

## 5- $\alpha$ redüktaz enzim inhibitörlerinin erkek cinsel fonksiyonları üzerine etkileri

Uzm. Dr. Melih Balcı<sup>1</sup>, Doç. Dr. Altuğ Tuncel<sup>2</sup>, Prof. Dr. Ali Atan<sup>2</sup>

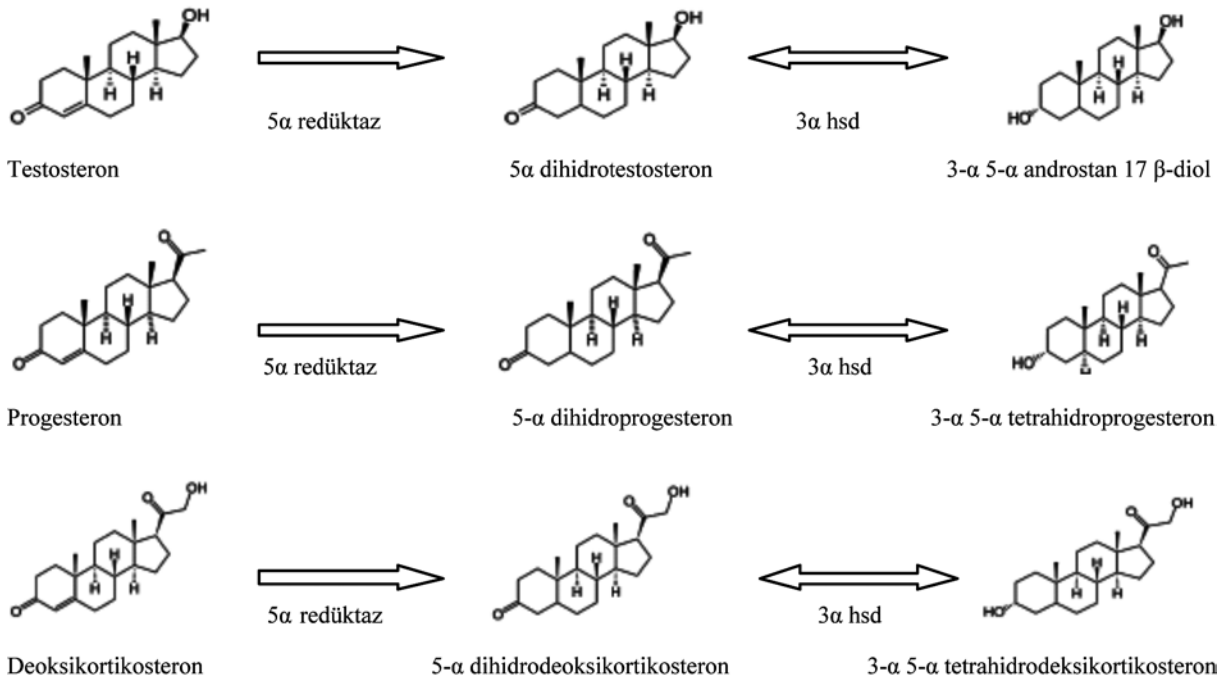
<sup>1</sup>Sağlık Bakanlığı, Kulu Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği,

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Cinsellik, kadın-erkek ilişkisinin vazgeçilmez bir yönüdür ve çiftlerin hayat kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (1). Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve androjenik alopesi tedavisinde kullanılan 5- $\alpha$  redüktaz enzim inhibitörü (5ARİ) ilaçların erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki olası olumsuz etkileri günümüzde yoğun olarak tartışılan bir konudur. Bu derlemede, 5ARİ'nin erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki etkileri literatür eşliğinde okuyucu ile paylaşılacaktır.

İnsan vücudunda iki tip 5- $\alpha$  redüktaz enzimi bulunmaktadır: Tip 1, esas olarak karaciğerde, Tip 2 ise esas olarak; prostat, seminal vezikül, epididim, saç folikülleri ve karaciğer'de bulunmaktadır (2). 5- $\alpha$  redüktaz enzimi; testosteron (T), progesteron ve deoksikortikosteron'u sırası ile 5- $\alpha$  dihidrotestosteron (DHT), 5- $\alpha$  dihidropro-

gesteron ve 5- $\alpha$  dihidrodeoksikortikosteron'a metabolize eder. Beyinde bu ürünler, 3- $\alpha$  hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi tarafından sırası ile 3- $\alpha$  5- $\alpha$  androstan 17  $\beta$ -diol, 3- $\alpha$  5- $\alpha$  tetrahidroprogesteron, 3- $\alpha$  5- $\alpha$  tetrahidrodeoksikortikosteron'a metabolize edilmektedir (Şekil 1) (3). Bu ürünlerin santral sinir sisteminde nörosteroidler olarak önemli fizyolojik fonksiyonları yerine getirdikleri düşünülmektedir. Bu fonksiyonlar; duyu durum, ritim, stres, uyku, hafıza, anksiyete ve cinsel fonksiyonlardır. 5- $\alpha$  redüktaz enzimi yukarıda kısaca özetlenen bu dönüşümlerde hız kısıtlayıcı basamaktır (3). Günümüzde iki adet 5ARİ günlük üroloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar Finasterid ve Dutasterid'tir. Finasterid, 5- $\alpha$  redüktaz Tip 2 enzimini inhibe etmekte ve plazma DHT seviyesini %75-80 oranında düşürmektedir. Dutaste-



**Şekil 1:** 5 $\alpha$  redüktaz ve 3 $\alpha$  hsd enzimlerinin substrat ve ürünleri (3). 3 $\alpha$  hsd: 3 $\alpha$  hidrosisteroid dehidrogenaz

rid ise Tip 1 ve Tip 2 5- $\alpha$  redüktaz enzimlerini inhibe etmekte ve plazma DHT seviyesini %90' dan fazla düşürmektedir (4). Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'na göre, iyi huylu prostat büyümesine bağlı alt üriner sistem semptomları olan erkeklerin medikal tedavisinde 5 ARİ tedavisi; prostat hacmi 40 ml'nin üzerinde standart tedavilerden birisi olmasına rağmen (Kanıt düzeyi 1b öneri derecesi A) (5), bazı çalışmaların sonuçları bu ilaçların erkek cinsel fonksiyonları üzerine zararlı etkileri olduğunu rapor etmiştir.

Finasterid ve Dutasterid'in erkek cinsel fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkileri en sık erektil disfonksiyon (ED), ejakülasyon bozukluğu ve libido azalması şeklinde özetlenebilir.

### 1. Eretil fonksiyon üzerine etkileri

ED, Finasterid'in değerlendirildiği klinik çalışmalarda en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur (Tablo 1). Üç bin kırk hastanın homojen olarak dağıtılarak plasebo ve 5 mg/gün Finasterid kollarına ayrıldığı randomize bir çalışmada; bir yıllık tedavi sonunda Finasterid kolunda %8.1, plasebo gurubunda ise %3.7 oranında ED saptanmıştır ( $p<0.001$ ) (6). Ancak tedavinin dördüncü yılında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Aynı hasta sayısını ve çalışma dizaynını içeren uzun dönem Proscar Etkinlik ve Güvenilirlik (PLESS) çalışmasında, aynı şekilde birinci yıl sonunda Finasterid grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranda ED saptanır iken (%5.1 vs %2.2) ikinci ve dördüncü yıl kontrollerinde bu fark saptanmamıştır (7). Bu çalışmanın yazarları plasebo ile karşılaştırıldığında Finasterid tedavisinin yalnızca ilk yılında erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki yan etkilerde artış olduğunu belirtmişlerdir. Dutasterid ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar görülmektedir. Yaşı 50 yıl, prostat hacmi 30 ml üzerinde olan 2802 erkeğin alındığı bir çalışmada, 0.5 mg/gün Dutasterid verilen grupta birinci yılın sonun-

da plasebo'ya göre anlamlı derecede yüksek oranda ED rapor edilmiştir (%6.1 vs. %3) (8). Başka bir çalışmada, 5655 erkek takip edilmiş ve Dutasterid 0.5 mg/gün verilen grupta tedavinin birinci yılında plaseboya göre anlamlı olarak yüksek oranda ED saptanmıştır (%4.7 vs. %1.7) (9). Her iki çalışmada da birinci yılda görülen anlamlı fark ikinci yılda saptanmamıştır. Yazarlar Dutasterid'in erkek cinsel fonksiyonları üzerine etkileri göz önüne alındığı zaman bu ilacın tolere edilebilir olduğunu belirtmişlerdir.

5ARİ tedavisini takiben ED gelişimi arasındaki mekanizma, androjenlerin erektil fizyolojideki rolü ile açıklanabilir. Çeşitli çalışmalar, androjenlerin; penil dorsal ve kavernoza sinirler, korpus kavernoza düz kas ve bağ dokusu ile penis sinyal yolağının yapısal bütünlüğünün korunması için vazgeçilmez olduğunu göstermiştir (10). Böylece, 5- $\alpha$  redüktaz inhibisyonu ile uyarılan androjen eksikliği ED gelişimine katkıda bulunabilir (3). Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ve bu enzimin sentezlediği nitrik oksit (NO), erektil fonksiyon için ana mediyatörlerdir. Androjenlerin rat penis korpus kavernozaumunda NOS ekspresyonunu arttırdığı, DHT'un ise NOS ekspresyonunu arttırmada T'dan daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (11). Kastre edilmiş ratlarda; T ve DHT, erektil yanıt ve refleks ereksiyon sayısını düzeltmektedir. Ancak deneklere günlük 5ARİ enjeksiyonu yapıldığında, yalnız DHT alan grupta erektil yanıt ve refleks ereksiyonlarda düzelme olmaktadır (12). Ayrıca ratlar üzerinde yapılan yeni bir çalışmada, ratlar üç gruba ayrılmıştır. (Grup 1: Kontrol, n=10; Grup 2: 8 hafta 0.5 mg/gün Dutasterid, Grup 3: 6 hafta 0.5 mg/gün Dutasterid kullanımı sonrası 2 hafta ilaçsız dönem) (13). Bu çalışmanın sonuçlarına göre Grup 2'de elektriksel uyarım ile korpus kavernozaumda gevşeme ve sodyum nitroprussid ile endotel gevşemesi, diğer gruplara göre daha fazla oranda azalmış olarak saptanmıştır. Grup 3'de ise bu değerler kontrol grubu ile benzer saptanmıştır. Ayrıca Dutasterid verilen Grup 2 ve 3'teki ratlarda kolinerjik ve adrenerjik uyarımın kontrol grubuna

**Tablo 1:** Finasterid ve Dutasterid'in cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri

	ED 5 ARİ/plasebo	Ejakülasyon bozukluğu 5 ARİ/plasebo	Libidoda azalma 5 ARİ/plasebo
Byrnes ve ark.*22	6.8/3.2	2.3/0.5	3.1/1.2
Tenover ve ark.*23	8.1/3.8	4/0.9	5.4/3.3
Andriole ve ark.#24	9/5.7	1.4/0.2	3.3/1.6

\*Finasterid, #Dutasterid, Rakamlar % olarak verilmiştir.

ED: Eretil disfonksiyon, 5 ARİ: 5 alfa redüktaz inhibitörü

göre azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmanın yazarları, belli bir süre Dutasterid kullanımında sonra ilacın bırakılmasını takiben erektil yanıtlarda düzelme olduğunu ancak kolinerjik ve adrenerjik yanıtların düşük kaldığını belirtmektedir. İlacı ne kadar kullandıktan sonra erektil fonksiyonların düzeldiği hala araştırılan bir konudur. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda da görüldüğü üzere 5ARİ'nin korpus kavernozum üzerine etkileri nedeni ile ED oluşabilmektedir. Ancak tedavinin devam etmesi ile uzun dönemde bu etkinin plasebo ile eşdeğer düzeye geldiği görülmektedir.

## 2. Ejakülasyon üzerine etkileri

Tablo 1'de görüldüğü gibi literatürdeki önemli çalışmalarda 5ARİ'nin ejakülasyon üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir. Ejakülasyon bozuklukları; ejakülat hacminde azalma ile ejakülasyon kaybı aralığında değişmektedir. Finasterid ile yapılan randomize klinik çalışmalarda, ejakülasyon bozukluğu %2.1 ile %7.7 aralığında rapor edilmiştir (14-16). Dört bin üçyüz yirmi beş erkeğin dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmaya prostat hacmi 30 ml ve serum prostat spesifik antijen düzeyi 1.5 ng/dl üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir (17). İki yıllık tedavi sonunda 0.5 mg/gün Dutasterid kullanan grupta %2.2 oranında ejakülasyon bozukluğu saptanır iken plasebo grubunda ise bu oran %0.8 olarak rapor edilmiştir. Kombine Avodart® ve Tamsulosin (CombAT) çalışmasında, 4844 hasta üç gruba ayrılmıştır (18). Gruplara sırası ile 0.5 mg/gün Dutasterid, 0.4 mg/gün Tamsulosin ve bunların kombinasyonu tedavileri verilmiştir. Dutasterid 0.5 mg/gün kullanan 1623 katılımcıda iki yıllık tedavi sonunda %0.6 oranında retrograd ejakülasyon, %0.5 oranında ejakülasyon yokluğu ve %0.3 oranında semen hacminde azalma rapor edilmiştir.

Sonuç olarak 5ARİ tedavisini takiben ejakülasyon bozuklukları görülebilmektedir. Bu etkiler düşük ya da önemsiz gibi görünse de, genel yaşam kalitesi üzerindeki etkileri kolaylıkla ölçülebilir değildir ve mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

### Kaynaklar:

1. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med.* 2007 Nov;4(6):1708-12.
2. Mysore V. Finasteride and sexual side effects. *Indian Dermatol Online J.* 2012 Jan;3(1):62-5.

## 3. Libido üzerine etkileri

5ARİ tedavisi libidoda azalmaya neden olabilmektedir (Tablo 1). Finasterid ile yapılan randomize klinik çalışmalarda %3.1 ile %5.4 oranında libidoda azalma bildirilmiştir (15,16). Altı yüz on üç hastanın dahil edildiği iki yıllık Proscar Etkinlik ve Güvenilirlik (PROSPECT) çalışmasında, 5 mg/gün Finasterid verilen grupta iki yıl tedavi sonunda %10 oranında libidoda azalma saptanır iken, bu oran plasebo grubunda %6.3 olarak rapor edilmiştir (19). 0.5 mg/gün Dutasterid tedavisi verilen 4254 erkeğin alındığı bir çalışmada, hastalar serum T değeri 300 ng/dl'nin üzerinde olanlar bir grubu, altında olanlar ise diğer yedi grubu oluşturacak şekilde toplam sekiz gruba ayrılmıştır. İki yıllık tedavi sonunda serum T değeri  $\geq 300$  ng/dl olan 3092 hastada %4.2 oranında libidoda azalma görülürken, bu oran plasebo grubunda %1.8 olarak rapor edilmiştir (20). Dutasterid'in değerlendirildiği 366 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise hastaların tümüne 0.5 mg/gün Dutasterid verilmiştir ve 6 aylık tedavi sonunda bu hastalarda %4 oranında libidoda azalma saptanmıştır (21). Sonuçlara baktığımızda 5ARİ tedavisinin önemli yan etkilerinden birisinin libidoda azalma olduğu açıkça görülmektedir.

## Sonuç

Cinsel aktivite, performans ve tatmin genel olarak ileri yaş ile birlikte azalmaktadır. BPH ile ilişkili alt üriner sistem septomlarının bu yaş grubu erkeklerde cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır. Semptomatik BPH'si olan erkeklere medikal tedavi başlarken göz önünde bulundurulması gereken önemli noktalardan birisi seçilecek olan tedavinin erkek cinsel fonksiyonları üzerine olan olası etkilerini bilmektir. BPH tedavisinin en önemli amacı semptomların rahatsız edici etkilerini hafifleterek hastanın yaşam kalitesini artırmak olduğu için hastaya 5ARİ tedavisi planlanırken, hastanın bu tedavinin cinsel fonksiyonlar üzerine olası olumsuz etkileri hakkında yeterince bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

3. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011 Mar;8(3):872-84.

4. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5 alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *J Sex Med.* 2008 Dec;5(12):2917-24.
5. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology 2012. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/12\\_Male\\_LUTS\\_LR%20May%209th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS_LR%20May%209th%202012.pdf)
6. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998 Feb 26; 338(9): 557-63.
7. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al; PLESS Study Group. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003 Mar;61(3):579-84.
8. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004 Apr;63(4):709-15.
9. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2003 Jul;44(1):82-8.
10. Mills TM, Reilly CM, Lewis RW. Androgens and penile erection: a review. *J Androl.* 1996 Nov-Dec;17(6):633-8.
11. Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ, Harbin A, Hellstrom WJ. The effects of chronic 5-alpha-reductase inhibitor (dutasteride) treatment on rat erectile function. *J Sex Med.* 2011 Nov;8(11):3066-74.
12. Seo SI, Kim SW, Paick JS. The effects of androgen on penile reflex, erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity in the rat. *Asian J Androl* 1999 Dec;1(4):169-74.
13. Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA, Lokman U, Akdemir AÖ, Cetinkaya M, et al. Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2012 Jul;9(7):1773-81.
14. Marberger MJ. Longterm effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWES Study Group. *Urology* 1998; 51: 677-86.
15. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. *Clin Ther* 1995; 17: 956-69.
16. Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. *Clin Ther* 1997; 19: 243-58.
17. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002 Sep;60(3):434-41.
18. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al. CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):616-21.
19. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Proscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study.* *CMAJ.* 1996 Nov 1;155(9):1251-9.
20. Marberger M, Roehrborn CG, Marks LS, Wilson T, Rittmaster RS. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1323-8.
21. Desgrandchamps F, Droupy S, Irani J, Saussine C, Comenducci A. Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia, and patient quality of life and discomfort, in clinical practice. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):83-8.
22. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clin Ther.* 1995 Sep-Oct;17(5):956-69.
23. Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. Primary Care Investigator Study Group. *Clin Ther.* 1997 Mar-Apr;19(2):243-58.
24. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 1;362(13):1192-202.