

## Eretil disfonksiyon tedavisinde fitoterapi

Uzm. Dr. Mazhar Ortaç

Bahçelievler Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

### Giriş

Eretil disfonksiyon (ED) tatmin edici cinsel birliktelik için ereksiyonun tam sağlanamaması yada devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır (1). Yapılan prevalans çalışmalarında ABD’de 40–70 yaş arası erkeklerde ED görülme oranı %52 olarak saptanırken, Türk Androloji Derneğinin yaptığı çalışmada ise ED prevalansı %33 olarak bildirilmiştir (2,3). ED patofizyolojisinin net olarak anlaşılmasından sonra tedavide önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Farmakoterapideki gelişmeler özellikle etkinliği ve tolere edilebilir olması nedeniyle fosfodiesteraz inhibitörlerinin (PDE 5-I) birinci basamak yöntem olarak kullanıma girmesini sağlamıştır. Ancak bu ilaçların bazı hastalarda kontrendike olması, başarı oranının diyabetik hastalarda veya radikal prostatektomi cerrahisinden sonra daha düşük olması, tedaviyi bırakma nedeni olabilecek yan etkilerin görülebilmesi ve bu tedavi yönteminin küratif olmaması nedeniyle alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılmasına neden olmuştur (4).

Ayrıca geleneksel olarak Uzak Doğu ve Asya ülkelerinde geçmişten gelen kültürel nedenlerle bitkisel kökenli ilaçlara ilgi oldukça yüksektir. Fakat son yıllarda modern tıpta da kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2000 yılında yayınladığı raporda bitkisel ilaçların dünya ilaç pazarının %20’sini oluşturduğu, Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika’da yaşayan insanların yaklaşık yarısının alternatif—tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden birini kullandığı ve bunlardan en sık kullanılanın bitkisel ilaçlar olduğunu bildirmiştir (5).

Bu derleme kanıta dayalı tıp zemininde ED tedavisinde en sık kullanılan etkinlik ve güvenilirliği klinik ve/veya prelinik çalışmalarla araştırılmış 5 fitoteropatik ajanın değerlendirmesini içermektedir.

### Ginseng (Panax)

Panax ginseng (Asya veya Kore ginseng) ve Panax

quinquefolium (Amerikan ginseng) olarak bilinen bitki doğu geleneksel tıbbında yaklaşık 2000 yıldır kullanılarak dünyada en çok kullanılan ve araştırılan bitkisel ilaçların başında gelmektedir. Özellikle hipertansiyon, diyabet, kanser ve asteni gibi hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılmıştır (6). Ginsenozid ve saponin glikozid asıl aktif birleşenleridir. Panax Ginseng bitkinin durumuna göre taze ginseng (<4 yaş), beyaz ginseng (4–6 yaş) ve asıl afrodisyak etkiye sahip olan red ginseng (>6 yaş, kuru) olarak 3 gruba ayrılmaktadır (7).

Ginseng’in etkinliğinin değerlendirildiği 7 randomize plasebo kontrollü çalışmadan oluşan 24–70 yaş arası, toplam 363 hastanın dahil edildiği bir meta-analize yayınlanmıştır. Çalışmanın analizinde, 3 çalışmada psikojenik ED, 1 çalışmada organik ED, 3 çalışmada mikst ED olan hasta grubu değerlendirilirken, tedavi süresi 4–12 hafta, ginseng dozu 600–1000 mg x 3/gün olarak belirlenmiştir. Meta-analiz sonucuna göre ginseng kullanan grubun plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağladığı, subgroup analizinde ise sadece psikojenik ED olan hastalarda plaseboya göre anlamlı üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Ginseng’in optimum tedavi dozu net olarak belirlenemezken, hafif gastrointestinal şikayetlerin yan etki olarak görüldüğü gösterilmiştir (8).

Ginseng’in etki mekanizması hala net olarak bilinmemektedir. Fakat yapılan hayvan çalışmalarında ginseng etkisinin kavernozaal düz kaslarda NO seviyesini artırarak kavernozaal relaksasyon yapabileceği gösterilmiştir (9). Yakın zamanda ginseng’in kavernozaal doku üzerinde ki etkisinin araştırıldığı bir hayvan çalışmasında, sıçanlar kontrol grubu, metabolik sendromu+salin tedavisi alan grup ve metabolik sendrom+ginseng tedavisi alan grup şeklinde 3’e ayrılmışlardır. On iki haftalık tedavi sonunda ginseng alan grupta intrakavernozaal basıncın (ICP) ve düz kas oranlarının salin alan gruba göre daha yüksek olduğu, kontrol grubu ile benzer olduğu gösterilirken,

TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin ise ginseg grubunda istatistiksel anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (10).

Ginsegin organik kaynaklı ED tedavisindeki etkinliğini literatürde sık işlenen bir konu olarak karşımıza çıkarmaktadır. Fakat bu çalışmalarda hasta sayısının az olması, çalışma dizaynı ile ilgili sorunlar, retrospektif ve subjektif değerlendirmeler nedeniyle çalışmaların kanıt düzeyi öneri derecesine ulaşmamaktadır. Bu bitkisel tedavinin etkinliğinin net olarak ortaya konması için geniş hasta serilerinin olduğu prospektif randomize plasebo kontrollü ve iyi kurgulanmış çalışmalara gereksinim vardır.

### Ginkgo biloba

Ginkgo ağacı dünya üzerindeki en eski bitki olup yaklaşık 150 milyon yıllık bir geçmişi bulunmaktadır (11). Ginkgo bilobanın ana etki mekanizması vasorelaksasyon olarak gösterilmiştir. Bu nedenle periferik damar hastalığı, Alzheimer, demans, azalmış serebral ve okuler kan akımı gibi kronik vasküler yetmezlik olan hastalıklarda kullanılabileceği gösterilmiştir. Amerika'da kognitif bozukluklarda en fazla kullanılan ek tedavi yöntemidir (12). Ginkgo yaprak ekstresinde Flavonoid glikozitler (%24) ve terpen laktonlardan (%6) oluşan 2 ana bioaktif içerik bulunmaktadır. Ginkgo yaprak ekstresinin önerilen günlük dozu 150 mg olup kronik hastalıklarda minimum 8 hafta kullanımı önerilmektedir (13).

Ginkgo biloba antioksidan, antiplatelet, antihipoksik ve mikrosirküler düzenleyici bir mekanizmaya da sahiptir. Antioksidan etkisini direkt serbest radikal temizleyici ve antioksidan enzimleri artırarak serbest radikal oluşumunun azaltılması şeklinde göstermektedir. Bu etkiden primer olarak flavonoidler (quercetin ve kaempferol) ve terpenoidler (ginkgolides ve bilobalide) sorumludur (5,6). Flavonoidler ve terpenoidler hidroksil radikali (OH), peroksil radikali (ROO) ve superoksit anyonunu süpürerek direkt etki gösterirken, antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, katalaz ve hemoksijenazı artırarak indirekt etki gösterir (12).

Ginkgo bilobanın kognitif fonksiyonları düzenleyici etkisi ise MAO enzim inhibisyonu ile santral sinir sisteminde noradrenalin ve serotonin salınımını artırarak yaptığı gösterilmiştir (14). Fakat 28 çalışmadan oluşan meta-analizde sağlıklı bireylerde ginkgo biloba kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (15). Ginkgo bilobanın seksüel fonksiyonlar üzerin-

deki etkisi ise beyin ve genital bölge kan akımı arttırması ve NO biyoyararlanımını arttırması üzerinden olabileceği gösterilmiştir (16).

Ginkgonun özellikle anti-depresan bağlı ED tedavisinde kullanımı ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur. Fakat 2013 yılında yayınlanan Cochrane very tabanına göre bu hastalarda kullanımı ile ilgili plaseboyla arasından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (17).

Wu Y. ve ark yakın zamanda bilateral kavernozaal sinir hasarı yapılan sıçanlarda ginkgo biloba kullanımının erektil fonksiyonlar üzerinde ki etkisinin incelendiği, NOS, ICP ve düz kas oranlarının değerlendirildiği çalışmada; Ginkgo biloba kullanılan grupta ICP kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Kavernozaal doku incelenmesinde ise tedavi grubunda nNOS miktarı, düz kas oranları daha yüksek iken apoptotik indeks ve kollajen miktarının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre ginkgo bilobanın kavernozaal doku üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve erektil fonksiyonları düzelterileceği sonucuna varılmıştır (18).

### Epimedium yaprak ekstresi

Epimedium Berberidaceae ailesinin bir üyesi olup, E. grandifloem ve E. Sagittatum seksüel disfonksiyon tedavisinde kullanılan türlerdir. Epimedium ekstreğinin major bileşenlerini flavonol glikozitler (icariin,epimedin A,B,C) oluşturur (19). Icarin, epimedin C'den sonra epimediumun içinde en fazla bulunan ve ereksiyonu sağlayan major flavonoid glikozittir (3.04±0.30 g/100g). Anjiyogenezi VEGF'den bağımsız olarak aktive etmektedir. Ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK) ve serin/treonin kinaz (Akt) yolağının aktivasyonu ve tirozin kinaz aşırı ekspresyonunu sağlayarak anjiyogenezi doza bağımlı indükler (9).

Icariinin bu etkisinin dışında PDE5 enzimini spesifik olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (20). İcariinin PDE5 A1, A2 ve A3 enzimi için IC50 değerleri sırasıyla 1.0, 0.75, ve 1.1  $\mu$ M olarak bulunmuştur (21). Bu değerler sildenafil sitrat için sırasıyla 1.20, 2.83, ve 2.28 nM olarak saptanmıştır. Her iki etken maddenin molekül ağırlıkları ve IC 50 değerleri göz önüne alındığında icariin için 1 litre çözeltide  $5 \times 10^8$  gr bulunurken bu değer sildenafil sitrat için  $134 \times 10^8$  gr'dır. Sildenafil sitratın icariinden en az 373 kat daha fazla etkiye sahip olduğu hesaplanmıştır. İcariinin yapısal modifikasyonu ile PDE5i etkisini artırdığı gösterilmiştir (20).

İcariin insan kavernoza dokusunda eNOS ve NO miktarını artırdığı aynı zamanda kaspaze 3 ekspresyonunu azalttığı ve apoptozisi engellediği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise ICP ve nNOS miktarlarını arttırdığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda Shindel A. ve ark.nın yaptığı, bilateral kaverozal sinir hasarı sonrası İcariin ile tedavi edilen sıçanlarda erektil fonksiyonların ve kavernoza doku değişikliklerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmaya göre; İcariin alan grupta ICP daha yüksek olduğu, nNOS ve e NOS miktarlarının kontrol grubuna göre anlamlı yükseldiği apoptozisin ise azaldığı gösterilmiştir (22).

Liu T v ark. ise benzer bir çalışma ile diyabetik farelerde İcariinin erektil fonksiyonlar üzerinde ki etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada sıçanlar kontrol, diyabetik kontrol ve icariin ile tedavi edilen diyabetik tedavi grubu şeklinde ayrılmışlardır. Çalışmanın sonucunda icariin alan grupta ICP basıncın, düz kas/ kollagen oranlarının ve nNOS miktarlarının diyabetik kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu TGFB1/Smad2 yolağında ise down-regulasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda icarinin penil hemodinamiyi koruduğu ve ereksiyon fonksiyonlarında anlamlı düzleşme sağladığı gösterilmiştir (23).

Epimediumun klinik kullanımı ile ilgili literatürde yerli çalışma bulunmadığından ED tedavisinde etkinliği net değildir. Mevcut çalışmalar ise hasta sayısının az olduğu vaka sunumları şeklindedir.

### **Lepimedium meyenii (Maca)**

Uzun yıllardır geleneksel tıpta erkek cinsel sağlığı ve infertilite için kullanılan bitkisel tedavi yöntemidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber spermatogenesis ve cinsel istek üzerinde olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Gonzales GF ve ark. yaptığı çalışmada toplam 45 sağlıklı erkek 12 hafta boyunca Maca ile tedavi edilirken diğer grup plaseboya ile takip edilip, cinsel istek açısından subjektif ölçüm ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda maca alan grupta %42 oranında cinsel istekte artış olduğu saptanırken plasebo grubunda her hangi bir artış olmadığı görülmüştür (24).

Maca etkisinin değerlendirildiği meta-analizde toplam 4 randomize plasebo kontrollü çalışmanın dahil etme kriterlerini taşıdığı, bu çalışmaların sadece bir tanesinin ED olan hastalarda yapıldığı ve IIEF ile değerlendiril-

diği görülmüştür. Bu çalışmada toplam 50 Hafif ED olan hasta 12 hafta boyunca günlük 2400 mg Maca ile tedavi edilirken 36 hasta ise plasebo ile takip edilmiştir. Çalışma sonunda maca ile tedavi edilen grupta plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı IIEF artışı elde edildiği gösterilmiştir (25).

### **Tribulus terrestris**

Diğer bitkisel tedaviler gibi Tribulus terrestris (TT) uzun zamandır afrodisyak etkisi nedeni ile kullanılan bir alternatif tedavi yöntemidir. Daha çok Akdeniz çevresi, subtropikal bölgeler ve çöl iklimi olan yerlerde kullanımı yaygındır. Afrodisyak etkisinin yanında üriner sistem enfeksiyonları ve enflamasyonda da kullanıldığı bildirilmiştir (26). Etki mekanizması net olarak bilinmemekle beraber bazı hayvan deneylerinde testosteron seviyesini arttırarak erektil kapasitesiyi arttırdığı gösterilmiştir. Fakat insan çalışmalarında testosteron arttırıcı etkisi ortaya konamamıştır (27).

Son zamanlarda Kam SC ve ark TT'in tavşan korpuz kavernoza üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Toplam 40 tavşan 1 ay boyunca TT ile tedavi edilmiş olup, tedavisi sonrası ICP ve kavernoza dokuda cAMP ve cGMP seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda TT alan grupta ICP istatistiksel anlamlı olarak yükseldiği, cAMP ve cGMP ekspresyonlarında da artış sağlandığı gösterilmiştir (28).

Sansalone S ve ark yaptığı toplam 200 hastanın iki gruba ayrıldığı prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada tedavi grubuna 300 mgAlga Ecklonia bicyclis, 450 mg Tribulus terrestris, ve 250 mg Glucosamine Oligosaccharide karışımından oluşan tek tablet ile 3 ay boyunca takip edilmiş. Hastalar penil doppler usg ve IIEF-15 ile değerlendirilmiştir. Tedavi alan grupta IIEF-15 subgrup analizine EF domain dışında tüm skorlarda (Genel memnuniyet  $p<0.05$ , Orgazm  $p<0.05$ , istek  $p<0.05$ , cinsel ilişki memnuniyeti  $p<0.05$ , Erektile fonksiyon  $p>0.05$ ) kontrol grubuna göre istatistiksel artış sağladığı gösterilmiştir. Doppler USG de hafif ve orta derece arterial yetersizlik olan hastalarda IIEF-15 anlamlı artış sağlanırken, normal ve ağır arterial yetersizlik olan hastalarda ise anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonunda her iki grupta testosteron seviyeleri arasında fark olmadığı da gösterilmiştir (29).

Sonuç olarak TT ereksiyon üzerinde direkt etkisi ol-

masa bile net olarak ortaya konamayan bir mekanizma ile seksüel fonksiyonları düzeltebileceği gösterilmiştir.

### Sonuç

Alternatif — tamamlayıcı tıp alanında kullanılan tedavi yöntemlerinden olan bitkisel ilaçların etki mekanizmaları hala net olarak ortaya konmasada, insanlarda genel bir

iyilik hali sağladığı gösterilmiştir. ED tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak ise etki mekanizması üzerinde hayvan deneyleri olmasına rağmen benzer iyi dizayn edilmiş çalışmalar henüz kliniğe yansımamıştır. Bu tedavi yönteminin rutin kliniğe yansması için prelinik- deneysel araştırmaların yanında iyi dizayn edilmiş prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

- Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: 2014.
- 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.
- Kendirci M, Asci R, Yaman Ö, Çayan S, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. *Andrology* [Internet]. 2014;2:219–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2047-2927.2013.00176.x>
- Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliogly A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:524–40.
- Malviya N, Jain S, Gupta VB, Vyas S. Recent studies on aphrodisiac herbs for the management of male sexual dysfunction - A review. *Acta Pol Pharm - Drug Res* 2011;68(1):3–8.
- Shergis J, Zhang A. Panax ginseng in randomised controlled trials: a systematic review. *Phyther* .... 2013;965(May 2012):949–65.
- Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf* 2002;25:323–44.
- Jang D-J, Lee MS, Shin B-C, Lee Y-C, Ernst E. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:444–50.
- Shamloul R. Natural aphrodisiacs. *J Sex Med* 2010;7:39–49.
- Kim SD, Kim YJ, Huh JS, Kim SW, Sohn DW. Improvement of erectile function by Korean red ginseng (*Panax ginseng*) in a male rat model of metabolic syndrome. *Asian J Androl* 2013;15:395–9.
- Al-Yahya A a, Al-Majed A a, Al-Bekairi a M, Al-Shabanah O a, Qureshi S. Studies on the reproductive, cytological and biochemical toxicity of *Ginkgo Biloba* in Swiss albino mice. *J Ethnopharmacol* 2006;107:222–8.
- Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci* [Internet]. 2008;73(1):R14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18211362>
- Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwei N, Matheis RJ, Noskin O, Richards J a, et al. *Ginkgo biloba* extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:668–78.
- Fehske CJ, Leuner K, Müller WE. *Ginkgo biloba* extract (EGb761) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment. *Pharmacol Res* [Internet]. 2009;60(1):68–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427589>
- Laws KR, Sweetnam H, Kondel TK. Is *Ginkgo biloba* a cognitive enhancer in healthy individuals? A meta-analysis. *Human Psychopharmacology* 2012. p. 527–33.
- Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. *Ginkgo biloba* extracts: A review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(9):727–49.
- MJ T, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for Managing Sexual Dysfunction Induced by Antidepressant Medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5).
- Wu Y-N, Liao C-H, Chen K-C, Liu S-P, Chiang H-S. Effect of *Ginkgo biloba* Extract (EGb-761) on Recovery of Erectile Dysfunction in Bilateral Cavernous Nerve Injury Rat Model. *Urology* [Internet]. 2015;85(5):1214.e7–1214.e15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429515001016>
- Shen P, Guo BL, Gong Y, Hong DYQ, Hong Y, Yong EL. Taxonomic, genetic, chemical and estrogenic characteristics of *Epimedium* species. *Phytochemistry* [Internet]. 2007;68(10):1448–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434191>
- Agli MD, Gallii G V, Cero ED, Belluti F, Matera R, Zironi E, et al. Potent Inhibition of Human Phosphodiesterase-5 by Icariin Derivatives Potent Inhibition of Human Phosphodiesterase-5 by Icariin Derivatives. *J Nat Prod* [Internet]. 2008;71:5–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778098>
- Ning H, Xin Z-C, Lin G, Banie L, Lue TF, Lin C-S. Effects of icariin on phosphodiesterase-5 activity in vitro and cyclic guanosine monophosphate level in cavernous smooth muscle cells. *Urology* [Internet]. 2006;68(6):1350–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169663>
- Shindel AW, Xin Z-C, Lin G, Fandel TM, Huang Y-C, Banie L, et al. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (*Epimedium* spp.) in vitro and in vivo. *J Sex Med* [Internet]. 2010;7(4 Pt 1):1518–28. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551978&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Liu T, Xin H, Li W-R, Zhou F, Li G-Y, Gong Y-Q, et al. Effects of icariin on improving erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sex Med* [Internet]. 2011;8(10):2761–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967314>
- Gonzales GF, Córdova a., Vega K, Chung a., Villena a., Góñez C, et al. Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 2002;34(6):367–72.
- Shin B-C, Lee MS, Yang EJ, Lim H-S, Ernst E. Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2010;10:44.
- Do J, Choi S, Choi J, Hyun JS. Effects and Mechanism of Action of a *Tribulus terrestris* Extract on Penile Erection. *Korean J Urol* [Internet]. 2013;54(3):183–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3604572&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Shin YS, Zhao C, Zhang LT, Park JK. Current Status and Clinical Studies of Oriental Herbs in Sexual Medicine in Korea 2015;33(2):62–72.
- Kam SC, Do JM, Choi JH, Jeon BT, Roh GS, Hyun JS. In Vivo and in Vitro Animal Investigation of the Effect of a Mixture of Herbal Extracts from *Tribulus terrestris* and *Cornus officinalis* on Penile Erection. *J Sex Med* [Internet]. 2012;9(10):2544–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1743-6109.2012.02889.x>
- Sansalone S, Leonardi R, Antonini G, Vitarelli A, Vespasiani G, Basic D, et al. *Alga Ecklonia bicyclis*, *Tribulus terrestris*, and glucosamine oligosaccharide improve erectile function, sexual quality of life, and ejaculation function in patients with moderate mild-moderate erectile dysfunction: a prospective, randomized, placebo-contr. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:121396. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127274&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>