

## EREKTİL DİSFONKSİYON | ERECTILE DYSFUNCTION

**Erektıl Disfonksiyonun Medikal Tedavisinde İntrakavernozal Uygulamalar**  
Intracavernosal Procedures in the Medical Treatment of Erectile Dysfunction**Ahmet Hakan Haliloğlu, Ömer Gülpınar**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

## Özet | Abstract

Erektıl disfonksiyon tedavisinde son yıllardaki araştırmalar ve gelişmeler, cerrahi tedavilerden çok farmakolojik ajanlar yönünde yoğunlaşmıştır. Günümüzde erektil disfonksiyonda intrakavernozal tedaviler, ilk basamak tedavilerinden sonuç alınamayan durumlarda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. 1982 yılında Virag papaverin'in intrakavernozal uygulananın ereksiyona neden olduğunu ve bunu kendisinin tesadüfen bulduğunu bildirmiştir. Günümüzde çok sayıda ilaç alternatifi bulunmaktadır. İlk başlanacak ilaç olarak Alprostadil önerilebilir ve tek başına "monoterapi" uygulama protokolü de mevcuttur. Ancak günümüzde daha çok kombine tedavi uygulamaları tercih edilmektedir. Bu uygulama farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların etkilerini, tek başlarına kullanımlarından daha düşük dozda sağlarken, yan etki oranlarını da azaltmaktadır. Çok sayıda kombine tedavi protokolü olmakla beraber en sık kullanılanları, Papaverin/fentolamin (Androskat®), Papaverin/fentolamin/alprostadil (Trimiks®) dir. Uzamış ereksiyon, penis ağrı, fibrozis, hematoma bu tedavinin sık görülen komplikasyonlarıdır. Bu protokoller penis protez öncesi seçilmiş hasta grubunda uygulanabilecek tedavilerdir.

**Anahtar kelimeler:** Alprostadil, erektil disfonksiyon, intrakavernozal tedavi, papaverin

Recent researches and developments in erectile dysfunction treatment have focused on pharmacological agents rather than surgical treatment. Today, intracavernosal procedures are accepted as a second choice of treatment when first step treatment options are not successful. In 1982, Virag stated that intracavernosal papaverin administration causes erection and he found this incidentally. There are many medical alternatives. Alprostadil can be recommended as the initial drug, in single use, as the "monotherapy" administration protocol exists. Currently, however, combined treatment administration methods are preferred. This method allows drugs with different modes of action to be used in lower doses, as well as decreasing the incidence rate of side effects. Although there are many combination therapy protocols, the most commonly used are Papaverin/phentolamine (Androskat®) and Papaverin/fentolamin/Alprostadil (Trimiks®). The most frequent complications of the treatment are prolonged erection, penile pain, fibrosis, and hematoma. These protocols can be used in selected patients before penile prosthesis.

**Key words:** Alprostadil, erectile dysfunction, intracavernosal treatment, papaverin

Erektıl disfonksiyon en az 6 ay süre ile devam eden, cinsel ilişki için gerekli penis ereksiyonunu sağlayamama veya devam ettirememeye durumu olarak tanımlanır.(1) Yapılan çalışmalarda sıklığı yaşla da ilişkili olmak üzere %52 ile %69.2 arasında bildirilmektedir.(2-5)

Etiyolojisinde kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom, radikal pelvik cerrahiler, diyabetes mellitus, santral ve periferik sinir sistemi hastalıkları, anatomik ya da yapısal bozukluklar, hormonal nedenler, ilaç kullanımı ve psikojenik nedenlerin olduğu ED'da, tedavi başlangıcında eğer mümkünse öncelikle yaşam şekline ait risk faktörleri ortadan kaldırılmaya çalışılır. Daha sonra "birinci basamak" tedavide başarı oranları %30-80 arasında değişen oral fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (6) (PDE5) ile tedaviye devam edilir. PDE5 inhibitörleri kullanımına bağlı olarak %1.1-14.5 arasında görülen yan

etkileri tolere edemeyen, nitrat kullanan, kronik kullanımı istemeyen, ilaç tedavisinin maliyetini yüksek bulan ve tedaviden fayda görmeyen hastalarda intrakavernozal tedaviler düşünülebilir.(7)

İntrakavernozal tedaviler ile ilgili araştırmalar ilk olarak 70'li yılların sonlarında yayınlanmaya başlanmış ve 1982 yılında Lancet dergisinde çıkan Virag'ın makalesi ile üroloji araştırmalarında hızla yerini almıştır. Virag bu yazısında papaverinin intrakavernozal uygulananın ereksiyona neden olduğunu ve bunu kendisinin tesadüfen bulduğunu bildirmiştir.(8) Bu tesadüfi buluştan önce yalnızca fenoksibenzamin bu amaçla kullanılıyorken, "papaverin/fenoksibenzamin" kombinasyonları tedavide kullanılmaya başlanmıştı. Fenoksibenzaminin yaygınlaşan kullanımını, fentolamin, vazodaktif intestinal peptid (VIP), prostaglandin E1 (PGE1) ve nitrik oksit (NO) izlemiştir. 1985 yılından sonra hastaların kendi kendine enjeksiyon

(self-injection) uygulamalarının dozları ve protokolleri iyiden iyiye yaygınlaşmış ve rutin uygulamaya girmiştir. 1990'lı yıllarda artış hızını devam ettiren intrakavernozal tedavi, oral tedavilerdeki gelişmeler ile yaygınlığını kaybetmiştir. Günümüzde uygun hasta seçimleri ile vazoaaktif ajanların ED'un ikinci basamaktaki yeri ve önemi kılavuzlarda ve günlük pratikte yerini korumaktadır. Yıllar içerisinde kullanılan ajanlardan çok bunların formları ve öncelikleri değişmiştir. İntrakavernozal tedavilerin uygulanmasındaki kritik nokta, hastaların evlerinde enjeksiyonu kendilerinin yapmalarıdır. Bu yüzden hasta eğitimi son derece önemlidir. Hastaya verilecek eğitimde iki nokta özellikle önem taşır.

1. Enjeksiyonun nereden ve nasıl yapılacağı
2. Kullanılacak ilacın dozu

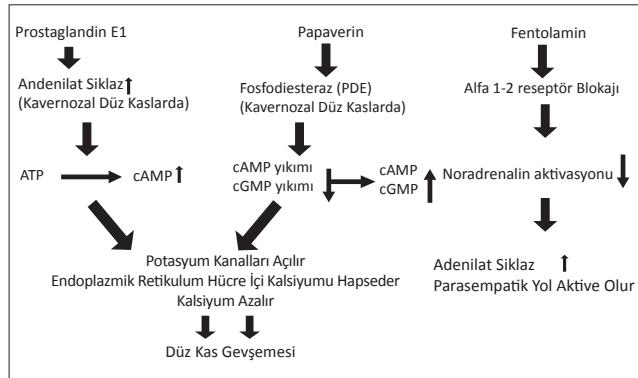
Enjeksiyon yeri bizzat doktor veya deneyimli sağlık personeli tarafından anlatılmalı ve hasta kendi yapabilir hale gelene kadar eğitim devam etmelidir. Enjeksiyon gerekli saha temizliği ardından tek korpus kavernoza yapılar. Enjeksiyon yeri penisin proksimali ve laterali olmalıdır. Hasta bir eli ile enjeksiyon yapacağı bölgeyi sabitler, diğer eli ile enjeksiyonu yapar. Hasta enjeksiyonu korpusun içine yaptığından emin olmalıdır. Tekrarlayan enjeksiyonlarda oluşabilecek fibrozis açısından işlem farklı yerlerden ve farklı korpuslardan bir döngü halinde yapılmalıdır. Herhangi bir nedenden dolayı enjeksiyonu kendisi yapamayacak durumda olan hastalara, partnerinin yapması mümkündür. Böyle durumlarda eğitim çifte birlikte verilmelidir.

Yapılacak doz çok önemlidir. İlaçların ticari önerileri farklı olabilmekle beraber, kritik nokta etkisi bir saati geçmeyecek ve cinsel ilişki için yeterli olacak en küçük dozun uygulanmasıdır. Hastaların zaman zaman yaptıkları, ereksiyon süresini ve kalitesini arttırmak için doz arttırımı, tedavinin ilerleyen dönemlerinde aynı ilacın gerekli dozunun önce artmasına sonra da tamamen ilaçtan fayda görülmez hale gelmesine neden olur.

İntrakavernozal tedavide kullanılan ajanlar aşağıda belirtilmektedir.

### Alprostadil (Caverject®, Edex®, Viridal®)

Sentetik Prostaglandin E1 ihtiva eder. Prostaglandinler çoğu dokuda bulunan ve araşidonik asitten sentezlenen maddelerdir. Anlatılan tedavinin kronolojisi gerilerde olmasına rağmen güncel kılavuzlarda ön planda yer almaktadırlar. Hücre içerisinde cAMP seviyesini arttırarak etki gösteren madde esas olarak vazodilatasyon, düz kas gevşemesi ve trombosit agregasyon inhibisyonu yapar (Şekil 1). Kavernoza yapılar içerisinde 15-hidroksidehidrogenaz tarafından metabolize edilen alprostadilin yarı ömrü 30-60 dk kadar olup bir saat sonunda %96'sı metabolize olurken kan seviyesi etkilenmez.(9,10) İntrakavernozal tedavi seçeneği olarak ilk başlanacak ilaç olarak önerilebilir. Tek başına "monoterapi" uygulanım protokolü bulunan ilacın kullanım dozu 5-40 mikrogramdır. Kullanım rahatlığı sağlayan özel doz ayarlı kalemleri mevcuttur. Etkisi enjeksiyon sonrası 5-15 dk'da görülmeye başlar. Alprostadilin kullanılan 2 ticari formu mevcuttur. Caverject (Pharmacia&Upjohn)



Şekil 1. İntrakavernozal ajanların kavernoza düz kaslar üzerindeki etki mekanizmaları.

içerisinde 20 mikrogram alprostadil, 172 mg laktoz, 47 mg sodyum sitrat içerir. Bu ilaç FDA onayı alan ilk intrakavernozal ajandır. Diğer form Edex/Viridal (Schwartz Pharma) ile Caverject arasında yapılan çalışmalarda etkinlik olarak fark saptanmamıştır.(11) Yapılan çalışmalarda diğer vazoaaktif ajanlarla yapılan karşılaştırmalarda oldukça üstün görülmektedir. Geniş vaka sayılı değişik çalışmalar alprostadilin etkinliğini ortalama %70 olarak vermektedir.(12,13) Ayrıca benzer çalışmalar koitus başarısını da, enjeksiyon başına %85-95 aralığında bildirmektedir.(14) Bu ajanlar günümüzde oral tedavilerden fayda görmeyen hastalarda da ikinci basamak olarak verilmektedir. Bu tedavi ile spontan ereksiyon kabiliyetinde artmalar görülebilmektedir. Bu durum penil hemodinamideki ve patofizyolojideki düzeltilmelere bağlanmaktadır.(15, 16)

Bu ajanın kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etki penil ağrıdır. Ortalama %50 oranında görülen bu etki kullanım süresi arttıkça doğru doz ayarlaması da yapılırsa %11'lere düşmektedir. Ağrılı ereksiyonları azaltmak için alprostadil ile beraber prokain enjeksiyonu yapılmış ve etkili olduğu yayınlanmıştır. Uzamış ereksiyon %5, priapizm %1, fibrozis %2 ve hematoma da %1 oranında görülmektedir.(14) Alprostadil ile papaverin arasında yapılan etkinlik/yan etki karşılaştırma çalışmalarında; alprostadilin etkinliği papaverinden daha yüksek saptanmıştır. Fibrozis ve priapizm oranları daha düşük olan alprostadilde ağrılı priapizm oranı papaverinden daha yüksek bulunmuştur.(17) Tedaviyi bırakma oranları, mevcut kullanımda 2 formu olan Alprostadil'in her iki formunda da; ortalama 2 yıllık dönemde %50 seviyesindedir. Kullanıma devam eden grupta ise hasta-partner memnuniyeti %90-95 gibi yüksek seviyelerdedir.(14)

### Papaverin

Papaverin intrakavernozal tedavi protokollerinin ilk ilacıdır. 1980'li yılların ilk yarısında dozu, uygulanım şekli ve yan etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Fosfodiesteraz inhibisyonu mekanizması ile çalışan bu ajan bir alkaloiddir. Etkisini hücre içerisinde cAMP ve cGMP düzeyini arttırarak gösterir. Aynı zamanda kalsiyum kanal blokajı da yaparak hücre içerisine kalsiyum girişi

engeller. Böylece kavernoza kaslarda ve penil vasküler yapılarda dilatasyon yapar.(18) Yarı ömrü 1-2 saat kadardır. Tek başına kullanımında etkinlik ve yan etki profilinden dolayı kombine tedavilerde kullanılmaktadır. Kullanılan ticari formun düşük pH değerinden olduğu düşünülen (pH 3-4) yüksek intrakavernoza fibrozis oranları çoğu ülkede kullanımını sınırlarken, alprostadile göre düşük fiyat avantajından dolayı monoterapi rejimlerinde kullanıldığı klinikler mevcuttur.(19) Ancak kılavuzlar papaverinin sadece kombine tedavilerde kullanılmasını monoterapide kullanılmasını önermektedir.(20)

Yüksek priapizm oranları (%0-35) kullanımını sınırlarken, fibrozis ve karaciğer enzim yüksekliği de yan etkileri arasındadır. Yüksek oranda görülen fibrozis bazı vakalarda ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlü iken bir kısmı da kalıcıdır. Oluşan fibrozis tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası zaman içerisinde ve yavaş gelişir.(21) Bu yan etkiler yanında hipotansiyon, baş dönmesi, vagal refleks ve soğuk terleme gibi sistemik yan etkiler de görülebilir.(22) Hemen tamamı karaciğerde metabolize olan ilacın etkinliği yapılan çalışmalarda ortalama %60 civarında bildirilmektedir. Papaverin intrakavernoza kullanım endikasyonunda FDA onayı alamamıştır.(11)

### Fentolamin

Alfa-1 ve alfa-2 reseptörlerine eşit afinite gösteren alfa adrenerejik antagonisttir (Regitine®). Yarılanma ömrü 30 dk kadardır. Antagonist etkisi yanında potasyum kanallarını açma ve nitrik oksit sentaz aktivasyonu etkileri de mevcuttur. İntrakavernoza basıncı değiştirmeden penil kan akımını arttırmaktadır. Kısa yarılanma ömrü ve etki gücünden dolayı kombine tedavide kullanılabilir, monoterapi için uygun değildir.(12, 13, 23)

Selektif alfa-1 reseptör blokörü olan moksisilit (Icavex®) yan etkileri (uzamış ereksiyon, fibrozis) düşük olmasına rağmen, etkinliğinin de yüksek olmamasından dolayı monoterapi için uygun değildir. Monoterapi olarak kullanıldığı tedavi rejimlerinde hastaların yaklaşık yarısında yüz güldürücü sonuçlar sağlamıştır. Hipotansiyon ve baş dönmesi de yan etkileri arasındadır.(24) Vazoaktif intestinal peptid (VIP) ise düz kas gevşetme etkisi son derece güçlü bir nörotransmitterdir. İnce barsaklardan izole edilen bu nörotransmitter tek başına intrakavernoza tedavide kullanılmamaktadır. Özellikle fentolaminli kombine tedavilerde çalışılmıştır. Tek başına uygulandığında ereksiyon oluşturmadığı için uygulamalarının tümü kombine tedavi şeklindedir. 25 mikrogram dozunun 1 mg fentolamin ile kombinasyonunu içeren Invicorp® tedavisinde takip sırasında tedaviyi bırakma oranları yaklaşık %65 olarak bulunmuştur. Bu preparat kullanıma hazır olarak özel enjektör ile ticari piyasadadır. Kullanımında en sık görülen yan etkisi, hastaların %80'ine yakınında görülen yüz kızarmasıdır.(25-27) Bir başka ajan olan linsidomin anti-anginal olarak kullanılan bir ilaç olup etkisini cGMP'yi arttırarak göstermektedir. Tek başına kullanıldığında %70 civarında başarı elde edilmişken, bu bilgi daha sonra karşılaştırmalı çalışmalarda doğrulanamamıştır.(28)

Alprostadil ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada, alprostadile göre ereksiyon oluşturma, idame ve yan etkileri konusunda ancak orta dereceli başarı rapor edilmiştir. Yine aynı doz alprostadilin, dozu yükseltile linsidomin ile yapılan karşılaştırmasında da etkisi düşük bulunmuştur.(29) Yukarıda sayılan ajanlardan başka nitroprussid (30, 31), forskolin (32) ve kalsitonin genine bağlı paptid (CGRP) (33) gibi intrakavernoza tedavide kullanılabilir yapılar ile ilgili sınırlı sayıda da olsa değişik başarı oranlarını içeren çalışmalar bulunmaktadır. Bundan başka son zamanlarda intrakavernoza olarak selektif miyozin II inhibitörü olan Blebbistatin, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insulin benzeri büyüme faktörü (ILGF) ile ilgili araştırmaların devam ettiği anlaşılmaktadır.

### Kombine Tedaviler

Günümüzde farmakolojik ilerlemeler ile kullanım alanları daralan intrakavernoza tedavilerin en sık uygulama şekli kombine tedavilerdir. Bu uygulama farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların etkilerini, tek başlarına kullanımından daha düşük dozda sağlarken, yan etki oranlarını da azaltmaktadır. Genellikle psikojenik faktörlerde düşük doz, organik ve dirençli vakalarda daha yüksek doz ilaç kullanılır.(11) Kombinasyon tedavilerinde ilk ve en sık çalışılan olan papaverin/fentolamin (Androskat®) uzun yıllardır kullanılmaktadır. Tek başına kullanılan papaverin ve fentolaminin başarı oranları sırası ile %40 ve %7 iken, kombine olarak kullanılan fentolamin/papaverin ikilisinin başarısı %87 olarak rapor edilmiştir. Hastaların %70'inde yeterli ereksiyonu sağlayan tedavinin uzamış ereksiyon oranları %1-23 ve fibrozis oranları ise %1.4-16 arasında rapor edilmiştir.(34) Kombinasyonun yüksek başarı oranlarının olması, penil ağrının ve yan etkilerin ise kabul edilebilir düzeylerde olması bu alandaki popülaritesinin devamını sağlamaktadır.(11, 35) Papaverin/fentolamin/alprostadil (Trimiks®) kombinasyonu ise tek başına alprostadil'in etkinliği ile benzer etkiler göstermekte ancak alprostadil kullanımının ciddi sıkıntısı olan penil ağrı çok daha az olarak izlenmektedir. Hastalarda %92 oranında başarı ve %5.6 uzamış ereksiyon izlenmiştir.(36) Uzamış ereksiyon açısından bakıldığında alprostadilden başarısız, papaverin/fentolamin kombinasyonundan daha iyidir. Papaverine bağlı olarak rapor edilen karaciğer toksisitesi ve nispeten yüksek (%5-10) fibrozis oranlarına da bakıldığında bu üçlü şema avantajlı gibi görünmektedir.(37)

Bu kombinasyonlar dışında papaverin/alprostadil kombinasyonunun tek başına alprostadilden daha etkili olduğu bildirilmiştir.(38) Papaverin/fentolamin/alprostadil/atropin sülfat kombinasyonu çalışılmış, %95 oranında başarılı sonuç elde edilmiş ancak %7 hastada görülen hipotansiyon nedeni ile yayınlanmamıştır.(39) VIP/fentolamin kombinasyonu kullanılan hastaların tümünde başarı bildirilirken ciddi yan etki olmadığı rapor edilmiştir. Bu tek kullanımı olmayan VIP için yüz güldürücüdür.(40) VIP/ papaverin kombinasyonunda papaverin/ fentolamin ile benzer sonuçları olduğu bildirilmiştir.(25) Venöz kaçığı olan bir hasta grubunda alprostadil/

CGRP kombinasyonu %68'lik başarı göstermiştir.(28) Üçlü kombinasyon tedavilerinin başarısız olduğu hastalarda, oral sildenafil kullanımının protokole eklenmesi, tedaviden fayda görmeyen hastaların %31 kadarında başarılı olmuştur.(41) Bütün bunlara rağmen kombine tedavilerin yan etki oranlarına bakıldığında %33 gibi yüksek bir oran karşımıza çıkmaktadır; %20 hastada baş dönmesi rapor edilmektedir.(20) Bu rejimler penil protez öncesi iyi seçilmiş hasta grubunda ikinci basamakta uygulanabilecek tedavilerdir.

### Intrakavernozal Tedavi Komplikasyonları

Priapizm, papaverin kullanımında %10, papaverin/fentolaminde %7 ve alprostadil kullanımında da %1.5 olarak karşılaşılmaktadır.(42-44) Penil ağrı ise özellikle alprostadil kullanımında %50 hastada görülebilen ve tedaviyi bırakma nedenleri arasında gösterilen bir komplikasyondur. Nedeninin verilen maddenin düşük pH değeri olduğu düşünüldüğünden beraberinde sodyum bikarbonat verilmesi ile ağrı 10 kat azaltılmıştır. Alprostadil'in yanına lokal anestezipler de eklenebilir.(45) Yapılan enjeksiyonlar sonucu tunika albugineada görülen fibrozis %0.8 ile %5 arasında değişmektedir ve alprostadil bu bakımdan avantajlı grup içerisindedir. Fibrozis başladığında tedavi 3 ay kesilir, bekleme sonucunda fibrotik nodül gerilemiyorsa ya tedavi şekli değiştirilir (oral, intraüretral) veya cerrahi bir düzeltme gerekecek düzeyde ise fibrotik alana müdahale edilir ve sonrasında tedavi şekli tekrar gözden geçirilir.(46) İntrakavernozal tedavilerin anlatıldığı hastaların %49-84'ü tedaviyi kabul etmektedir.(47) Kronik kullanımda ise hastaların %13-60'ı libido azalması, partner kaybı, azalan ereksiyon yanıtı, penil ağrı ve artan spontan ereksiyonlar nedeni ile tedaviyi bırakmaktadır.(45)

Kronik hastalıklarından dolayı özel durumu olan hastalarda ise intrakavernozal tedavide dikkatli davranılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, birinci basamak tedaviye yanıt alınmayan durumlarda, tek başına alprostadil veya papaverin/ fentolamin kombinasyon tedavisi iyi sonuçlar vermiştir. Kronik karaciğer hastalıklarında, hastalık düzeyi ve karaciğer rezervine göre değişmekle beraber, yine erektil fonksiyonun ikinci basamak tedavisine geçildiğinde mümkün olduğu kadar intrakavernozal tedavilerden kaçınılır, özellikle papaverin karaciğer toksisitesi açısından uzak durulması gereken bir seçenektir.(48)

Günümüzde erektil disfonksiyonun, davranışsal tedavilerden sonraki en etkili tedavisi PDE5 inhibitörleridir. İntrakavernozal tedaviler, intraüretral tedaviler, penil protez uygulamaları ve vakum ereksiyon cihazları ancak PDE5 inhibitörlerinin başarısız olduğu veya hastanın bu tedaviyi alamadığı durumlarda alternatif olarak düşünülür.(49) Başlangıçta PDE5 inhibitörlerine cevap vermeyen hastalarda uygulanan intrakavernozal mono veya kombine tedaviler sonrası PDE5 inhibitörleri tekrar denenmelidir. Spontan ereksiyonların başlayabileceği akıldan çıkartılmamalıdır.(50) Uygulanacak ilaç dozları hasta yaşı, ek patolojileri ve vasküler yetmezlik bulgularına göre ayarlanmalıdır. Her hasta için rutin intrakavernozal tedavi dozu yoktur. Alprostadil ile doz

arttırılarak yapılan çalışmalarda doz ile yanıt doğru orantılı artmıştır. Yüzde 30'lardan %90'lı değerlere çıkmıştır. Bununla beraber artan yan etkiler doz artırımını kısıtlamaktadır.(51) İntrakavernozal enjeksiyonun sağ, sol veya her iki kavernoöz cisme birden yapılmasının etkinliği araştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır.(52)

### Kaynaklar

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.
3. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelman U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of "Cologne Male Survey". Int J Impot Res 2000;12:305-11.
4. Akkuş E, Kadioğlu A, Esen A, Doran Ş, Ergen A, Anafarta K, et al. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group): Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. Eur Urol 2002;41:298-304.
5. Anafarta K, Bedük Y, Ankan N. Temel Üroloji. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007;1013-6.
6. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? Urology 2000;56:302-6.
7. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. J Urol 1999;162:1992-8.
8. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. Lancet 1982;2:938.
9. Roy AC, Adaikan PG, Sen DK, Ratnam SS. Prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase activity in human penile corpora cavernosa and its significance in prostaglandin-mediated penile erection. Br J Urol 1989;64:180-2.
10. Van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, Hertfelder HJ. Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. J Urol 1994;151:1227-30.
11. Broderick GA, Lue TF. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. Campbell's Urology Eighth Edition. Saunders; 2002.
12. Porst H. Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. Int J Impot Res 2000;12: 91-100.
13. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJG. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2001;28:343-54.
14. Porst H, Buvat J, Meuleman E, Michal V, Wagner G. Intracavernous Alprostadil Alfadex- an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Result of a long-term European study. Int J Impot Res 1998;10:225-31.
15. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. N Engl J Med 1996;334:873-7.
16. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, Kim SC, et al. Intracavernosal Alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. Int J Impot Res 2001;13:317-21.
17. Lee LM, Stevenson RW, Szasz G. Prostaglandin E1 versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence: A double-blind comparison. J Urol 1989;141:549-50.

18. Brading AF, Burdyga TV, Scripnyuk ZD. The effects of papaverine on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig ureter. *J Physiol* 1983;334:79-89.
19. Aboseif SR, Breza J, Bosch RJ, Benard F, Stief CG, Stackl W, et al. Local and systemic effects of chronic intracavernous injection of papaverine, prostaglandin E1, and saline in primates. *J Urol* 1989;142:403-8.
20. Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis, Montorsi F, Vardi Y. European Association of Urology Guidelines 2010 edition. Drukkerij Gelderland, Netherlands.p. Male sexual dysfunction. p. 22-3.
21. Barada JH, McKimmy RM. Vazoactive pharmacotherapy. In Bennett AH (ed):*Impotence: Diagnosis and Management of erectile dysfunction*. Philadelphia, WB Saunders, 1994.
22. Wetterauer U. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. In Joans U, Thon WF, Stief CG(eds): *Erectile dysfunction*. Berlin, Springer-Verlag, 1991;221-35.
23. Diagnosis and therapy of erectile dysfunction using papaverine and phentolamine. Zentgraf M, Baccouche M, Jünemann KP. *Urol Int*. 1988;43:65-75.
24. Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B, Albrecht D. Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxislyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159:116-9.
25. Kielly EA, Bloom SR, Williams G. Penile response to intracavernosal vazoactive intestinal polypeptide alone and in combination with other vazoactive agents. *Br J Urol* 1989;64:191-4.
26. Adaikan PG, Kottegoda SR, Ratnam SS. Is vazoactive intestinal polypeptide the principal transmitter involved in human penile erection? *J Urol* 1986;135:638-40.
27. Sandhu D, Curless E, Dean J, Hackett G, Liu S, Savage D, et al. A double blind, placebo controlled study of intracavernosal vazoactive intestinal polypeptide and phenotolamine mesylate in a novel auto-injector for the treatment of non-psychogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:91-7.
28. Truss MC, Becker AJ, Thon WF, Kuczyk M, Djamilian MH, Stief CG, et al. Intracavernous calcitonin gene-related peptide plus prostaglandin E1: Possible alternative to penile implants in selected patients. *Eur Urol* 1994;26:40-5.
29. Porst H. Prostaglandin E1 and the nitric oxide donor linsidomine for erectile failure: A diagnostic comparative study of 40 patients. *J Urol* 1993;149:1280-3.
30. Brock G, Nunes L, Padma-Nathan H, Boyd S, Lue TF. Nitric oxide synthase: A new diagnostic tool for neurogenic impotence. *Urology* 1993;42:412-7.
31. Martinez-Piñeiro L, Lopez-Tello J, Alonso Dorrego JM, Cisneros J, Cuervo E, Martinez-Piñeiro JA. Preliminary results of a comparative study with intracavernous sodium nitroprusside and prostaglandin E1 in patients with erectile dysfunction. *J Urol* 1995;153:1487-90.
32. Mulhal JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P, et al. Intracavernosal forskolin: Role in management of vasculogenic impotence resistant to standart 3-agent pharmacotherapy. *J Urol* 1997;158:1752-9.
33. Djamilian M, Stief CG, Hartmann U, Jonas U. Predictive value of real-time RigiScan monitoring for the etiology of organogenic impotence. *J Urol* 1993;149:1269-71.
34. Stief CG, Wetterauer U. Erectile responses to intracavernous papaverine and phentolamine: Comparison of single and combined delivery. *J Urol* 1988;140:1415-6.
35. Lue TF, Broderick GA. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and premature ejaculation. *Campbell's Urology Ninth Edition*.Saunders Elsevier;2007;779-81.
36. Benett AH, Carprenter AJ, Baranda JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol* 1991;146:1564-5.
37. Levine SB, Althof SE, Turner LA, Risen CB, Bodner DR, Kursh ED, et al. Side effect of self administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J Urol* 1989;141:54-7.
38. Floth A, Schramek P. Intracavernous injection of prostaglandin E1 in combination with papaverine: Enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phentolamine and prostaglandin E1 alone. *J Urol* 1991;145:56-9.
39. Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Ferini-Strambi L, Barbieri L, Rigatti P. Four drug intracavernous therapy for impotence due to corporeal veno-occlusive dysfunction. *J Urol* 1993b;149:1291-5.
40. Gerstenger TC, Metz P, Ottesen B, Fahrenkrug J. Intracavernous self-injection with vazoactive intestinal polypeptide and phentolamine in the management of erectile failure. *J Urol* 1992;147:1277-9.
41. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol* 1999;162;1992-7.
42. A pilot study of the role of intracavernous injection of vasoactive intestinal peptide (VIP) and phentolamine mesylate in the treatment of erectile dysfunction. McMahon CG. *Int J Impot Res*. 1996 Dec;8:233-6.
43. Bechara A, Casabe A, Cheliz G, Romano S, Rey H, Fredotovich N. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *J Urol* 1997;157:2132-4.
44. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirci M. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. 1.Baskı. İstanbul: Türk Androloji Derneği,2004;278-87.
45. Chandek Montesa K, Chen Jiménez J, Tamayo JC, Rodríguez Antolín A, Alvarez González E. Prospective study of effectiveness and side effects of intracavernous prostaglandin E1 versus papaverine or papaverine phentolamine in the diagnosis and treatment of erection dysfunction. Review of the literature. *Actas Urol Esp* 1992;16:208-16.
46. Buvat J, Lemaire A, Ratajczyk J. Acceptance, efficacy and preference of sildenafil in patient on long term auto-intracavernosal therapy: a study with follow-up at one year. *Int J Impot Res* 2002;14:483-6.
47. Gerber GS, Levine LA. Pharmacological erection program using prostaglandin E1. *J Urol* 1991;146:786-9.
48. Lasaponara F, Paradiso M, Milan MG, Morabito F, Sedigh O, Graziano ME, et al. Erectile dysfunction after kidney transplantation: our 22 years of experience: *J Urol*. 2005;173:930-1.
49. Heidelbaugh JJ. Management of erectile dysfunction. *Am Fam Physician*. 2010;81:305-12.
50. Nehra A: Oral and non-oral combination therapy for erectile dysfunction. *Rev Urol*. 2007;9:99-105.
51. Bratus D, Hlebic G, Hajdinjak T. Relation between intracavernosal dose of prostaglandin Pge 1 and mean duration of erection in men with different underlying causes of erectile dysfunction. *Croat Med J*. 2007;48:76-80.
52. Ghafoori M, Hoseini K, Shakiba M. Comparison of one-side and bilateral intracavernosal papaverine injection on a Doppler study of the penis. *Int J Impot Res*. 2009;21:382-6.