

EREKTİL DİSFONKSİYON TEDAVİSİNDE İNTRAKAVERNOZAL VAZOAKTİF MADDE ENJEKSİYONU: DEĞİŞİK TEDAVİ MODELLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

M. Kemal ATIKELER, Ertürk ERGİN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 15. 12. 2000

Intracavernosal Injection of Vazoactive Agents For Treatment of Erectile Dysfunction: Comparison of Various Treatment Models

SUMMARY

Erectile dysfunction is a condition defined by the persistent inability to achieve or maintain an erection sufficient for satisfactory sexual performance. Intracavernosal injection of vazoactive agents is one of the method used for diagnosis and treatment of erectile dysfunction.

Between February 1999 and November 1999, 40 patients applied to the clinic because of erectile dysfunction without vascular causes were evaluated. Sixty mg papaverine(n=10), 15 µg PGE₁ (n=10), 6 mg adenosine(n=10) and trimix including 22. 5 mg/ml papaverine, 8 µg/ml PGE₁ , 0. 8 mg/ml phentolamine (n=10) were injected to 40 patients for observing the effect of intracavernosal vazoactive agents. They were evaluated physically after injection and erection starting time, erection period, degree and quality of erection and complications were noted.

No significant complication was observed during this study in 4 groups of patients. There was a statistically significant different between adenosine, PGE₁ , papaverine, and trimix (p<0. 05)(p=0. 001) treatment groups. The most effective treatment was done with trimix. Effective results were also observed in PGE₁ , papaverine and adenosine groups.

Finally, injection of intracavernosal vazoactive agent for treatment of erectile dysfunction without vascular causes seems a safe and effective treatment. Trimix appeared to be the most effective treatment option followed by PGE₁ , phentolamine and papaverine treatments.

Key Words: *Intracavernosal Injection, Papaverine, PGE₁, Adenosine, Phentolamine, Trimix*

ÖZET:

Erektıl disfonksiyon, yeterli seksüel ilişki için gerekli penil ereksiyonun başlatılamaması veya devamında yetersizlik olarak tanımlanmıştır. Erektıl disfonksiyon tanı ve tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden bir tanesi değişik modeller içeren intrakavernozal vazoaktif madde enjeksiyonudur.

Kliniğimize Şubat 1999 - Kasım 1999 tarihleri arasında erektıl disfonksiyon nedeniyle başvuran ve vasküler etiolojiye sahip olmayan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma kapsamına alınan 40 hastaya intrakavernozal olarak; 60 mg papaverin(n=10), 15 µgr PGE₁ (n=10), 60 mg adenozin(n=10) ve 1 ml'sinde 22. 5 mg papaverin, 8 µgr PGE₁, 8.0 mg fentolamin bulunan karışımdan (trimiks)(n=10) 0. 4 cc enjekte edilerek ereksiyon ortalama başlama süresi, ereksiyonu devam ettirme süresi, ereksiyonun derecesi, kalitesi ve meydana gelen komplikasyonlar değerlendirildi. Sonuçlar kıkare ve t-testi ile değerlendirildi.

Çalışmamızda ilaç etkinliği değerlendirildiğinde, en etkili ajanın Trimix olduğu ve sırasıyla PGE₁, papaverin, adenozinin de azalan derecelerde etkinliği olduğu belirlendi(p<0. 05) (p=0. 001). Her dört hasta grubunda çalışma sırasında ciddi bir komplikasyona rastlanmadı.

Sonuç olarak; vaskülojenik kökenli olmayan erektil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal vazoaktif madde enjeksiyonu etkili, emniyetli ve pratik bir yöntemdir. Karşılaştırılan tedavi modellerinde trimix en etkili ajandır ve adenozin erektil disfonksiyon tedavisinde etkindir.

Anahtar kelimeler: *Intrakavernozal Enjeksiyon, Trimix, Papaverin, PGE₁, Adenozin, Fentolamin.*

GİRİŞ

Erektıl disfonksiyon (ED), yeterli seksüel ilişki için gerekli penil ereksiyonun başlatılamaması veya devamında yetersizlik olarak tanımlandı(1). ED nin gerçek insidansının bilinmemesine karşın tüm erkeklerin yaklaşık %10 unu etkilediği sanılmakta, 40-70 yaşları arasındaki erkeklerde ise prevalansın %52 oranında olduğu bildirilmektedir. (2, 3). Türk Androloji Derneğinin 1998 yılında 40 yaş üstünde 1982 erkeği kapsayan çalışmasında bu oran % 65 olarak belirlendi.

Erektıl disfonksiyon'lu hastaların yönetiminde intrakavernozal vazoaktif ajanların kullanıma girmesi ile değişiklikler oldu. Virag ve Brindley'in çalışmasının öncülüğünde ED da intrakavernozal papaverin, fentolamin karışımının daha sonrada PGE₁ kullanımına dair birçok çalışma yayınlandı(2,3,4). Self enjeksiyon yöntemi ise ilk olarak Zorngiotti ve Lefleur'un papaverin ve fentolaminin self enjeksiyonuna dair çalışmasında rapor edildi(5). Bu çalışmaların ışığında son 10 yıldır vazoaktif ajanların self enjeksiyonu ED tedavisinde temel yöntem haline geldi.

Papaverine nonspesifik fosfodiesteraz inhibitörü olup cAMP ve cGMP artışı sağlamakta, kalsiyum kanal blokeri görevi de görerek ereksiyona katkıda bulunmaktadır(6,7).

PGE₁ adenilat siklazı aktive ederek ATP den cAMP oluşumunu artırır ayrıca sempatik tonus inhibisyonu yaparak kuvvetli düz kas relaksasyonu yapar(8, 9).

Adenozin endojen fizyolojik bir maddedir ve düz kas hücrelerinde adenilat siklazı aktive ederek cAMP seviyesini artırır. Böylece hem arteriyel hem de kavernozaal düz kaslarda gevşemeye neden olur(10).

Fentolamin kompetitif alfa-adrenerjik reseptör antagonisti olup korporal kan akımını artırır fakat basınçta değişiklik oluşturmaz. Karışım halinde

diğer vazoaktif ajanlarla kullanıldığında ajanların etkinliğini artırır(6, 11).

Çalışmamızda ED tedavisinde intrakavernozal olarak kullanılan PGE₁ , adenozin, papaverin ve trimix ajanlarının etki, güvenilirlik, hasta memnuniyeti ve yan etkileri açısından karşılaştırılması yapıldı.

MATERYAL METOT

Kliniğimize Şubat 1999- Kasım 1999 tarihleri arasında ED nedeniyle başvuran hastalar arasından özellikle vasküler kökenli olmadığına karar verilen 40 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların ortalama yaşları 35. 7 (18-52) yıldır. Hastaların ereksiyon problemleri 3 ay ile 28 ay (ortalama 12. 7 ay) öncesinde başlamış olup, 30'u 5 yılı aşan sürelerde evli, 2'i dul, 3'ü bekar, 5 tanesinde en uzun süreli olanı 1 hafta olmak üzere yeni evliydi. Her birinde aynı yaş aralığında eşit sayıda hasta bulunacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Hastaların seçiminde öncelikle detaylı bir psikoseksüel öykü, risk faktörlerine odaklanmış medikal öykü, etiyojolojiye yönelik ipuçlarını araştıran fizik muayene yapıldı. Laboratuvar çalışmasında tam kan sayımı, idrar analizi, açlık kan şekeri; serum üre, kreatinin, bilirubin, protein, lipit, kolesterol, AST, ALT seviyeleri, hormon profili için testosteron, prolaktin, FSH, LH, T₃, T₄, TSH seviyeleri tesbit edildi. Karaciğer fonksiyon testleri bozuk olanlar, renal yetmezlikli hastalar, orak hücre anemisi olanlar, kardiovasküler risk faktörüne sahip olan hastalar çalışma dışına çıkarıldı. Balayı empotansı olan 5 ve radyolojik tetkikleri daha önceden yapılmış 12 hasta haricindeki hastalar doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastaların ED derecelendirmesi için Türk Androloji Derneği tarafından validasyonu yapılan Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu kullanıldı.

Intrakavernozal enjeksiyon yapılacak hasta, sadece doktor ve hastanın bulunduğu bir odada intrakavernozal enjeksiyon ve komplikasyonları anlatılarak bilgilendirildi ve işlem için izni alındı.

Sırtüstü muayene masasına yatırılan hastanın penis proksimaline turnike bağlanarak antiseptik solüsyonla temizlendi ve proksimalden 3-4 cm uzakta penisin lateral yüzünden 90° açıyla insülin iğnesiyle girilerek intrakavernozal madde enjekte edildi. Enjeksiyon sırasında lokal anestezi madde kullanılmadı. Enjeksiyon süresi 5-10 saniye arasında değişen değerlerdeydi. 2 dakika süren kompresyonun ardından turnike çözüldü.

Hasta ayağa kaldırılarak meydana gelen değişiklikler gözlemlendi. İntrakavernozal madde enjeksiyonunu takiben ereksiyonun ilk başlama zamanı, maksimal ereksiyon (rijit faz) oluşma zamanı, ereksiyonun kaybolmaya başladığı zaman ve ereksiyonun tamamen kaybolduğu zamanlar kaydedildi. Oluşan ereksiyonun derecesi bütün hastalarda aynı doktorun gözlem ve palpasyonu ile belirlendi ve aşağıdaki derecelendirme kullanıldı(8,12).

Grade I - Ereksiyon yok, peniste sadece hafif büyüme mevcut.

GradeII -Parsiyel ereksiyon mevcut, palpasyonda tam sertlik yok (rijit değil). Penetrasyona imkan veren (şüpheli) ereksiyon.

GradeIII-Rijit, palpasyonda penis bükülmeyecek şekilde sert ve penetrasyona imkan veren ereksiyon.

Çalışmamızda; intrakavernozal madde olarak papaverine HCl (papaverin; 2 ml ampul, Biosel, Türkiye), fentolamine (Regitine; 1 ml ampul, Novartis, Almanya), adenoze (Adrekar; 2 ml ampul, Sanofi Winthrop, Almanya), PGE₁ (Prostavasin; 20 µg ampul, Schwartz Pharma AG,

Almanya) kullanıldı. İntrakavernozal olarak verilen madde dozları tablo I de gösterildi.

BULGULAR

Herbir grup birbiriyle ereksiyonun ilk başlama zamanı, ereksiyonun devam ettiği süre ve ereksiyon derecesi açısından karşılaştırıldı. Ereksiyon derecesi bütün hastalarda aynı kişi tarafından yapılan gözlem ve palpasyonla değerlendirildi.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan intrakavernozal maddeler ve dozları

intrakavernozal ajanlar	verilen doz
papaverine	60 mg
PGE ₁	15 µg/ml
adenoze	6 mg
trimix(0.4 cc) . . . papaverine	22.5 mg/ml
fentolamine	0.8 mg/ml
PGE ₁	8 µg/ml

PGE₁, adenoze, papaverin ve trimixin intrakavernozal olarak verildiğinde oluşan erektil cevaplar tablo II de gösterildi.

İntrakavernozal olarak verilen ajanların etkilerinin başlama ve ereksiyonu sürdürme süreleri tablo III de belirtildi.

İntrakavernozal enjeksiyon sonrası görülen yan etkiler değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Tablo IV de intrakavernozal kullanım sonrasında oluşan yan etkilerin kullanılan maddelere göre dağılımı görülmektedir. Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu'na verilen karşılıkların değerlendirilmesi sonucu elde edilen veriler tablo V de görülmektedir.

Tablo 2. PGE₁, adenoze, papaverine, ve trimixin intrakavernozal olarak verildiğinde oluşan erektil cevap

	ereksiyon derecesi			ortalama skor
	grade I	grade II	grade III	
PGE ₁ (n=10)	1	3	6	2.5
papaverine (n=10)	2	3	5	2.3
adenoze (n=10)	6	3	1	1.3
trimix (n=10)	0	2	8	2.8

Tablo 3 : Intrakavernozal olarak verilen ajanların etkilerinin başlama ve ereksiyonu sürdürme süreleri

	kabarıklığın başlangıç süresi (ortalama)	ereksiyon süresi (ortalama)
PGE ₁	3. 7 dk	70 dk
Papaverine	4. 6 dk	92 dk
Adenozine	1. 0 dk	5. 3 dk
Trimix	3. 4 dk	88 dk

Tablo 4 : Intrakavernozal enjeksiyon sonrası görülen yan etki oranlarının dağılımı

	Ağrı	hematom	priapizm(>3 st)	hipotansif atak
PGE ₁	%30	%10	0	0
Papaverine	%20	%20	%10	%10
Adenozine	%10	%10	0	0
Trimix	%10	%10	0	0

Tablo 5 : Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu'na verilen karşılıkların değerlendirilmesi

hasta sayısı	sonuçların ortalaması	erektile fonksiyon skoru	ED sınıflandırması
14 (%35)	20. 6	17-25	hafif
20 (%50)	14. 8	11-16	orta
6 (%15)	8. 5	6-10	ağır

TARTIŞMA

Feldman HA ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada ED insidansı %32 hafif ED, %51 orta ED, %17 ağır ED oranlarında bulundu. Lue TF ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada oranlar %30 hafif ED, %50 orta ED, %20 ağır ED olarak bulundu.

Çalışmamızda hastaların %35 inde hafif ED, %50 sinde orta ED, %15 inde ağır ED saptandı. Bulgularımızla daha önceki çalışmalarda rapor edilen oranlar arasında anlamlı farkların olmadığı görüldü.

Virag, yaptığı çalışmada 60 mg papaverini intrakavernozal enjekte ederek ilacın etki süresini ortalama 95 dk (15-240 dk), ilacın etkisinin başlama süresini ortalama 6. 2 dk (3-15 dk), ilacın oluşturduğu ereksiyon derecesini %18 oranında grade I, %37 grade II, %45 grade III olarak bildirdi. İlacın yan etkileri arasında bulunan priapizm %25, ağır %15, hematom %12, hipotansif atak %9 ve fibrozis deviasyon gibi diğer yan etkilerinin oranı %5 den az olarak rapor edildi(14, 15).

Eric JH ve arkadaşlarının (16) 60 mg papaverinle yaptığı çalışmada ilaç etkisinin başlama süresi ortalama 7 dk (2-18 dk), etki süresi 92 dk (30-210 dk), hastalarda oluşan ereksiyon dereceleri %26 grade I, %30 grade II, %44 grade III ve komplikasyonları %9 priapizm, %7 ağır, %10 hematom, %6 hipotansif atak olarak belirtildi.

Ischii ve arkadaşları, (9) Virag ve Adaikan (17) yaptıkları çalışmada değişik dozlarda (5-40 mg) intrakavernozal PGE₁ enjeksiyonu yaparak artan dozlarda etkinliğin artmakla beraber yan etkilerinin de arttığı ancak uygun dozlarda PGE₁ in ED tedavisinde kullanılabilmesi sonucuna vardılar.

Schramek P ve arkadaşlarının (18) ED tesbit edilen 38 hastaya intrakavernozal PGE₁ vererek yaptıkları çalışmada etki başlama süresi ortalama 7. 3 dk, ereksiyon süresi ortalama 109. 3 dk, ereksiyon dereceleri %8 grade I, %32 grade II, %60 grade III, yan etkiler %18 ağır, %4 hematom, %3 priapizm, %4 hipotansif atak olarak bulundu.

Stack ve arkadaşlarının (19) 550 hastayı kapsayan çalışmasında intrakavernozal PGE₁ enjeksiyonu sonrası %70 oranında 30 dakikadan daha uzun süren grade III vaginal penetrasyona uygun ereksiyon rapor edildi. Linet OR ED tesbit edilen 683 hastada uygulanan 13762 PGE₁ enjeksiyonunun 11924 ünde (%87) tatmin edici seksüel performansla sonuçlandığını bildirdi (20). Porst, (21) 10353 hastayı kapsayan çalışmasında 7519 hastada (%72. 6) başarılı tam ereksiyon geliştiğini rapor etti.

Lue TF (7) çalışmasında adenozinin penil ereksiyon üzerine etkili bir vazodilatör ajan olduğunu ve tam ereksiyon oluşturduğunu bildirdi. Takahashi Y (22) intrakavernozal adenozin enjeksiyonu

sonrasında 1-8 dk arasında değişen sürelerde tam ereksiyon oluştuğunu ve yan etkisinin görülmediğini bildirdi.

Meinhordt W ve arkadaşları 48 hastayı kapsayan çalışmada intrakavernozal trimix (fentolamin, PGE₁, papaverine) uygulayarak %4 grade I, % 12 grade II, %86 grade III ereksiyon oluştuğunu rapor ettiler. Aynı hastalara daha sonra papaverin ve PGE₁ verildiğinde hastaların memnuniyet oranları trimixte %70, PGE₁ de %20, papaverinde %10 olarak bildirildi (23). Govier FE ve arkadaşlarının (24) 146 hastada 1 ml sinde 22. 5 mg papaverin, 0. 83 mg fentolamin, 8 µg PGE₁ bulunan karışımdan 0. 4 cc intrakavernozal enjeksiyon uygulayarak yaptıkları çalışmada %78 oranında grade III ereksiyon gözledi. Yan etki oranlarını %6 priapizm, %4 fibrozis, %4 ağrı şeklinde bulurken hastaların memnuniyet oranlarını ise trimix için %76, PGE₁ için %14, papaverine için ise %10 olarak bildirdiler. Bechara A (25) çalışmasında intrakavernozal enjeksiyon sonrası grade III ereksiyon oranlarını trimixte %71, PGE₁ de %60, papaverinde %65 olarak buldu.

Çalışmamızda; PGE₁, papaverin, adenozin, trimix uygulaması sonrası ereksiyon dereceleri karşılaştırıldığında anlamlı farkın olduğu görüldü (p< 0. 05).

PGE₁, papaverin ve trimixin birbirlerine yakın oranlarda ereksiyon oluşturduğu ancak adenozinden ereksiyon oranlarının daha fazla olduğu görüldü. Trimixin en etkili ajan olduğu sırasıyla PGE₁, papaverin ve adenozinin azalan derecelerde ereksiyon oluşturduğu belirlendi. Çalışmamızda ilacın etkisinin ortalama başlama süreleri PGE₁ için 3. 7 dk, papaverin için 4. 6 dk, adenozin için 1. 0 dk, trimix için 3. 4 dk olarak kaydedildi. Bu dört vazoaaktif maddenin intrakavernozal enjeksiyonu sonrası ereksiyonun başlama süreleri açısından aralarında anlamlı fark olduğu (P=0. 001) görüldü. Adenozinin etkisi çok hızlı başlamakta sırasıyla trimix, PGE₁, papaverinin uzayan zamanlarda etkisi ortaya çıkmaktadır. Trimixin PGE₁ ve papaverinden daha kısa sürede etki göstermesinin nedeni

fentolaminin kısa sürede başlayan alfa 1 reseptör blokajı sayesinde (6, 16, 23).

Ajanların sağladığı ortalama ereksiyon süreleri PGE₁ ile 70 dk, papaverin ile 92 dk, adenozin ile 5. 3 dk, trimix ile 88 dk olarak tesbit edildi ve ereksiyon süreleri aralarında anlamlı farkın olduğu görüldü (p=0. 001). Yarılanma oranlarına paralel olarak adenozin ereksiyon başlatma süresi en kısa iken ereksiyon süresi olarak da en kısa etkili ajandır.

PGE₁ in intrakavernozal uygulanması sonrası %30 oranında ağrı, %10 hematoma gözlemlendi. Hiç bir hastada hipotansif atak veya priapizm görülmedi. Papaverin uygulaması sonrasında ise %20 oranında ağrı, %20 hematoma, %10 priapizm, %10 hipotansif atak gözlemlendi. Adenozin için oranlar %10 ağrı, %10 hematoma olarak kaydedildi. Trimix uygulaması sonrasında %10 oranında ağrı, %10 hematoma gelişti. En az komplikasyon adenozin ve trimix uygulaması sonrasında görüldü. Komplikasyon oranlarında çalışmadaki hasta sayısının sınırlı olması, seçilmiş hasta grubuyla çalışılması, düşük doz ilaç bileşenlerinin uygulanmasının da etkili olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Hastalara intrakavernöz tedavi uygulamaya karar verildiğinde hangi ilacı hangi dozda kullanacağı doktor gözetiminde yapılan enjeksiyonlar sonucunda belirlenmelidir. Çalışmamızda ereksiyon derecesi ve kalitesi açısından trimix, ajanın etkisinin ve ereksiyonun sürmesi açısından papaverin ve trimix, enjeksiyon sonrası etkinin başlama süresi açısından adenozin diğerlerinden üstün bulundu. Yan etki bakımından en az oranlara sahip olan ajan adenozin olarak kaydedildi.

Vasküler kökenli olmayan ED vakalarında tanı ve tedavide intrakavernozal madde enjeksiyonu muhtemel yan etkiler göz önüne alınıp dikkatli takip edildiğinde emniyetli, etkili ve pratik bir yöntemdir. İntrakavernozal trimix enjeksiyonu tedavi programına girecek hastalarda anlamlı bir başlangıç tedavisi olabilir.

KAYNAKLAR

1. NIH, 'NIH Consensus Conference'. Impotence NIH Consensus Development Panel on Impotence (Review). JAMA 1993; 270:1-83.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of Massachusetts male aging study. J Urol 1994; 151:54.
3. Williams G. Erectile dysfunction, diagnosis and treatment. B J Urology 1987; 60: 1.
4. N Ishii, Watanabe H, Irisawa C, Kubota Y, Suzuki K, Tokiwa M. Intracavernous enjection of prostaglandin E₁ for the treatment erectile impotence. J Urol 1989; 141: 323-325.
5. Zorgniotti AW, Lefleur RS. Auto enjection of the corpus cavernosum with vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. J Urol 1985; 133:139.
6. Dhabuwala CB, Jaikisken D, Pierce JM. The effect of intracavernosal papaverine and phentolamine on penile erection. J Urol 1985; 133: 261.
7. Lue TF, Danotucci CF. The role of cyclic adenosine monophosphate, cGMP in penile erection. J Urol 1993; 149:872-877.
8. Gerber GS, Levine LA. Pharmacological erection program using prostaglandin E₁. J Urol 1991; 146: 786.
9. N Ishii, Watanabe H, Irisawa C et al. Intracavernous enjection of PGE₁ for the treatment of erectile impotence. J Urol 1989; 141: 323.
10. Synder SH. Adenosine as a neuromodulator. Ann Rev Nevrosci 1985; 8: 103.
11. Shenfeld O, Hanani J, Shalkav A, Vavdi Y. Papaverine-phentolamine and PGE₁ versus papaverine-phentolamine alone for intracorporeal enjection therapy: A clinical double-blind study. J Urol 1995; 154: 1017-1019.
12. Wespes E, Delcour C, Rondeux C, Struyven J, Schulman CC. The erectile angle: Objective criterion to evaluate the papaverine test in impotence. J Urol 1987; 138: 1171-1173.
13. Lue TF. Impotence: patients goal directed approach to treatment. World J Urol 1990; 8:67-74.
14. Virag R, Frydman D, Legman M, Virag H. IC enjection of papaverine as a diagnostic and thrapeutic method in erectile failure. Andrology 1985; 35:79.
15. Virag R. About pharmacologically induced prolonged erection. Lancet 1985; 2: 519.
16. Eric JH, Mevleman Bart LH et al. Penile pharmacological duplex USG: H dose effect study comparing papaverine, papaverine/phentolamine and PGE₁. J Urol 1993; 146: 1300-1307.
17. Virag R, Adaikan PG. Effect of PGE₁ on penile erection and erectile failure, letter to the editor. J Urol 1987; 137: 1010.
18. Schramek P, Floth A. IC enjection of PGE₁ and papaverine and PGE₁ / papaverine/phentolamine effectivity. J Urol 1991; 145: 56-59.
19. Stack W, Hansen R, Marberger M. The use of PGE₁ for the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. World J Urol 1990; 8: 84- 86.
20. Linet OR, Ogrine F. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. New Eng J M 1996;334: 837.
21. Porst H. PGE₁, erectile dysfunction, Urology 1989; A 28:94.
22. Takahashi Y, Ishii N, Lue TF, Tangho EA. Effects of adenosine on canine penile erection. J Urol 1992; 148: 1323-1325.
23. Meinhardt W, Kropman RF, Vermerj P, Zwartendijk J. Comparison of mixture of papaverine, phentolamine and PGE₁ with other intracavernous injections. Eur Urol 1994; 26: 319-321.
24. Govier FE, Mecture RU, Weisman KM, Gibbons RP. Experience with triplediving therapy in a pharmacological erection program. J Urol 1993; 150: 1822-1824.
25. Bechara A, Romano S, Casebe A. PGE₁ vesus mixture of PGE₁, in nonresponders to high papaverine plus phentolamine doses. J Urol 1995; 153: 1487-1490.