotence and Peyronie's disease. J Urol. 1996; 155(2): 534-5.
16. Penson DF, Seftel AD, Krane RJ, Frohrib D, Goldstein I. The hemodynamic pathophysiology of impotence following blunt trauma to the erect penis. J Urol. 1992; 148(4): 1171-80.
17. Arena F, Peracchia G, Di Stefano C, Passari A, Larosa M, Cortellini P. [Clinical effects of verapamil in the treatment of Peyronie's disease]. Acta Biomed Ateneo Parmense. 1995; 66(6): 269-72.
18. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. J Urol. 2002; 168(2): 621-5; discussion 5-6.